

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 904 505**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/26 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2016 PCT/IN2016/000009**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016 WO16113752**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2016 E 16717480 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.12.2021 EP 3247350**

54 Título: **Formulación líquida de cabazitaxel**

30 Prioridad:

12.01.2015 IN 102MU2015
03.07.2015 IN 2555MU2015

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2022

73 Titular/es:

EMCURE PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Emcure House T-184 M.I.D.C. Bhosari
Pune, Maharashtra 411026, IN

72 Inventor/es:

PATEL HIREN PRAVINBHAI;
PATEL HARESH ISHWARBHAI;
CHUDASAMA ARPAN SURESH;
PATEL NEHA MANUBHAI;
GONDALIYA DEEPAK PRAGJIBHAI;
GURJAR MUKUND KESHAV y
MEHTA SAMIT SATISH

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 904 505 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación líquida de cabazitaxel

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una formulación líquida estable de cabazitaxel. La formulación comprende cabazitaxel y al menos un solubilizante. Normalmente, las presentes formulaciones se presentan en forma de disoluciones o concentrados listos para usar. Además, la presente invención también se refiere a los procesos de fabricación de la formulación líquida estable de cabazitaxel.

Antecedentes de la invención

10 El compuesto químico benzoato de (2 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4-acetoxi-13-((2R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoil)oxi)-1-hidroxi-7,10-dimetoxi-9-oxo-5,20-epoxitaxel-11-en-2-ilo, que se conoce genéricamente como "cabazitaxel", es un miembro de la familia de los taxanos. El cabazitaxel es el análogo de 7,10-dimetoxi del docetaxel y, al igual que otros miembros de la familia de los taxanos, también es un inhibidor de los microtúbulos, que actualmente está aprobado en todo el mundo, en combinación con prednisona, para el tratamiento de pacientes con

15 cáncer de próstata metastásico refractario a las hormonas, tratados previamente con un régimen de tratamiento que contenía docetaxel.

El cabazitaxel se comercializa en todo el mundo con la marca JEVTANA® de Sanofi Aventis. JEVTANA® se suministra como un kit que consiste en (a) una inyección de JEVTANA®, que contiene 60 mg de cabazitaxel en 1,5 mL de polisorbato 80; y (b) un diluyente, que contiene aproximadamente 5,7 mL de etanol al 13 % (en p/p). Antes de la

20 administración, la inyección de JEVTANA® debe mezclarse primero con el diluyente, que diluye la cantidad de cabazitaxel hasta 10 mg/mL, y luego se diluye aún más en un recipiente sin PVC de 250 mL de disolución de cloruro de sodio al 0,9 % o de disolución de dextrosa al 5 % para infusión. La concentración de cabazitaxel en la disolución de infusión final resultante debe estar entre 0,10 mg/mL y 0,26 mg/mL.

La inyección de JEVTANA® es una formulación micelar. La disolución de premezcla preparada mediante la primera dilución está sobresaturada en un 400 % aproximadamente y es inherentemente inestable desde el punto de vista

25 físico. Requiere inversiones repetidas durante al menos 45 segundos para asegurar la mezcla completa de la disolución concentrada del fármaco y el diluyente. La disolución de premezcla, que tiene una concentración de 10 mg de cabazitaxel por mL, debe utilizarse inmediatamente, preferiblemente dentro de los 30 minutos siguientes y requiere una dilución adicional antes de su administración. Incluso después de la segunda dilución, la concentración de cabazitaxel en la disolución permanece sobresaturada y, por lo tanto, debe utilizarse para la administración intravenosa

30 inmediatamente, en 8 horas, si se conserva a temperatura ambiente, o en 24 horas, si se conserva en condiciones de refrigeración. Además, estas disoluciones sobresaturadas son propensas a la cristalización y, por tanto, la información de prescripción de JEVTANA® indica que si aparecen cristales y/o partículas en la disolución de infusión diluida, esta no debe utilizarse y debe desecharse.

Por lo tanto, varias veces se ha intentado preparar las formulaciones de cabazitaxel con propiedades mejoradas, aunque la propiedad lipofílica y su práctica insolubilidad en el agua, ya que tiene una solubilidad de aproximadamente

35 8 μ g por mL, es un problema para los investigadores en este campo.

La publicación de solicitud internacional n.º WO 2013/024495 divulga el cabazitaxel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un solubilizante disuelto en disolventes alcohólicos.

La publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2012/0065255 divulga una formulación farmacéutica estéril que comprende cabazitaxel que está sustancialmente libre de polisorbatos y aceite de ricino polietoxilado. La composición

40 comprende cabazitaxel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un solubilizante, succinato de polietilenglicol tocoferol, uno o más hidrotropos y opcionalmente uno o más agentes que tienen un pKa de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 y opcionalmente uno o más agentes antioxidantes.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2014/0171495 divulga un recipiente cerrado de composición farmacéutica líquida, que comprende una fase líquida y una fase gaseosa, en la que la fase líquida

45 comprende cabazitaxel, polisorbato 80, etanol y uno o más ajustadores de pH para mantener un pH de aproximadamente 2,8-6,0, y la fase gaseosa está saturada de CO₂.

La patente estadounidense n.º 7.241.907 divulga un proceso para preparar un solvato de acetona de cabazitaxel mediante cristalización a partir de una disolución acuosa de acetona y el uso del mismo para preparar una composición

50 farmacéutica.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de una formulación estable, en un único vial, para el cabazitaxel, que deba diluirse una sola vez para la infusión intravenosa. Lo ideal sería que dichas formulaciones se preparasen cómodamente para su uso y presentasen una mayor estabilidad de conservación en condiciones ambientales.

Objeto de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica estable que comprenda cabazitaxel.

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación estable, en un único vial, adecuada para la administración parenteral que comprende cabazitaxel, que está lista para la dilución directa con una disolución de infusión o para la introducción directa en una bolsa de infusión.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica inyectable estable que comprenda cabazitaxel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un solubilizante y un disolvente.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso sencillo y comercialmente viable para la preparación de una formulación inyectable de cabazitaxel.

10 Resumen de la invención

El solicitante ha desarrollado formulaciones estables de cabazitaxel. Estas formulaciones de cabazitaxel son concentrados inyectables en un único vial, que son líquidos estériles en un único vial listos para ser diluidos con una disolución de infusión.

15 Así, la presente invención proporciona una composición farmacéutica líquida y estable que consiste en cabazitaxel al 1 % en p/p, polietilenglicol 400 al 42,70 % en p/p, etanol al 39,5 % en p/p, ácido cítrico anhidro al 0,1 % en p/p, e hidroxistearato de macrogol 15 al 16,70 % en p/p, de acuerdo con la reivindicación 1.

También se divulga una composición farmacéutica líquida estable en forma de nanodispersión que comprende nanopartículas con un tamaño promedio inferior a 500 nm, preferiblemente inferior a 300 nm.

20 En una realización, la composición farmacéutica líquida y estable de la presente invención es una formulación lista para usar, adecuada para la administración parenteral.

La presente invención también proporciona un método para la preparación de la composición farmacéutica estable y líquida de la presente invención, de acuerdo con la reivindicación 6.

25 Estas y otras ventajas de las composiciones divulgadas en el presente documento, así como las características inventivas adicionales, serán evidentes a partir de la descripción de la invención proporcionada en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a una composición farmacéutica líquida y estable de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

30 La presente invención también se dirige a una composición estable, líquida, de cabazitaxel, presentada como una disolución inyectable en un único vial, lista para la dilución directa con una disolución de infusión, sin necesidad de preparar una disolución de premezcla.

La "disolución inyectable en un único vial" se refiere a un líquido estéril en un único vial que puede administrarse por vía intravenosa a un paciente tras su dilución con una única disolución de infusión, es decir, puede no ser necesaria ninguna otra dilución antes de la dilución con la disolución de infusión.

35 La "disolución de infusión" se refiere a una disolución isotónica estéril, típicamente conservada en una bolsa o frasco que se emplea para diluir el concentrado inyectable en un único vial o el concentrado inyectable diluido para su administración a un paciente.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cabazitaxel" incluye el compuesto cabazitaxel, las sales farmacéuticamente aceptables del cabazitaxel, los isómeros, los solvatos, los complejos y los hidratos, las formas anhidras de los mismos, y cualquier forma polimórfica o amorfa o combinaciones de las mismas.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "composiciones estables" se refiere a cualquier preparación de cabazitaxel que tenga la suficiente estabilidad como para permitir la conservación a una temperatura conveniente, como por ejemplo entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 60 °C, durante un período de tiempo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición es estable durante un período de tiempo, como, por ejemplo, al menos una semana, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, al menos un año o al menos dos años.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solubilizante" se refiere a un disolvente que es capaz de disolver el cabazitaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "estabilizante" se refiere a una sustancia que permite la conservación estable de la composición farmacéutica de la presente invención. El término "estabilización" se refiere a

5 que la pérdida de un ingrediente activo es inferior a una determinada cantidad, normalmente inferior al 10 %, durante un período determinado y en unas condiciones de conservación específicas. El término estabilizante, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a uno o más agentes que aumentan la estabilidad de la formulación de cabazitaxel, por ejemplo, aumentando la cantidad de tiempo antes de que el cabazitaxel se degrade a una forma inutilizable. En realizaciones específicas, el agente prolonga la eficacia del cabazitaxel a lo largo del tiempo y/o al someterlo a condiciones que degradan el cabazitaxel a una forma que tiene una eficacia reducida, siendo ejemplos de dichas condiciones el aire, el calor y/o la luz.

También se divulga una composición farmacéutica líquida estable en forma de nanodispersión que comprende nanopartículas con un tamaño promedio inferior a 500 nm, preferiblemente inferior a 300 nm.

10 Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "nanopartículas" significa cualquier partícula que tenga dimensiones controladas del orden de los nanómetros. Las nanopartículas, tal como se utilizan en la presente invención, se refieren a una nanopartícula polimérica (matriz de polímero que atrapa el fármaco) y/o una nanovesícula polimérica (vesícula de tamaño nanométrico estabilizada con polímero que encapsula el fármaco) y/o una nanocápsula polimérica (membrana polimérica que rodea el fármaco en el núcleo) y/o partículas de tamaño nanométrico del fármaco
15 estabilizadas por tensioactivos, y similares que tienen un tamaño promedio inferior a 500 nm, preferiblemente, inferior a 300 nm.

Las formulaciones de la presente invención son particularmente adecuadas para su uso en la administración parenteral, y se emplean típicamente en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a las hormonas, previamente tratados con un régimen de tratamiento que contenía docetaxel.
20

También se divulgan formulaciones que comprenden nanopartículas con un tamaño promedio inferior a 300 nm dispersadas en un vehículo que comprende un disolvente miscible en agua; dichas nanopartículas comprenden un derivado del taxano, un polímero y una cantidad muy baja de tensioactivos.

25 Las nanopartículas o las partículas de tamaño nanométrico ofrecen, por sí mismas, muchas ventajas en cuanto a la administración eficaz de fármacos. Se ha comprobado que la incorporación de un fármaco en un vehículo de administración o la unión del fármaco al vehículo puede ofrecer muchas ventajas en comparación con la administración del fármaco en su forma libre. La incorporación del fármaco en el vehículo puede afectar a la distribución específica de tejido, en particular a la acumulación preferente en un determinado tejido de interés o en el lugar de la enfermedad, a la orientación del fármaco a un tipo de célula concreto, a la disminución de la interacción con los componentes
30 sanguíneos, a la mejora de la protección del fármaco frente a la degradación prematura y al aumento del tiempo de circulación. Las nanopartículas tienen una especificidad modificada, lo que les permite suministrar una mayor concentración de agente farmacéutico a un lugar deseado o sitio de acción diana. Tras la administración intravenosa, las partículas son reconocidas por los macrófagos del hígado y del bazo y son captadas preferiblemente por los macrófagos del hígado.

35 El tamaño de partícula de las nanopartículas se determina utilizando métodos convencionales de medición y expresión del tamaño de partícula, tal como el análisis del tamaño de partícula de Malvern, el tamizado, la microscopía óptica de dispersión de luz, el análisis de imágenes, la sedimentación y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. La información sobre la distribución del tamaño de partícula puede obtenerse a partir de los valores D10, D50 y D90, tal como pueden generarse a partir de una determinación del tamaño de partícula de Malvern. Sin querer estar
40 limitados por ninguna teoría, los solicitantes creen que la administración del fármaco a través de una nanodispersión que comprende nanopartículas con un tamaño promedio inferior a 500 nm, preferiblemente inferior a 300 nm, conduce a una mayor internalización y acumulación del fármaco en los tejidos y células tumorales diana. Este aumento de los niveles de internalización proporciona una potente estrategia de tratamiento para curar los tumores asociados al cáncer.

45 El tamaño de partícula de las nanopartículas está en el intervalo de 10 nm a 475 nm. En las realizaciones preferidas de la presente invención, el tamaño de partícula es inferior a 200 nm. En las realizaciones más preferidas de la presente invención, el tamaño de partícula está en el intervalo de 10 nm a 200 nm. La presente invención proporciona típicamente una nanodispersión que comprende nanopartículas con un tamaño promedio inferior a 300 nm dispersadas en un vehículo que comprende un disolvente miscible en agua; dichas nanopartículas comprenden uno o
50 más derivados de taxano, un polímero y un tensioactivo.

También se divulga una composición farmacéutica que comprende cabazitaxel en concentraciones de aproximadamente 5 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL. Típicamente, las concentraciones de cabazitaxel están en el intervalo de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL.

55 Los solubilizantes incluyen, pero no se limitan a alcohol bencílico, alcohol terc-butílico, alcohol isopropílico, ácido acético, glicoles, polisorbatos, ésteres de polioxietilenglicol, derivados de aceite de ricino de polioxietileno y mezclas adecuadas de los mismos.

El glicol se selecciona preferiblemente del grupo formado por polietilenglicoles, propilenglicol, tetraglicol y sus mezclas. El polietilenglicol (por ejemplo, PEG 300 y PEG 400) es un excipiente muy utilizado en las formulaciones farmacéuticas. Preferiblemente, el polietilenglicol tiene un peso molecular en el intervalo de 200 a 600. Más preferiblemente, el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 400 (PEG 400). Los expertos en la técnica sabrán que es probable que un polietilenglicol que tenga un peso molecular superior a 600 sea sólido y pueda utilizarse en sistemas no acuosos.

Los expertos en la técnica entenderán que cuando el sistema de disolventes se describe como no acuoso, esto indica simplemente que no se añade agua específicamente a la formulación. Puede haber algo de agua en la formulación debido a su presencia en algunos de los componentes comerciales utilizados, y también puede absorberse agua del entorno en la formulación. Las formulaciones que contienen estas cantidades insignificantes de agua se incluyen en el alcance de la solicitud. Debido a la buena solubilidad del cabazitaxel en etanol, éste se utiliza habitualmente como disolvente no acuoso.

Se pueden utilizar diversas sustancias como estabilizantes en las formulaciones inyectables. En determinadas realizaciones, el estabilizante o el agente que mejora la estabilidad puede considerarse un conservante y/o un antioxidante, agentes quelantes, pero si no desestabilizan la formulación. Los antioxidantes útiles pero ejemplares incluyen uno o más de los siguientes: cisteína, acetilcisteína, tioglicerol, ácido cítrico, alfa-tocoferol o una combinación de ellos. En otra realización, el agente que mejora la estabilidad incluye, por ejemplo, agentes quelantes (por ejemplo, citrato, ácido málico, edetato o pentetato), pirofosfato de sodio y gluconato de sodio.

También se divulga una formulación de cabazitaxel que puede formar una formulación de nanopartículas tras su dilución final. Por lo tanto, para aumentar la estabilidad incrementando el potencial zeta negativo de las nanopartículas, se pueden añadir ciertos componentes con carga negativa como agentes potenciadores de la estabilidad. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, entre otros, las sales biliares, los ácidos biliares, el ácido glicocólico, el ácido cólico, el ácido quenodesoxicólico, el ácido taurocólico, el ácido glicoquenodeoxicólico, el ácido tauroquenodeoxicólico, el ácido litocólico, el ácido ursodesoxicólico, el ácido deshidrocólico y otros; los fosfolípidos, incluidos los fosfolípidos a base de lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidoilfosfatidilcolina y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos, como la L-alfa-dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), la dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), la diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), la fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC) y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes con carga negativa también son adecuados como agentes potenciadores de la estabilidad, por ejemplo, el colesterilsulfato de sodio y similares.

También se divulgan formulaciones que pueden contener tampones, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes emulsionantes, ajustadores del pH, antioxidantes y conservantes que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del destinatario.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitarias o multidosis, tales como ampollas y viales, y pueden conservarse en una condición de liofilizado que solo requiere la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar una formulación líquida de cabazitaxel en un único recipiente cerrado. La formulación líquida de cabazitaxel en el vial único es estable y está lista para ser diluida una vez y administrada a un paciente. El método de acuerdo con la reivindicación 6 comprende las etapas de:

- i. disolver o mezclar polietilenglicol 400, ácido cítrico anhidro e hidroxistearato de macrogol 15 en etanol;
- ii. disolver el cabazitaxel en la disolución obtenida en la etapa (i), y ajustar el pH si es necesario;
- iii. filtrar la disolución obtenida en la etapa (ii) a través de un filtro de membrana de calidad estéril adecuado;
- iv. purgar nitrógeno puro hacia la disolución final filtrada; y
- v. introducir un volumen medido de la disolución en viales y purgar el nitrógeno puro en el espacio de cabeza de los viales antes de cerrarlos con un tapón de goma.

El siguiente ejemplo 1 ilustra aún más la invención. Los ejemplos 2-6 son ejemplos comparativos que no forman parte de la presente invención.

Tabla 1 - Formulaciones líquidas de cabazitaxel

Se preparó una disolución inyectable de cabazitaxel utilizando los excipientes indicados en la siguiente tabla. Todos los excipientes se disuelven en etanol y luego se añade a esta disolución la cantidad necesaria de cabazitaxel. La disolución obtenida se filtró por medio de una filtración estéril y se introdujo en viales.

ES 2 904 505 T3

Sr. n.º	Ingredientes	% en p/p					
		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
1	Cabazitaxel	1,00	1,00	10,00	10,00	2,72	2,15
2	Polietilenglicol 400	42,70	54,90	43,88	70,00	--	--
3	Etanol	39,50	41,00	39,98	10,00	26,53	42,24
4	Ácido cítrico anhidro	0,10	1,42	0,40	--	--	--
5	Hidroxiestearato de Macrogol 15	16,70	--	--	--	--	--
6	Alfa-tocoferol	--	0,08	--	--	--	--
7	Colesterilsulfato de sodio	--	1,56	0,70	0,67	--	--
8	Polisorbato 80	--	--	--	--	70,74	55,61
9	Fosfatidilcolina de soja	--	--	5,00	--	--	--
10	Polímero de ácido caprílico	--	--	--	0,83	--	--
11	Povidona	--	--	--	8,33	--	--

Ejemplo 7: Estudio de estabilidad

Las formulaciones preparadas según la tabla 1 se someten a estudios de estabilidad. Los resultados se resumen en las siguientes tablas 2 y 3.

5 Tabla 2 - Resultados del estudio de estabilidad a 40 °C/75 % de HR

n.º de formulación	Contenido de impurezas (en %) en función del tiempo (en días):				
	Inicialmente	30 días	60 días	90 días	180 días
Ejemplo 1	0,21	0,31	0,31	0,36	0,66
Ejemplo 2	0,17	0,20	0,36	0,40	0,60
Ejemplo 3	0,25	ND*	0,40	0,48	0,57
Ejemplo 4	0,13	0,23	0,17	0,19	0,24
Ejemplo 5	0,20	0,35	0,61	0,54	0,87
Ejemplo -6	0,10	0,48	0,66	0,86	1,48
*ND - No se detecta					

ES 2 904 505 T3

Tabla 3 - Resultados del estudio de estabilidad a 25 °C/60 % de HR

n.º de formulación	Contenido de impurezas (en %) en función del tiempo (en días):					
	Inicialmente	30 días	60 días	90 días	180 días	270 días
Ejemplo -1	0,21	0,23	0,29	0,18	0,25	0,33
Ejemplo -2	0,17	0,20	0,17	0,18	0,25	0,41
Ejemplo -3	0,25	ND*	ND*	0,20	0,75	0,38
Ejemplo -4	0,13	0,12	0,13	0,18	0,12	0,19
Ejemplo -5	0,20	0,17	0,39	0,18	0,32	--
Ejemplo -6	0,10	0,30	0,28	0,35	0,76	0,66
*ND - No se detecta						

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica líquida y estable, que consiste en cabazitaxel al 1 % en p/p, polietilenglicol 400 al 42,70 % en p/p, etanol al 39,50 % en p/p, ácido cítrico anhidro al 0,1 % en p/p e hidroxistearato de macrogol 15 al 16,70 % en p/p.
- 5 2.- La composición farmacéutica líquida y estable de la reivindicación 1, en la que la composición es estable durante al menos aproximadamente 3 meses.
- 3.- La composición farmacéutica líquida y estable de la reivindicación 1, en la que la composición es estable durante al menos aproximadamente 2 años.
- 10 4.- La composición farmacéutica líquida y estable de la reivindicación 1, en la que la composición es una formulación lista para usar.
- 5.- La composición farmacéutica líquida y estable de la reivindicación 1, en la que la composición es adecuada para la administración parenteral.
- 6.- Un método de preparación de la composición farmacéutica líquida y estable de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- 15 i. disolver o mezclar polietilenglicol 400, ácido cítrico anhidro e hidroxistearato de macrogol 15 en etanol;
- ii. disolver el cabazitaxel en la disolución obtenida en la etapa (i), y ajustar el pH si es necesario;
- iii. filtrar la disolución obtenida en la etapa (ii) a través de un filtro de membrana de calidad estéril adecuado;
- iv. purgar nitrógeno puro hacia la disolución final filtrada; y
- 20 v. introducir un volumen medido de la disolución en viales y purgar y purgar el nitrógeno puro en el espacio de cabeza de los viales antes de cerrarlos con un tapón de goma.