(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 663 324**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/51	(2006.01)
A61K 9/19	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/42	(2007.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/337	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2006** **E 11170007 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017** **EP 2404594**

(54) Título: **Composiciones que comprenden docetaxel con estabilidad incrementada**

(30) Prioridad:

31.08.2005 US 712865 P
14.11.2005 US 736931 P
14.11.2005 US 736962 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2018

(73) Titular/es:

ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US

(72) Inventor/es:

YANG, ANDREW;
DE, TAPAS;
DESAI, NEIL P.;
YIM, ZACHARY y
SOON-SHIONG, PATRICK

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 324 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

Composiciones que comprenden docetaxel con estabilidad incrementada

Antecedentes de la invención

Existe un número cada vez mayor de fármacos farmacéuticos formulados que son poco solubles o insolubles en disoluciones acuosas. Dichos fármacos presentan retos para su administración en una forma inyectable tal como mediante administración parenteral. Una formulación bien diseñada debe ser capaz, como mínimo, de presentar una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco poco soluble al sitio de absorción deseado, en una forma absorbible. Además, estas composiciones tienden a ser inestables, produciéndose la sedimentación y/o precipitación en menos de 24 horas después de la rehidratación o reconstitución.

Los taxanos, en particular los dos fármacos taxanos disponibles actualmente, paclitaxel y docetaxel, son agentes antitumorales potentes. El paclitaxel es muy poco soluble en agua (menos de 10 µg/mL) y, como resultado, no puede formularse de forma práctica con un medio acuoso para la administración IV. Actualmente, el paclitaxel se formula para la administración IV a pacientes con cáncer en una disolución con aceite de ricino polioxietilado (Polioxil 35 o Cremophor®) como el disolvente/tensioactivo principal, empleando altas concentraciones de etanol como codisolvente. Una de las mayores dificultades en la administración de paclitaxel es la aparición de reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones, que incluyen erupciones cutáneas graves, urticarias, eritema, disnea, taquicardia y otros, pueden atribuirse, al menos en parte, a las altas concentraciones de etanol y Cremophor usadas como disolventes en la formulación. El docetaxel, un análogo del paclitaxel, se produce de forma semisintética a partir de 10-deacetil bacatina III, un precursor no citotóxico extraído de las agujas de *Taxus baccata* y esterificado con una cadena lateral sintetizada químicamente (Cortes y Pazdur, 1995, J. Clin. Oncol. 13(10):2643-55). Como el paclitaxel, el docetaxel es muy poco soluble en agua. Actualmente, el disolvente/tensioactivo más preferido usado para disolver el docetaxel es polisorbato 80 (Tween 80) (Bissery et al. 1991 Cancer Res. 51(18):4845-52; Tomiak et al. 1992). Como el Cremophor, el Tween causa frecuentemente reacciones de hipersensibilidad en los pacientes. Además, el Tween 80 no puede usarse con aparatos de administración de PVC debido a su tendencia a lixiviar ftalato de dietilhexilo. que es altamente tóxico.

La purificación de paclitaxel y docetaxel semisintéticos es un problema desafiante debido a la formación de varios productos de degradación a lo largo de la ruta sintética. Además, se encuentra que los taxanos purificados experimentan degradación, incluso en condiciones de almacenamiento controladas. Por lo tanto, es deseable desarrollar formas estables de estas moléculas que retengan las propiedades anticancerosas deseables. Los esfuerzos previos para obtener docetaxel adecuado se han centrado en procesos para preparar formar trihidratadas de docetaxel, que se creía que tenían una estabilidad sustancialmente mayor que la del producto anhidro. Véanse, p. ej., las Pat. U.S. Nos. 6.022.985; 6.838.569.

Con el fin de conseguir los efectos terapéuticos esperados de agentes poco solubles en agua tales como paclitaxel y docetaxel, habitualmente se requiere que se administre a un paciente una forma solubilizada o forma nanodispersada del agente.

Así, se han desarrollado varios métodos que están basados en el uso de: disolventes auxiliares; tensioactivos; formas solubles del fármaco, p. ej., sales y solvatos; formas químicamente modificadas del fármaco, p. ej., profármacos; complejos solubles polímero-fármaco; vehículos especiales de fármacos tales como liposomas; y otros. De hecho, el uso de micelas de copolímeros en bloque anfílicos ha atraído gran parte del interés como un vehículo de fármacos potencialmente efectivo que es capaz de solubilizar un fármaco hidrofóbico en un entorno acuoso.

Cada uno de los métodos anteriores está obstaculizado por uno o más problemas particulares. Por ejemplo, el método basado en el uso de micelas de tensioactivo para solubilizar fármacos hidrofóbicos tiene problemas ya que algunos de los tensioactivos son relativamente tóxicos y se produce la precipitación de los fármacos hidrofóbicos cuando se someten a dilución.

Previamente, se han desarrollado formulaciones de liposomas basadas en fosfolípidos para paclitaxel, Taxotere y otros taxanos activos (Straubinger et al. 1993, J. Natl. Cancer Inst. Monogr. (15):69-78; Straubinger et al. 1994; Sharma et al. 1993, Cancer Res. 53(24):557-81; Sharma y Straubinger 1994, Pharm. Res. 11(6):889-96; A. Sharma et al. 1995, J. Pharm. Sci. 84(12):1400-4) y se han estudiado las propiedades físicas de estas y otras formulaciones de taxanos (Sharma y Straubinger 1994, Pharm. Res. 11(6):889-96; U.S. Sharma et al. 1995, J. Pharm. Sci. 84(10):1223-30; Balasubramanian y Straubinger 1994, Biochemistry 33(30):8941-7; Balasubramanian et al. 1994, J. Pharm. Sci. 83(10):1470-6). La utilidad principal de estas formulaciones es la eliminación de la toxicidad relacionada con el excipiente Cremophor EL y una reducción en la toxicidad del taxano en sí mismo, como se demuestra en varios modelos tumorales en animales (Sharma et al. 1993, Cancer Res. 53(24):557-81; A. Sharma et al. 1995, J. Pharm. Sci. 84(12):1400-4; Sharma et al. 1996, Cancer Lett. 107(2):265-272). Esta observación se aplica a varios taxanos además de paclitaxel (A. Sharma et al. 1995, J. Pharm. Sci. 84(12):1400-4). En algunos casos, la potencia antitumoral del fármaco parece ser ligeramente mayor para las formulaciones basadas en liposomas (Sharma et al. 1993, Cancer Res. 53(24):557-81).

Estas formulaciones liposomales comprenden fosfolípidos y otros aditivos, además del taxano, y pueden almacenarse en un estado seco. Después de la adición de una fase acuosa a la mezcla, se forman partículas espontáneamente y pueden adoptar la forma de liposomas (Straubinger et al. 1993). Los liposomas son estructuras vesiculares cerradas que consisten en una membrana en bicapa limitante que rodea un núcleo acuoso. Una composición de formulación preferida (Sharma y Straubinger 1994) contiene un fosfolípido neutro (zwitteriónico) tal como lecitina (fosfatidilcolina, 80-90 % en relación molar), junto con un fosfolípido cargado negativamente tal como fosfatidilglicerol (10-20 %). El último previene la agregación de las partículas mediante repulsión electrostática. El contenido en taxano más estable está en el intervalo de 3-4 % en moles (respecto al contenido total de fosfolípidos); dichos liposomas pueden ser físicamente y/o químicamente estables durante 2 meses después de la hidratación. En la mayor parte de las condiciones, las formulaciones de paclitaxel que contienen concentraciones mayores de fármaco (p. ej., 8 % en moles) son muy inestables y pueden precipitar en minutos después de la preparación (Sharma y Straubinger 1994).

La mayor preocupación respecto a estas formulaciones ha sido el contenido relativamente bajo en taxano de formulaciones aceptablemente estables (3-5 % en moles), lo que necesita la administración de una gran cantidad de fosfolípido (5-10 gm) a pacientes con el fin de proporcionar la dosis anticipada del fármaco. Aunque a los seres humanos se les proporcionan frecuentemente grandes cantidades de lípidos por vía intravenosa para Nutrición Parenteral Total (TPN), un objetivo de desarrollo importante ha sido producir liposomas de taxanos que tengan un mayor contenido en taxanos.

Otras estrategias para formular fármacos poco solubles para administración oral o parenteral incluyen, por ejemplo, formulaciones en las que el fármaco poco soluble es una emulsión de aceite en agua, una microemulsión, o una disolución de micelas u otras partículas vehiculares multilamelares. Aunque dichas estrategias pueden ser apropiadas para algunos agentes terapéuticos hidrofóbicos ionizables así como no ionizables, no se aprovechan de las propiedades químicas de ácido-base únicas, y propiedades de solubilidad asociadas, de los compuestos ionizables.

Los fármacos que son insolubles en agua pueden tener unos beneficios significativos cuando se formulan como una suspensión estable de partículas submicrométricas. El control exacto del tamaño de las partículas es esencial para el uso seguro y eficaz de estas formulaciones. Las partículas deben ser menores de siete micrómetros de diámetro para pasar de forma segura a través de los capilares sin causar embolia (Allen et al., 1987; Davis y Taube, 1978; Schroeder et al., 1978; Yokel et al., 1981, Toxicol. Lett. 9(2):165-70).

Otra estrategia se describe en la Patente U.S. No. 5.118.528 que describe un proceso para preparar nanopartículas. El proceso incluye las etapas de: (1) preparar una fase líquida de una sustancia en un disolvente o una mezcla de disolventes a la que puede añadirse uno o más tensioactivos, (2) preparar una segunda fase líquida de un no disolvente o una mezcla de no disolventes, siendo el no disolvente miscible con el disolvente o mezcla de disolventes para la sustancia, (3) añadir conjuntamente las disoluciones de (1) y (2) con agitación y (4) retirar los disolventes no deseados para producir una suspensión coloidal de nanopartículas. La patente '528 describe que produce partículas de la sustancia menores de 500 nm sin el suministro de energía. En particular, la patente '528 afirma que es indeseable el uso de equipamiento de alta energía tal como sonicadores y homogeneizadores.

La Patente U.S. No. 4.826.689 describe un método para preparar partículas con tamaño uniforme de fármacos u otros compuestos orgánicos insolubles en agua. En primer lugar, se disuelve un compuesto orgánico sólido adecuado en un disolvente orgánico y la disolución puede diluirse con un no disolvente. Después, se infunde un líquido que precipita lo acuoso, precipitando partículas no agregadas con un diámetro medio sustancialmente uniforme. Las partículas se separan entonces del disolvente orgánico. Dependiendo del compuesto orgánico y del tamaño deseado de las partículas, los parámetros de temperatura, relación de no disolvente a disolvente orgánico, velocidad de infusión, velocidad de agitación y volumen pueden variarse según la patente. La patente '689 describe que este proceso forma un fármaco en un estado metaestable que es termodinámicamente inestable y que se convierte eventualmente en un estado cristalino más estable. La patente '689 describe el atrapamiento del fármaco en un estado metaestable en el que la energía libre se encuentra entre la de la disolución del fármaco de partida y de la forma cristalina estable. La patente '689 describe la utilización de inhibidores de la cristalización (p. ej., polivinilpirrolidinona) y agentes tensioactivos (p. ej., poli(oxietileno-co-oxipropileno)) para hacer que el precipitado sea lo suficientemente estable como para aislarse por centrifugación, filtración en membrana u ósmosis inversa.

Otra estrategia para proporcionar fármacos insolubles para administración parenteral se describe en la Patente U.S. No. 5.145.684. La patente '684 describe la molienda en húmedo de un fármaco insoluble en presencia de un modificador de la superficie para proporcionar una partícula de fármaco que tiene un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 400 nm. La patente '684 describe que el modificador de la superficie se adsorbe en la superficie de la partícula de fármaco en una cantidad suficiente como para prevenir la aglomeración en partículas mayores. Las nanopartículas de fármacos insolubles preparadas en condiciones de altas fuerzas de cizalladura (p. ej., sonicación, homogeneización con alta presión, o semejantes) con polímeros biocompatibles (p. ej., albúmina) se describen, por ejemplo, en las Patentes U.S. Nos. 5.916.596, 6.506.405 y 6.537.579 y también en la Publicación de Patente U.S. 2005/0004002 A1.

A la vista de lo anterior, existe una necesidad de composiciones farmacéuticas que comprendan fármacos poco solubles en agua con estabilidad física y química incrementada, que eliminen el uso de disolventes y excipientes fisiológicamente dañinos y métodos de producción de estas. Es deseable que dichas composiciones farmacéuticas no se degraden, permanezcan estables en condiciones de almacenamiento y permanezcan físicamente y/o químicamente estables después de la rehidratación. También sería deseable tener una composición farmacéutica que comprenda una forma anhidra del fármaco poco soluble en agua que tenga una mayor solubilidad en disolventes y excipientes usados tradicionalmente, así como en disolventes y excipientes que no sean fisiológicamente dañinos. La presente invención proporciona dichas composiciones farmacéuticas y métodos.

Resumen breve de la invención

La invención proporciona composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden docetaxel y un polímero biocompatible, en las que el docetaxel usado para la preparación de la composición está en una forma anhidra y en las que la composición carece de tensioactivo.

También se describen composiciones (tales como composiciones farmacéuticas) que comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como docetaxel) y un agente estabilizante, en las que la estabilidad de la composición se aumenta comparada con la de una composición sin el agente estabilizante. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además un polímero biocompatible (tal como proteínas vehiculares descritas en la presente memoria). El agente estabilizante incluye, por ejemplo, agentes quelantes (tales como citrato, ácido málico, edetato y pentetato), pirofosfato de sodio y gluconato de sodio.

Se proporcionan varias composiciones (tales como composiciones farmacéuticas), que comprenden docetaxel, en las que el docetaxel usado para la preparación de la composición está en forma anhidra (por ejemplo, el docetaxel puede ser anhidro antes de ser incorporado en la composición). La composición comprende además un polímero biocompatible (tal como una proteína vehicular descrita en la presente memoria). En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente estabilizante (tal como los agentes estabilizantes descritos en la presente memoria). En algunas realizaciones, la composición comprende tanto un polímero biocompatible (tal como proteínas vehiculares descritas en la presente memoria) como un agente estabilizante.

También se proporcionan formas de dosificación unitarias de composiciones descritas en la presente memoria, artículos de fabricación que comprenden las composiciones o formas de dosificación unitaria inventivas en un envasado adecuado y kits que comprenden las composiciones. También se describen métodos para preparar y usar estas composiciones como se describe en la presente memoria.

Debe entenderse que una. alguna, o todas las propiedades de las varias realizaciones descritas en la presente memoria pueden combinarse para formar otras realizaciones de la presente invención.

Descripción breve de las figuras

La Figura 1 muestra la pérdida de peso corporal de ratas a una dosis de 5 mg/kg de docetaxel para una formulación de nanopartículas de albúmina de docetaxel (*Nab*-docetaxel) y Tween 80-docetaxel (Taxotere®). La dosificación se produjo en los días 0, 4 y 8.

La Figura 2 muestra la comparación de neutropenia en ratas a una dosis de 5 mg/kg para *Nab*-docetaxel y Tween 80-docetaxel (Taxotere®). La dosificación se produjo en los días 0, 4 y 8.

Las Figuras 3A-3D muestran la comparación farmacocinética de *Nab*-docetaxel y Taxotere. Las Figuras 3A-3C muestran la concentración plasmática de *Nab*-docetaxel y Taxotere® a dosis de 10 mg/kg, 20 mg/kg y 30 mg/kg, respectivamente. La Figura 3D muestra la relación lineal entre la AUC (Área Bajo la Curva) y la dosis para *Nab*-docetaxel y la relación no lineal entre la AUC y la dosis para Taxotere. El *Nab*-docetaxel presentó una relación lineal ajustada por la ecuación AUC=218*Dosis; el Taxotere presentó una curva exponencial ajustada por la ecuación AUC=722*exp(0,10*Dosis).

La Figura 4 muestra la inhibición de la unión del fármaco a albúmina en presencia de tensioactivo Tween 80 y Cremophor EL®/EtOH.

Las Figuras 5A y 5B muestran la actividad antitumoral (5A) y pérdida de peso corporal (5B) con *Nab*-docetaxel en ratones con xenoinjerto de tumor de colon H29. Los ratones se dosificaron con *Nab*-docetaxel a 15 mg/kg, q4dx3.

Las Figuras 6A y 6B muestran la actividad antitumoral (6A) y pérdida de peso corporal (6B) en ratones con xenoinjerto de tumor de colon HCT116 dosificados con disolución salina, *Nab*-docetaxel (22 mg/kg) y Taxotere (15 mg/kg).

Las Figuras 7A y 7B muestran la pérdida de peso corporal (7A) y actividad antitumoral (7B) en ratones con xenoinjerto de tumor de próstata PC3 dosificados con disolución salina, *Nab*-docetaxel (10, 15, 20, 30 mg/kg) y Tween 80-docetaxel (10 mg/kg).

Descripción detallada de la invención

La presente invención en una de sus realizaciones proporciona composiciones y métodos para la preparación de docetaxel y otros agentes farmacéuticos o fármacos poco solubles en agua que retienen los efectos terapéuticos deseados y permanecen físicamente y/o químicamente estables después de la exposición a determinadas condiciones tales como almacenamiento prolongado, temperatura elevada, o dilución para administración parenteral.

Una composición estable, es, por ejemplo, una que permanece físicamente y/o químicamente estable y, por lo tanto, que no muestra evidencia de precipitación o sedimentación durante al menos aproximadamente 8 horas, incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 24 horas, 48 horas, o hasta aproximadamente 96 horas después de la reconstitución o rehidratación. Por ejemplo, las composiciones pueden permanecer estables durante al menos 24 horas después de la reconstitución o rehidratación.

La estabilidad de una suspensión se evalúa generalmente (pero no necesariamente) en las condiciones habituales de transporte y almacenamiento esperadas durante la distribución del producto (tal como temperatura ambiente (tal como 20-25 °C) o condiciones refrigeradas (tal como 4 °C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no presenta floculación o aglomeración de partículas visible a simple vista o cuando se observa en el microscopio óptico con un aumento de 1.000 veces (u otras técnicas adecuadas para la caracterización de partículas), aproximadamente a los quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también puede evaluarse en condiciones exageradas de temperatura, humedad, luz, y/u otras, para ensayar la estabilidad de las composiciones en un ensayo acelerado. Por ejemplo, la estabilidad puede evaluarse a una temperatura que es mayor de aproximadamente 40 °C. La estabilidad de la composición también puede evaluarse, por ejemplo, por la capacidad de la composición de permanecer suspendida sin mostrar evidencia de sedimentación o cremado, o por la capacidad de la composición de permanecer inalterada (es decir, sin diferencia visible) en términos de color o consistencia.

La estabilidad de una composición seca (tal como una liofilizada) puede evaluarse sobre la base del comportamiento de la suspensión líquida resultante de la reconstitución o rehidratación de la composición seca.

Es un objeto de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas capaces de mantener físicamente y/o químicamente estabilizadas, cantidades terapéuticamente efectivas de agentes farmacéuticos poco solubles en agua. Es otro objeto de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas capaces de mantener físicamente y/o químicamente estabilizados agentes farmacéuticos poco solubles en agua después de la dilución para administración a un paciente. Es un objeto adicional de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas capaces de mantener físicamente y/o químicamente estabilizadas, cantidades terapéuticamente efectivas de agentes farmacéuticos poco solubles en agua con toxicidades reducidas. Es un objeto adicional de la invención proporcionar formulaciones farmacéuticas estables usando docetaxel anhidro, así como composiciones que son el resultado del uso de docetaxel anhidro.

Se describen además métodos mejorados para preparar composiciones farmacéuticas capaces de mantener físicamente y/o químicamente estabilizadas, cantidades terapéuticamente efectivas de agentes farmacéuticos poco solubles en agua. Se describen además métodos mejorados para preparar composiciones farmacéuticas capaces de mantener físicamente y/o químicamente estabilizados agentes farmacéuticos poco solubles en agua después de la dilución para administración a un paciente. Se describen además métodos mejorados para preparar composiciones farmacéuticas capaces de mantener físicamente y/o químicamente estabilizadas, cantidades terapéuticamente efectivas de agentes farmacéuticos poco solubles en agua con toxicidades reducidas.

Se describe una composición farmacéutica estéril para administración parenteral comprendida por un agente farmacéutico poco soluble en agua, que se estabiliza físicamente y/o químicamente por la adición de excipientes a la composición. Antes de la presente invención, la estabilidad relativa de determinados agentes farmacéuticos poco solubles en agua ha limitado su uso en composiciones farmacéuticas parenterales debido a la degradación en las condiciones de almacenamiento y/o precipitación después de la dilución. Muchos agentes farmacéuticos diferentes no se podían preparar satisfactoriamente como parenterales debido a la ausencia de una composición estable.

Se describe además el descubrimiento sorprendente de que los excipientes comunes tales como citrato son capaces de estabilizar agentes farmacéuticos poco solubles en agua tales como docetaxel. Es por lo tanto un objeto principal proporcionar composiciones que comprenden docetaxel (y otros agentes farmacéuticos poco solubles en agua) y excipientes para obtener composiciones farmacéuticas parenterales estables, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende docetaxel y citrato o una composición farmacéutica que comprende docetaxel, citrato y cloruro de sodio.

Varias realizaciones de la invención

La invención proporciona composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden docetaxel y un polímero biocompatible, en las que el docetaxel usado para la preparación de la composición está en una forma anhidra y en las que la composición carece de tensioactivo.

En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio o medio no mayor de aproximadamente cualquiera de 1.000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 y 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas es entre aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas es entre aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las partículas o gotitas se pueden esterilizar por filtración.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden ser una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua, tal como una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua a una concentración de cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua es al menos aproximadamente cualquiera de 1 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml y 50 mg/ml.

En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como liofilizada) que puede reconstituirse, resuspenderse, o rehidratarse generalmente para formar una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua. En algunas realizaciones, la composición es una composición líquida (tal como acuosa) obtenida mediante la reconstitución o resuspensión de una composición seca. En algunas realizaciones, la composición es una composición líquida intermedia (tal como acuosa) que puede secarse (tal como liofilizarse).

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración parenteral (tal como intravenosa). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración en múltiples dosis. En algunas realizaciones, la composición se puede esterilizar por filtración. En algunas realizaciones, la composición no causa efectos secundarios significativos en un individuo (tal como un ser humano) cuando se administra al individuo. Las composiciones carecen sustancialmente (tal como carecen) de tensioactivos. Las composiciones que contienen un agente estabilizante descritas en la presente memoria pueden comprender además un azúcar (incluyendo, por ejemplo, sacarosa, manitol, fructosa, lactosa, maltosa y trehalosa) u otros auxiliares de liofilización o reconstitución.

En algunas realizaciones, la cantidad del agente estabilizante en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (es decir, por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está a un nivel en el que un efecto secundario potencial puede controlarse o tolerarse cuando la composición se administra a un individuo.

Se proporcionan composiciones (tales como composiciones farmacéuticas), que comprenden docetaxel, en las que el docetaxel usado para la preparación de la composición está en forma anhidra (por ejemplo, el docetaxel puede ser anhidro antes de ser incorporado en la composición). En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente estabilizante (tal como los agentes estabilizantes descritos en la presente memoria). Las composiciones que incluyen el uso de docetaxel anhidro se describen adicionalmente en una sección más adelante.

La composición comprende nanopartículas que comprenden docetaxel y un polímero biocompatible (tal como una proteína vehicular, por ejemplo, albúmina), en las que el docetaxel usado para la preparación de la composición está en forma anhidra.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden docetaxel y albúmina, en las que el docetaxel usado para la preparación de la composición está en forma anhidra. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina y docetaxel en la composición es menor de aproximadamente 18:1, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, el docetaxel se recubre con albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un tamaño de partícula promedio o medio que no es mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las partículas en la composición se pueden esterilizar por filtración. En algunas realizaciones, las nanopartículas en las composiciones tienen dos o más de estas propiedades.

En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente estabilizante (tal como los agentes estabilizantes descritos en la presente memoria).

Las composiciones preparadas con docetaxel anhidro pueden ser composiciones secas (tal como liofilizadas). En algunas realizaciones, la composición es una composición líquida (tal como acuosa) obtenida mediante la reconstitución o resuspensión de una composición seca. En algunas realizaciones, la composición es una composición líquida intermedia (tal como acuosa) que puede secarse (tal como liofilizarse).

También se proporcionan formas de dosificación unitarias de composiciones descritas en la presente memoria, artículos de fabricación que comprenden las composiciones o formas de dosificación unitarias inventivas en un envase adecuado (tal como viales o recipientes (incluyendo viales o recipientes sellados y viales o recipientes

estériles)) y kits que comprenden las composiciones. También se describen métodos para preparar las composiciones como se describe en la presente memoria.

También se proporcionan métodos para estabilizar un agente farmacéutico poco soluble en agua en una composición. En algunas realizaciones, se proporciona un método para estabilizar un agente farmacéutico poco soluble en agua en una composición (tal como una composición de nanopartículas), que comprende combinar la composición (tal como una composición de nanopartículas) que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua con un agente estabilizante, en el que la composición resultante es estable en la misma condición en la que la composición es inestable antes de la adición del agente estabilizante. En algunas realizaciones, el método comprende además identificar y seleccionar una composición que es inestable en una o más condiciones. En algunas realizaciones, la composición para la selección comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína vehicular (tal como albúmina).

También se proporcionan métodos para usar las composiciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo (tal como un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende un agente antineoplásico poco soluble en agua, una proteína vehicular (tal como albúmina) y un agente estabilizante, en el que la estabilidad de la composición se aumenta comparada con la de una composición sin el agente estabilizante. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo (tal como un ser humano), que comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende docetaxel, una proteína vehicular (tal como albúmina) y un agente estabilizante, en el que la estabilidad de la composición se aumenta comparada con la de una composición sin el agente estabilizante. En algunas realizaciones, la composición comprende partículas (tales como nanopartículas) que comprenden docetaxel y una proteína vehicular. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden docetaxel y albúmina (tal como formulaciones de nanopartículas que comprenden albúmina de docetaxel o *Nab*-docetaxel). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-docetaxel y citrato. En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-docetaxel, citrato y cloruro de sodio (tal como cloruro de sodio aproximadamente 200 mM y citrato de sodio aproximadamente 300 mM). En algunas realizaciones, el cáncer es cualquiera de: cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de pulmón y cáncer de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer es tumor sólido. En algunas realizaciones, la composición se administra al menos aproximadamente cualquiera de una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, o diariamente. En algunas realizaciones, la composición se administra (con o sin descansos) durante al menos aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o más meses. En algunas realizaciones, la composición se administra a través de cualquiera de las rutas intravenosa, intraarterial, oral, tópica, o inhalatoria.

La referencia general a "las composiciones" o "composiciones" incluye y es aplicable a composiciones de la invención. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los componentes descritos en la presente memoria.

Se entiende que los aspectos y realizaciones de la invención descritos en la presente memoria incluyen "que consiste" y/o "que consiste esencialmente en' aspectos y realizaciones.

Agentes estabilizantes

Varias composiciones descritas en la presente memoria comprenden un agente estabilizante. "Agente estabilizante" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un agente que aumenta la estabilidad de la composición comparada con una composición sin la adición del agente estabilizante. En algunas realizaciones, la estabilidad de la composición que contiene agente estabilizante es al menos aproximadamente 1,5x (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 2x, 3x, 4x, 5x, 6, 7x, 8x, 9x, 10x, 15x, 20x, 25x, 30x, o más) mayor comparada con la de una composición sin el agente estabilizante.

Como se ha descrito anteriormente, la estabilidad de una composición puede evaluarse por la capacidad del agente farmacéutico poco soluble en agua de permanecer en forma no precipitada o no sedimentada (por ejemplo, sobre la base de una observación visual y/u observación microscópica) en una suspensión líquida durante un determinado periodo de tiempo. La estabilidad de una composición seca (tal como una liofilizada) puede evaluarse sobre la base del comportamiento de la suspensión líquida resultante de la reconstitución o rehidratación de la composición seca.

En algunas realizaciones, el agente estabilizante retrasa o previene la precipitación o sedimentación del agente farmacéutico poco soluble en agua en una suspensión líquida. En algunas realizaciones, el agente estabilizante retrasa o previene la cristalización del agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición. En algunas realizaciones, cuando la composición comprende partículas de agentes poco solubles en agua, el agente estabilizante puede prevenir o retrasar los cambios en los tamaños de las partículas en la composición.

Los agentes estabilizantes son particularmente útiles para composiciones que de otra manera presentarían una inestabilidad significativa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición antes de la adición del agente

estabilizante es estable durante menos de aproximadamente 24 horas (incluyendo, por ejemplo, menos de aproximadamente cualquiera de 12, 10, 8, 6, 4, o 2 horas). En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua en una suspensión líquida antes de la adición del estabilizante precipita o sedimenta en menos de aproximadamente 24 horas (incluyendo, por ejemplo, menos de aproximadamente cualquiera de 12, 10, 8, 6, 4, o 2 horas). En algunas realizaciones, la composición antes de la adición del agente estabilizante precipita o sedimenta en menos de aproximadamente 24 horas cuando la concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua es mayor de aproximadamente 0,1 mg/ml (incluyendo, por ejemplo, mayor de aproximadamente cualquiera de 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, o 10 mg/ml). En algunas realizaciones, la composición antes de la adición del agente estabilizante precipita o sedimenta después de la dilución de la composición para administración parental. La adición de agente estabilizante a estas composiciones permite que las composiciones permanezcan estables (por ejemplo, que no precipiten o sedimenten) en condiciones similares. De acuerdo con esto, en algunas realizaciones, se proporciona una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua y un agente estabilizante, en el que la composición (tal como una composición de nanopartículas) es estable en la misma condición en la que la composición sin el agente estabilizante es inestable. En algunas realizaciones, el agente estabilizante retrasa o previene la precipitación o sedimentación del agente farmacéutico poco soluble en agua en una suspensión líquida de una composición en una condición en la que de otra manera el agente farmacéutico poco soluble en agua precipitaría o sedimentaría.

Los agentes estabilizantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, citrato de sodio (todas las formas, 0,01-20 % p/v), pirofosfato de sodio (0,1-10 % p/v), EDTA (todas las formas, 0,01-20 %), pentetato (todas las formas, 0,01-20 %), gluconato de sodio (0,1-10 % p/v) y combinaciones adecuadas de estos. El porcentaje en peso (p/v) se refiere al porcentaje del agente estabilizante en una composición líquida, o, en el caso de una composición sólida, el porcentaje en peso (p/v) del agente estabilizante después de la reconstitución o rehidratación. El agente estabilizante debería usarse en una cantidad suficiente como para incrementar la estabilidad de la formulación. Preferiblemente, la cantidad usada del agente estabilizante proporcionará una composición estable que no muestra evidencia de precipitación o sedimentación durante al menos aproximadamente 8 horas, más preferiblemente al menos aproximadamente 24 horas después de la reconstitución o rehidratación, más preferiblemente durante al menos aproximadamente 48 horas, lo más preferiblemente durante al menos aproximadamente 72 horas.

En algunas realizaciones, el agente estabilizante es un agente quelante. Estos agentes quelantes son bien específicos para un ion metálico particular (tal como calcio, cinc, magnesio, etc.), o muestran un amplio espectro de especificidad para iones metálicos. En algunas realizaciones, el agente quelante es un polidentato. En algunas realizaciones, el agente quelante comprende uno o más grupos ácido carboxílico. En algunas realizaciones, el agente quelante no es deferoxamina. Los agentes quelantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, edetato, citrato, ácido málico, pentetato, trometamina y derivados de estos.

Un agente estabilizante contemplado en la presente memoria es un edetato, es decir, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y derivados de este. Los edetatos adecuados incluyen edetato de disodio, edetato de trisodio, edetato de tetrasodio y edetato de calcio disodio. En algunas realizaciones, el edetato está presente en las composiciones en una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del edetato y el agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como docetaxel) en la composición es aproximadamente 0,002:1 a aproximadamente 40:1, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 30:1, aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,04:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 4:1, aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 1:1.

Otro agente estabilizante contemplado en la presente memoria es citrato o un derivado de este (es decir, ácido cítrico o derivados de este), tal como citrato de sodio. Las concentraciones adecuadas de citrato incluyen, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,2 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 0,3 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de citrato es menor de aproximadamente 200 mg/ml, tal como menor de aproximadamente cualquiera de 100, 50, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, o 0,2 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del citrato y el agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como citrato) en la composición es aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 40:1, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,04:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,06:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 2:1 y aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del citrato y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es menor de aproximadamente cualquiera de 20:1, 10:1, 8:1, 5:1, 2:1, 1:1, 0,8:1, 0,5:1, 0,2:1 y 0,1:1.

Cualquier forma de citrato es aceptable para uso en la presente invención, e incluyen, por ejemplo, ácido cítrico y citrato de sodio. El citrato de sodio se prefiere particularmente. Cuando se utiliza el citrato de sodio, las

concentraciones adecuadas incluyen de aproximadamente 1 a 600 mM. Cuando se utilizan citrato y cloruro de sodio, las concentraciones adecuadas incluyen de aproximadamente 1 a 600 mM y 1 a 1.000 mM, respectivamente. En algunas realizaciones, las concentraciones de citrato y cloruro de sodio son aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mM y aproximadamente 300 a aproximadamente 500 mM, respectivamente. En algunas realizaciones, la composición comprende citrato aproximadamente 50 mM (tal como citrato de sodio) y cloruro de sodio aproximadamente 500 mM. En algunas realizaciones, la composición comprende citrato aproximadamente 200 mM (tal como citrato de sodio) y cloruro de sodio aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como liofilizada), en la que la relación en peso del citrato a docetaxel en la composición es aproximadamente 17:1 y, cuando está presente cloruro de sodio, la relación en peso del cloruro de sodio a docetaxel es aproximadamente 3,5:1. En otras realizaciones, el agente estabilizante no es un citrato (es decir, es distinto de citrato).

El agente estabilizante también puede ser un pentetato (incluyendo pentetato trisodio de calcio). En algunas realizaciones, la cantidad de pentetato es en una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del pentetato y el agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como docetaxel) en la composición es aproximadamente 0,002:1 a aproximadamente 40:1, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 30:1, aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,04:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 4:1, aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 1:1.

Otro agente estabilizante contemplado en la presente memoria es trometamina. La trometamina, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, también conocido como TRIS. En algunas realizaciones, la trometamina está en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso de la trometamina y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 20:1, incluyendo, por ejemplo, 0,1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 2:1 y aproximadamente 0,4:1 a aproximadamente 1:1.

Otros agentes estabilizantes quelantes de metales adecuados y su cantidad ejemplar incluyen, pero no están limitados a, sorbato de potasio (0,5 mg/ml), ascorbato de sodio (1mg/ml), sulfoxilato de formaldehído de sodio (0,1 mg/ml) y monotiolglicerol (5 mg/ml).

En algunas realizaciones, el agente estabilizante es pirofosfato de sodio. La concentración adecuada de pirofosfato de sodio incluye cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % (p/v), aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 % y aproximadamente 1 a aproximadamente 2 %. En algunas realizaciones, la relación en peso del pirofosfato de sodio y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es cualquiera de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1.

En algunas realizaciones, el agente estabilizante es gluconato de sodio. La concentración adecuada de gluconato de sodio incluye cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % (p/v), aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 % y aproximadamente 1 a aproximadamente 2 %. En algunas realizaciones, la relación en peso del gluconato de sodio y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es cualquiera de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria comprenden al menos dos (incluyendo, por ejemplo, al menos cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10) agentes estabilizantes diferentes (tales como los agentes estabilizantes descritos en la presente memoria).

Agente farmacéutico poco soluble en agua

Las composiciones descritas en la presente memoria comprenden el agente farmacéutico poco soluble en agua docetaxel.

Se ha mostrado que el docetaxel anhidro produce una formulación más estable que las preparadas con un docetaxel hidratado tal como trihidrato o hemihidrato de docetaxel, y es particularmente útil para la preparación de las composiciones de docetaxel descritas en la presente memoria.

Polímeros biocompatibles y proteínas vehiculares

Las composiciones descritas en la presente memoria también pueden comprender polímeros biocompatibles, tales como proteínas vehiculares descritas adicionalmente en la presente memoria.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "biocompatible" describe una sustancia que no altera o afecta apreciablemente de ninguna manera adversa, el sistema biológico en el que se introduce. Un polímero biocompatible incluye materiales biocompatibles naturales o sintéticos tales como proteínas, polinucleótidos, polisacáridos (p. ej., almidón, celulosa, dextranos, alginatos, quitosán, pectina, ácido hialurónico y semejantes) y lípidos. Los polímeros biocompatibles adecuados incluyen, por ejemplo, proteínas naturales o sintéticas tales como albúmina, insulina, hemoglobina, lisozima, inmunoglobulinas, α-2-macroglobulina, fibronectina, vitronectina, fibrinógeno, caseína y semejantes, así como combinaciones de cualesquiera dos o más de estas. Los polímeros sintéticos incluyen, por ejemplo, polialquilen glicoles (p. ej., de cadena lineal o ramificada), polivinil alcohol, poliacrilatos, polihidroxietil metacrilato, ácido poliacrílico, polietiloxazolina, poliacrilamidas, poliisopropil acrilamidas, polivinilpirrolidona, poliláctida/glicólida y semejantes y combinaciones de estos.

El término "proteínas" se refiere a polipéptidos o polímeros de aminoácidos de cualquier longitud (incluyendo de longitud completa o fragmentos), que pueden ser lineales o ramificados, que comprenden aminoácidos modificados y/o que pueden estar interrumpidos por no aminoácidos. El término también engloba un polímero de aminoácidos que se ha modificado de forma natural o por intervención; por ejemplo, formación de puente disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación o modificación. También se incluyen en este término, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluyendo, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etc.), así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Las proteínas descritas en la presente memoria pueden ser naturales, es decir, se obtienen o derivan de una fuente natural (tal como la sangre), o pueden sintetizarse (tal como sintetizarse químicamente o sintetizarse por técnicas de ADN recombinante).

Los ejemplos de proteínas adecuadas incluyen proteínas que se encuentran de forma natural en la sangre o plasma, que incluyen, pero no están limitadas a, albúmina, inmunoglobulina incluyendo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, α-ácido glicoproteína, β-2-macroglobulina, tiroglobulina, transferrina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X y semejantes. En algunas realizaciones, la proteína vehicular es una proteína que no se encuentra en la sangre, tal como caseína, α-lactalbúmina, β-lactoglobulina. Las proteínas pueden tener un origen natural o pueden prepararse sintéticamente. En algunas realizaciones, la proteína es albúmina, tal como HSA. La HSA es una proteína globular altamente soluble con M_r 65K y consiste en 585 aminoácidos. La HSA es la proteína más abundante en el plasma y es responsable del 70-80 % de la presión osmótica coloidal del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de la HSA contiene un total de 17 puentes disulfuro, un tiol libre (Cys 34) y un único triptófano (Trp 214). El uso intravenoso de disolución de HSA se ha indicado para la prevención y tratamiento de choque hipovolémico (véase, p. ej., Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) y Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)) y conjuntamente con transfusión de intercambio en el tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal (véase, p. ej., Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)). Se contemplan otras albúminas, tal como albúmina de suero bovino. El uso de dichas albúminas no humanas podría ser apropiado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en un mamífero no humano, tal como los animales veterinarios (incluyendo mascotas domésticas y animales agrícolas).

La albúmina de suero humano (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrofóbicos (un total de ocho para ácidos grasos, un ligando endógeno de la HSA) y se une a un conjunto diverso de agentes farmacéuticos, especialmente compuestos hidrofóbicos neutros y cargados negativamente (Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9a ed, McGraw-Hill Nueva York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de HSA, que son bolsillos hidrofóbicos altamente elongados con residuos cargados de lisina y arginina cerca de la superficie que funcionan como puntos de unión para características de ligandos polares (véase, p. ej., Fehske et al., Biochem. Pharmcol., 30, 687-92 (1981), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curry et al., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998), Sugio et al., Protein. Eng., 12, 439-46 (1999), He et al., Nature, 358, 209-15 (1992) y Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)). Se ha mostrado que el paclitaxel y propofol se unen a HSA (véase, p. ej., Paal et al., Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (2001), Purcell et al., Biochim. Biophys. Acta, 1478(1), 61-8 (2000), Altmayer et al., Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995) y Garrido et al., Rev. Esp. Anestestiol. Reanim., 41, 308-12 (1994)). Además, se ha mostrado que el docetaxel se une a proteínas de plasma humano (véase, p. ej., Urien et al., Invest. New Drugs, 14(2), 147-51 (1996)).

Para proporcionar un ejemplo, las proteínas vehiculares se describen adicionalmente más adelante. Se entiende que esta descripción se aplica generalmente a polímeros biocompatibles.

La proteína vehicular (tal como albúmina) en la composición sirve generalmente como un vehículo para el agente farmacéutico poco soluble en agua, es decir, la proteína vehicular en la composición hace que el agente farmacéutico poco soluble en agua sea más fácil de suspender en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión comparado con composiciones que no comprenden una proteína vehicular. Esto puede evitar el uso de disolventes tóxicos para solubilizar el agente farmacéutico poco soluble en agua y, de esta manera, puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua en un individuo

(tal como un ser humano). Así, en algunas realizaciones, la composición descrita en la presente memoria carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivos (tal como Tween 20). Una composición "carece sustancialmente de tensioactivo" si la cantidad de tensioactivo en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición se administra al individuo.

En algunas realizaciones, la proteína vehicular está asociada con el agente farmacéutico poco soluble en agua, es decir, la composición comprende el agente farmacéutico poco soluble en agua asociado con la proteína vehicular. "Asociación" o "asociado" se usa en la presente memoria en un sentido general y se refiere a que la proteína vehicular afecta el comportamiento y/o propiedad del agente farmacéutico poco soluble en agua en una composición acuosa. Por ejemplo, se considera que la proteína vehicular y el agente farmacéutico poco soluble en agua están "asociados" si la proteína vehicular hace que el agente farmacéutico poco soluble en agua se pueda suspender más fácilmente en un medio acuoso comparado con una composición sin la proteína vehicular. Como otro ejemplo, la proteína vehicular y el agente farmacéutico poco soluble en agua están asociados si la proteína vehicular estabiliza al agente farmacéutico poco soluble en agua en una suspensión acuosa. Por ejemplo, la proteína vehicular y el agente farmacéutico poco soluble en agua pueden estar presentes en una partícula o una nanopartícula, que se describen adicionalmente en la presente memoria.

Un agente farmacéutico poco soluble en agua se "estabiliza" por una proteína vehicular en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (tal como sin precipitación o sedimentación visible) durante un periodo de tiempo prolongado, tal como durante al menos aproximadamente cualquiera de 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, o 72 horas. La suspensión es generalmente, pero no necesariamente, adecuada para administración a un individuo (tal como un ser humano). Como se ha descrito anteriormente, la estabilidad de la suspensión se evalúa, en algunas realizaciones, a temperatura ambiente (tal como 20-25 °C) o condiciones refrigeradas (tal como 4 °C). La estabilidad también puede evaluarse en condiciones de ensayo aceleradas, tal como a una temperatura que es mayor de aproximadamente 40 °C. Como se ha descrito anteriormente, la estabilidad de la suspensión puede aumentarse adicionalmente por la adición de los agentes estabilizantes descritos en la presente memoria.

La proteína vehicular y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición pueden estar asociados de varias maneras. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la proteína vehicular está mezclada con el agente farmacéutico poco soluble en agua. En algunas realizaciones, la proteína vehicular encapsula o atrapa al agente farmacéutico poco soluble en agua. En algunas realizaciones, la proteína vehicular está unida (tal como unida no covalentemente) al agente farmacéutico poco soluble en agua. En algunas realizaciones, la composición puede presentar uno o más de los aspectos anteriores.

En algunas realizaciones, la composición comprende partículas (tales como nanopartículas) que comprenden (en varias realizaciones que consisten esencialmente en) un agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína vehicular. Cuando el agente farmacéutico poco soluble en agua está en forma líquida, las partículas o nanopartículas también se refieren como gotitas o nanogotitas. En algunas realizaciones, el agente poco soluble en agua está recubierto con la proteína vehicular. Las partículas (tales como nanopartículas) de agentes farmacéuticos poco solubles en agua se han descrito, por ejemplo, en las Pat. U.S. Nos. 5.916.596; 6.506.405; y 6.537.579 y también en la Pub. de Solic. de Pat. U.S. No. 2005/0004002A1.

En algunas realizaciones, la composición comprende partículas (tales como nanopartículas) con un diámetro promedio o medio que no es mayor de aproximadamente 1.000 nanómetros (nm), tal como menor de aproximadamente cualquiera de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 y 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas no es mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas es entre aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas es entre aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un tamaño de partícula promedio o medio que no es mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las partículas se pueden esterilizar por filtración.

Las partículas (tales como nanopartículas) descritas en la presente memoria pueden estar presentes en una formulación seca (tal como composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen, pero no están limitados a, agua, medio acuoso tamponado, disolución salina, disolución salina tamponada, opcionalmente disoluciones tamponadas de aminoácidos, opcionalmente disoluciones tamponadas de proteínas, opcionalmente disoluciones tamponadas de azúcares, opcionalmente disoluciones tamponadas de vitaminas, opcionalmente disoluciones tamponadas de polímeros sintéticos, emulsiones que contienen lípidos y semejantes.

La cantidad de proteína vehicular en la composición descrita en la presente memoria variará dependiendo del agente farmacéutico poco soluble en agua y otros componentes en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende una proteína vehicular en una cantidad que es suficiente para estabilizar el agente farmacéutico poco soluble en agua en una suspensión acuosa, por ejemplo, en la forma de una suspensión coloidal estable (tal como una suspensión estable de nanopartículas). En algunas realizaciones, la proteína vehicular está en una cantidad que reduce la tasa de sedimentación del agente farmacéutico poco soluble en agua en un medio

acuoso. Para composiciones que contienen partículas, la cantidad de la proteína vehicular también depende del tamaño y densidad de las partículas del agente farmacéutico poco soluble en agua.

En algunas realizaciones, la proteína vehicular está presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el agente farmacéutico poco soluble en agua en una suspensión acuosa a una determinada concentración. Por ejemplo, la concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 mg/ml y aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua es al menos aproximadamente cualquiera de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml y 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la proteína vehicular está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (tales como Tween 80 o Cremophor), de manera que la composición carece o carece sustancialmente de tensioactivo (tal como Tween 80 o Cremophor).

En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 50 % (p/v) (p. ej., aproximadamente 0,5 % (p/v), aproximadamente 5 % (p/v), aproximadamente 10 % (p/v), aproximadamente 15 % (p/v), aproximadamente 20 % (p/v), aproximadamente 30 % (p/v), aproximadamente 40 % (p/v), aproximadamente 50 % (p/v)) de la proteína vehicular. En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % (p/v) de la proteína vehicular.

En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína vehicular, p. ej., albúmina, al agente farmacéutico poco soluble en agua es tal que una cantidad suficiente del agente farmacéutico poco soluble en agua se une a, o es transportada por, la célula. Aunque la relación en peso de la proteína vehicular al agente farmacéutico tendrá que optimizarse para diferentes combinaciones de proteína vehicular y fármaco, generalmente la relación en peso de la proteína vehicular, p. ej., albúmina, a agente farmacéutico (p/p) es aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1 y aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de proteína vehicular a agente farmacéutico es aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, tal como aproximadamente cualquiera de 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos y 3:1 o menos.

En algunas realizaciones, la proteína vehicular permite que la composición se administre a un individuo (tal como un ser humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas realizaciones, la proteína vehicular (tal como albúmina) está en una cantidad que es efectiva para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua a un ser humano. El término "reducir uno o más efectos secundarios de la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua" se refiere a una reducción, alivio, eliminación, o evitación de uno o más efectos indeseables causados por el agente farmacéutico poco soluble en agua, así como los efectos secundarios causados por los vehículos de la administración (tales como disolventes que hacen que los agentes farmacéuticos poco solubles en agua sean adecuados para inyección) usados para administrar el agente farmacéutico poco soluble en agua. Dichos efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación cutánea, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación y combinaciones de estos. Estos efectos secundarios, sin embargo, son meramente ejemplares y pueden reducirse otros efectos secundarios, o combinación de efectos secundarios, asociados con varios agentes farmacéuticos.

En algunas realizaciones, la composición comprende partículas (tales como nanopartículas) que comprenden (en varias realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) un agente farmacéutico poco soluble en agua y una albúmina, en el que la relación en peso de la albúmina y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición (p/p) es aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1 y aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de proteína vehicular al agente farmacéutico es aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos. 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos y 3:1 o menos. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, las partículas (tales como nanopartículas) que comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua y albúmina están suspendidas en un medio acuoso (tao como un medio acuoso que contiene albúmina). Por ejemplo, la composición puede ser una suspensión coloidal de partículas (tales como nanopartículas) del agente farmacéutico poco soluble en agua. En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como liofilizada) que puede reconstituirse o resuspenderse para formar una suspensión estable de partículas como se describe en la

presente memoria. La concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición líquida o composición reconstituida puede ser diluida (0,1 mg/ml) o concentrada (100 mg/ml), incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml y 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como docetaxel) es mayor de aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua es mayor de aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50 mg/ml. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano o un derivado de este (tal como docetaxel o un derivado de este).

En algunas realizaciones, la composición comprende partículas (tales como nanopartículas) que comprenden docetaxel, tales como nanopartículas con un diámetro promedio o medio de entre aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, las partículas tienen un diámetro promedio o medio de entre aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende partículas (tales como nanopartículas) que comprenden (en varias realizaciones que consisten esencialmente en) docetaxel y albúmina. En algunas realizaciones, el docetaxel se recubre con albúmina. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina al docetaxel (p/p) en la composición es aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1. En algunas realizaciones, la relación de la albúmina al docetaxel (p/p) es aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos y 3:1 o menos.

En algunas realizaciones, las partículas (tales como nanopartículas) que comprenden docetaxel y albúmina se suspenden en un medio acuoso (tal como un medio acuoso que contiene la albúmina). Por ejemplo, la composición puede ser una suspensión coloidal de las partículas (tales como nanopartículas) que contienen docetaxel. En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como composición liofilizada) que puede reconstituirse para formar una suspensión acuosa de partículas que contienen docetaxel. En algunas realizaciones, la concentración del docetaxel en la composición es entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de docetaxel es al menos aproximadamente cualquiera de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml y 50 mg/ml.

Docetaxel anhidro

Además del uso de agentes estabilizantes descritos en la presente memoria (tales como citrato de sodio y citrato de sodio/cloruro de sodio), se ha encontrado sorprendentemente que el uso de docetaxel anhidro da como resultado una formulación más estable que la que puede prepararse con un docetaxel hidratado tal como trihidrato o hemihidrato de docetaxel. Las formulaciones de docetaxel anhidro de la presente invención mejoran adicionalmente la estabilidad de las suspensiones de nanopartículas acuosas de manera que la estabilidad de las suspensiones, bien antes o después de la liofilización, supera 1 día.

Así, según la presente invención, el docetaxel puede disolverse en un disolvente o disolventes farmacéuticamente aceptables a una concentración final en el intervalo de aproximadamente 1-99 % v/v, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5-25 % v/v. Los disolventes incluyen, por ejemplo, disolventes clorados, acetato de etilo, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, acetona, dimetil sulfóxido, dimetil formamida, metil pirrolidinona, aceites tales como aceite de soja, aceite de alazor y otros aceites inyectables y semejantes.

En algunas realizaciones, la composición comprende docetaxel y un polímero biocompatible (tal como una proteína vehicular descrita en la presente memoria, por ejemplo, albúmina), en el que el docetaxel usado para la preparación de la composición está en una forma anhidra. En algunas realizaciones, la composición comprende docetaxel, un polímero biocompatible (tal como una proteína vehicular descrita en la presente memoria, por ejemplo, albúmina) y un agente estabilizante (tal como un agente estabilizante descrito en la presente memoria), en el que el docetaxel usado para la preparación de la composición está en una forma anhidra. En algunas realizaciones, la composición carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivos.

En algunas realizaciones, la composición descrita en la presente memoria es una composición seca (tal como liofilizada) que puede reconstituirse, resuspenderse, o rehidratarse generalmente para formar una suspensión acuosa estable del docetaxel. En algunas realizaciones, la composición es una composición líquida (tal como acuosa) obtenida mediante la reconstitución o resuspensión de una composición seca. En algunas realizaciones, la composición es una composición líquida intermedia (tal como acuosa) que puede secarse (tal como liofilizarse).

Otros componentes en las composiciones

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir otros agentes, excipientes, o estabilizantes para mejorar las propiedades de la composición. Los ejemplos de excipientes y diluyentes adecuados incluyen, pero no están limitados a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, disolución salina, jarabe, metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saporíferos. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen ésteres de tocoferol tales como succinato de tocoferil polietilen glicol y semejantes, pluronic®, emulsionantes basados en compuestos de polioxi etileno, Span 80 y compuestos relacionados y otros emulsionantes conocidos en la técnica y aprobados para uso en animales o formas de dosificación para seres humanos. Las composiciones pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos muy conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración a un ser humano. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, incluyendo mascotas domésticas y animales agrícolas. Existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición inventiva (véase, p. ej., las Pat. U.S. Nos. 5.916.596 y 6.096.331). Las siguientes formulaciones y métodos son meramente ejemplares y no son de ninguna manera limitantes. Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas, tal como una cantidad efectiva del compuesto disuelta en diluyentes, tales como agua, disolución salina, o zumo de naranja, (b) cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado, (d) emulsiones adecuadas y (e) polvos. Las formas de comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponadores, agentes humectantes, conservantes, agentes saporíferos y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de comprimidos para chupar pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o de tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y semejantes que contienen, además del ingrediente activo, dichos excipientes como se conoce en la técnica.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores sellados de dosis unitarias o múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) requiriendo sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase descrita previamente. Se prefieren las formulaciones inyectables.

Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol que comprenden la composición inventiva incluyen disoluciones estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, así como suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes, solos o en combinación con otros componentes adecuados, que pueden prepararse en formulaciones de aerosol para ser administradas mediante inhalación. Estas formulaciones en aerosol pueden ponerse en propelentes aceptables presurizados, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y semejantes. También pueden formularse como farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o atomizador.

En algunas realizaciones, la composición se formula para tener un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, incluyendo, por ejemplo, un pH en los intervalos de cualquiera de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 y aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición se formula para que no sea menor de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menor de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 7,5 o aproximadamente 8). La composición también puede prepararse para ser isotónica con la sangre por la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden las composiciones descritas en la presente memoria en un envase adecuado. Los envases adecuados para las composiciones descritas en la presente memoria son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales (tales como viales sellados), recipientes (tales como recipientes sellados), ampollas, botellas, frascos, envases flexibles (p. ej., Mylar sellado o bolsas de plástico) y semejantes. Estos artículos de fabricación además pueden esterilizarse y/o sellarse. También se proporcionan formas de dosificación unitarias que comprenden las composiciones descritas en la presente memoria. Estas formas

de dosificación unitarias pueden almacenarse en un envase adecuado en dosificación de una única o múltiples unidades y además también pueden esterilizarse y sellarse.

La presente invención también proporciona kits que comprenden composiciones (o formas de dosificación unitarias y/o artículos de fabricación) descritas en la presente memoria y además pueden comprender instrucciones sobre los métodos para usar la composición, tal como los usos descritos adicionalmente en la presente memoria. En algunas realizaciones, el kit de la invención comprende el envase descrito anteriormente. En otras realizaciones, el kit de la invención comprende el envase descrito anteriormente y un segundo envase que comprende un tampón. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos con instrucciones para llevar a cabo cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria.

También pueden proporcionarse kits que contienen dosificaciones suficientes del agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como docetaxel) como se describe en la presente memoria para proporcionar un tratamiento efectivo para un individuo durante un periodo prolongado, tal como cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias del agente farmacéutico poco soluble en agua y composiciones farmacéuticas e instrucciones para el uso y envasados en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias hospitalarias y farmacias formuladoras.

Método para preparar y usar las composiciones

También se proporcionan métodos para preparar y usar las composiciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, se proporciona un método para preparar una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como un taxano, por ejemplo, paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), opcionalmente un polímero biocompatible (tal como una proteína vehicular, por ejemplo, albúmina) y un agente estabilizante, en el que la estabilidad de la composición se aumenta comparada con la de una composición sin el agente estabilizante, que comprende combinar (tal como mezclar) una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua y opcionalmente un polímero biocompatible (tal como una proteína vehicular) con un agente estabilizante.

También se proporcionan métodos para la formación de nanopartículas de docetaxel preparadas en condiciones de altas fuerzas de cizalladura (p. ej., sonicación, homogeneización a alta presión o semejantes). La preparación de nanopartículas de polímeros biocompatibles (p. ej., albúmina) se describe, por ejemplo, en las Patentes U.S. Nos. 5.916.596; 6.506.405 y 6.537.579 y también en la Publicación de Patente U.S. 2005/0004002 A1.

Brevemente, el agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como docetaxel) se disuelve en un disolvente orgánico y la disolución puede añadirse a una disolución acuosa de albúmina. La mezcla se somete a homogeneización a alta presión. El disolvente orgánico puede eliminarse entonces por evaporación. La dispersión obtenida además puede liofilizarse. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno o cloroformo/etanol (por ejemplo, con una relación de 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, o 9:1).

Se encontró, sorprendentemente, que las composiciones de docetaxel, tales como las preparadas en las referencias citadas anteriormente, tienen una estabilidad que dura menos de 1 día. De hecho, cuando se ensayaron, muchas de las composiciones fueron estables sólo durante 4 a 8 horas. La presente invención permite incrementar la estabilidad en líquido y la estabilidad después de la reconstitución por la adición de determinados estabilizantes antes de la formación de las nanopartículas o después de que se hayan formado las nanopartículas.

Por lo tanto, se proporcionan métodos para estabilizar una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, que comprenden combinar la composición con un agente estabilizante, en el que la composición resultante es estable en la misma condición en la que la composición es inestable antes de la adición del agente estabilizante. En algunas realizaciones, el método comprende además identificar y seleccionar una composición que es inestable en determinadas condiciones. En algunas realizaciones, la composición para la selección comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína vehicular (tal como albúmina). En algunas realizaciones, la composición para la selección comprende partículas (tales como nanopartículas) que comprenden el agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína vehicular, tal como albúmina.

También pueden añadirse a la composición excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser una disolución, emulsión o suspensión. Por ejemplo, una emulsión de propofol en aceite y estabilizado por lecitina, es muy conocido en la técnica. También pueden prepararse otras formulaciones en emulsión o de nanopartículas. Una emulsión se forma por la homogeneización a alta presión y altas fuerzas de cizalladura. Dicha homogeneización se lleva a cabo convenientemente en un homogeneizador a alta presión, operado típicamente a presiones en el intervalo de aproximadamente 3.000 hasta 30.000 psi. Preferiblemente, dichos procesos se llevan a cabo a presiones en el intervalo de aproximadamente 6.000 hasta 25.000 psi. La emulsión resultante comprende nanogotitas muy pequeñas del disolvente no acuoso que contienen el agente farmacológicamente activo disuelto y nanogotitas muy pequeñas del agente estabilizante proteico. Los

métodos aceptables de homogeneización incluyen procesos que confieren una alta cizalladura y cavitación tales como, por ejemplo, homogeneización a alta presión, mezcladores de alta cizalladura, sonicación, propulsores de alta cizalladura y semejantes.

Los sistemas coloidales preparados según la presente invención pueden convertirse además en forma de polvo por la eliminación del agua, p. ej., por liofilización a un perfil de temperatura-tiempo apropiado. La proteína (p. ej., HSA) en sí misma actúa como un crioprotector y el polvo se reconstituye fácilmente por la adición de agua, disolución salina o tampón, sin la necesidad de usar crioprotectores convencionales tales como manitol, sacarosa, glicina y semejantes. Aunque no se requiere, se entiende por supuesto que pueden añadirse crioprotectores convencionales a las composiciones farmacéuticas si así se desea.

El agente estabilizante puede bien mezclarse con el agente farmacéutico poco soluble en agua y/o la proteína vehicular durante la preparación de la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína vehicular, o añadirse después de que se prepare la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína vehicular. Por ejemplo, el agente estabilizante puede estar presente en una disolución de proteína antes de la formación de la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua /proteína vehicular. El agente estabilizante también puede añadirse junto con un medio acuoso usado para reconstituir/suspender la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína vehicular o añadirse a una suspensión acuosa del agente farmacéutico poco soluble en agua asociado con la proteína vehicular. En algunas realizaciones, el agente estabilizante se mezcla con la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína vehicular antes de la liofilización. En algunas realizaciones, el agente estabilizante se añade como un componente seco a la composición liofilizada de agente farmacéutico/proteína vehicular. En algunas realizaciones cuando la composición comprende partículas (tales como nanopartículas), el agente estabilizante puede añadirse bien antes o después de que se formen las partículas.

En algunas realizaciones cuando la adición del agente estabilizante cambia el pH de la composición, el pH de la composición se ajusta generalmente (pero no necesariamente) a un pH deseado. Los valores de pH ejemplares de las composiciones incluyen, por ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 8,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición se ajusta para no ser menor de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menor de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 7,5 u 8).

También se proporcionan métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden combinar cualquiera de las composiciones descritas en la presente memoria (incluyendo las anteriores) con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporcionan en la presente memoria métodos para usar las composiciones de la presente invención. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección que responde a un agente farmacéutico poco soluble enagua que comprende administrar una composición que comprende una cantidad efectiva de un agente farmacéutico poco soluble en agua, opcionalmente un polímero biocompatible (tal como una proteína vehicular) y un agente estabilizante, en el que la estabilidad de la composición se aumenta comparada con la de una composición sin el agente estabilizante. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar cáncer en un individuo (tal como un ser humano), que comprende administrar al individuo una composición que comprende una cantidad efectiva de un agente antineoplásico poco soluble en agua (tal como docetaxel), opcionalmente una proteína vehicular y un agente estabilizante, en el que la estabilidad de la composición se aumenta comparada con la de una composición sin el agente estabilizante. En algunas realizaciones, la cantidad del agente estabilizante en la composición no causa ningún efecto toxicológico cuando la composición se administra a un individuo (tal como un ser humano). En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar cáncer en un individuo (tal como un ser humano) que comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de docetaxel, en el que el docetaxel usado para la preparación de la composición está en forma anhidra. Por ejemplo, el docetaxel puede ser anhidro antes de ser incorporado en la composición.

El término "cantidad efectiva" usado en la presente memoria se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad específico tal como mejorar, paliar, disminuir y/o retrasar uno o más de sus síntomas. En referencia a los cánceres u otra proliferación celular no deseada, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para causar que un tumor se encoja y/o disminuya la velocidad de crecimiento del tumor (tal como suprimir el crecimiento tumoral). En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para prevenir la ocurrencia y/o recurrencia. Una cantidad efectiva puede administrarse en una o más administraciones.

Los cánceres que se pueden tratar con las composiciones descritas en la presente memoria (tal como una composición que comprende un agente antineoplásico poco soluble en agua tal como docetaxel, rapamicina y 17-AAG) incluyen, pero no están limitados a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse con composiciones descritas en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón), cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago (incluyendo cáncer gastrointestinal), cáncer

pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, melanoma, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de la glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer rectal, sarcoma de tejido blando, sarcoma de Kaposi, linfoma de células B (incluyendo linfoma de bajo grado/folicular no de Hodgkin (NHL), NHL linfocítico pequeño (SL), NHL de grado intermedio/folicular, NHL de grado intermedio difuso, NHL de grado alto inmunoblástico, NHL de grado alto linfoblástico, NHL de grado alto de células no escindidas pequeñas, NHL de enfermedad voluminosa, linfoma de células del manto, linfoma relacionado son SIDA y macroglobulinemia de Waldenstrom), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), mieloma, leucemia de células pilosas, leucemia mieloblástica crónica y trastorno linfoproliferativo posterior a trasplante (PTLD), así como proliferación vascular anormal asociada con facomatosis, edema (tal como el asociado con tumores cerebrales) y síndrome de Meigs. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar cáncer metastásico (esto es, cáncer que ha metastatizado desde el tumor primario). En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir la proliferación celular y/o la migración celular. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar hiperplasia.

En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar cáncer en estadio(s) avanzado(s). En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar cáncer de mama (que puede ser positivo para HER2 o negativo para HER2), incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama en estadio IV, cáncer de mama localmente avanzado y cáncer de mama metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón, incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, tal como NSCLC avanzado), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, tal como SCLC avanzado) y malignidad tumoral sólida avanzada en el pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, malignidades gástricas, melanoma (incluyendo melanoma metastásico), cáncer colorrectal, cáncer pancreático y tumores sólidos (tales como tumores sólidos avanzados). En algunas realizaciones, el cáncer es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma no de Hodgkins (NHL), cáncer de células renales, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer pancreático, sarcoma de tejido blando, sarcoma de Kaposi, carcinoma carcinoide, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, mesotelioma, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer es cualquiera de (en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer pancreático, cáncer de pulmón y cáncer de ovario.

Los individuos adecuados para recibir estas composiciones dependen de la naturaleza del agente farmacéutico poco soluble en agua, así como de la enfermedad/afección/trastorno que se va a tratar y/o prevenir. De acuerdo con esto, el término individuo incluye cualquiera de vertebrados, mamíferos y seres humanos dependiendo del uso adecuado pretendido. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el individuo es uno cualquiera o más de ser humano, bovino, equino, felino, canino, roedor, o primate. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar carcinoma (tal como carcinoma de colon) en un individuo, en el que el método comprende administrar al individuo una composición que comprende una cantidad efectiva de docetaxel y una proteína vehicular (tal como albúmina). En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente estabilizante descrito en la presente memoria, tal como citrato. En algunas realizaciones, el docetaxel usado para la preparación de la composición que se administra al individuo está en una forma anhidra. El docetaxel y la proteína vehicular pueden estar presentes en las formas de nanopartículas (tales como las nanopartículas descritas en la presente memoria).

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse solas o en combinación con otros agentes farmacéuticos, incluyendo agentes farmacéuticos poco solubles en agua. Por ejemplo, cuando la composición comprende un taxano (tal como docetaxel), puede coadministrarse con uno o más otros agentes quimioterapéuticos incluyendo, pero no limitados a, carboplatino, navelbine® (vinorelbina), antraciclina (Doxil), lapatinib (GW57016), Herceptina, gemcitabina (Gemzar®), capecitabina (Xeloda®), alimta, cisplatino, 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida, avastina, velcade®, etc. En algunas realizaciones, la composición de taxano se coadministra con un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en antimetabolitos (incluyendo análogos de nucleósidos), agentes basados en platino, agentes alquilantes, inhibidores de tirosina quinasa, antibióticos de antraciclina, alcaloides de vinca, inhibidores del proteasoma, macrólidos e inhibidores de topoisomerasa. Estos otros agentes farmacéuticos pueden estar presentes en la misma composición que el fármaco (tal como taxano), o en una composición separada que se administra simultáneamente o secuencialmente con la composición que contiene el fármaco (tal como taxano). Los métodos de terapia de combinación que usan formulaciones de nanopartículas de taxano con otros agentes (o métodos terapéuticos) se han descrito en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2006/006167.

La dosis de la composición inventiva administrada a un individuo (tal como un ser humano) variará con la composición particular, el método de administración y la enfermedad particular que se está tratando. La dosis debería ser suficiente para incitar una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica frente a una enfermedad o afección particular. Por ejemplo, la dosificación de docetaxel administrada puede ser aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg/m^2, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 10 a

aproximadamente 300 mg/m^2, aproximadamente 30 a aproximadamente 200 mg/m^2 y aproximadamente 70 a aproximadamente 150 mg/m^2. Típicamente, la dosificación de docetaxel en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m^2 cuando se proporciona en un esquema de 3 semanas, o aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/m^2 cuando se proporciona en un esquema semanal. Además, si se proporciona en un régimen metronómico (p. ej., diariamente o unas pocas veces a la semana), la dosificación puede estar en el intervalo de aproximadamente 1-50 mg/m^2.

La frecuencia de la dosificación para la composición incluye, pero no está limitada a, al menos aproximadamente cualquiera de una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, o diariamente. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración es menor de aproximadamente una semana, tal como menor de aproximadamente cualquiera de 6, 5, 4, 3, 2, o 1 día. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración es constante. Por ejemplo, la administración puede llevarse a cabo diariamente, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, o semanalmente. En algunas realizaciones, la administración puede llevarse a cabo dos veces al día, tres veces al día, o de manera más frecuente.

La administración de la composición puede prolongarse durante un periodo de tiempo prolongado, tal como de aproximadamente un mes hasta aproximadamente tres años. Por ejemplo, el régimen de la dosificación puede prolongarse durante un periodo de tiempo de cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 y 36 meses. En algunas realizaciones, no hay descanso en el esquema de dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse a un individuo (tal como un ser humano) a través de varias rutas, incluyendo, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosal y transdérmica. Por ejemplo, la composición inventiva puede administrarse por inhalación para tratar afecciones del tracto respiratorio. La composición puede usarse para tratar afecciones respiratorias tales como fibrosis pulmonar, bronqueolitis obliterante, cáncer de pulmón, carcinoma broncoalveolar y semejantes. En una realización de la invención, las nanopartículas (tales como nanopartículas de albúmina) de los compuestos inventivos pueden administrarse por cualquier ruta aceptable incluyendo, pero no limitado a, la ruta oral, intramuscular, transdérmica, intravenosa, a través de un inhalador u otros sistemas de administración a través del aire y semejantes.

Cuando se prepara la composición para inyección, particularmente para administración intravenosa, la fase continua comprende preferiblemente una disolución acuosa de modificadores de la tonicidad, tamponada a un intervalo de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8,5. El pH también puede ser menor de 7 o menor de 6. En algunas realizaciones, el pH de la composición no es menor de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menor de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 7,5 u 8).

Las nanopartículas de esta invención pueden incluirse en una cápsula dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse con bebidas o alimento o incorporarse de otra forma en la dieta. Las cápsulas pueden formularse mezclando las nanopartículas con un diluyente farmacéutico inerte e insertando la mezcla en una cápsula de gelatina dura del tamaño apropiado. Si se desean cápsulas blandas, puede encapsularse una suspensión de sólidos de las nanopartículas con un aceite vegetal aceptable, petróleo ligero u otro aceite inerte mediante una máquina en una cápsula de gelatina.

También se proporcionan en la presente memoria métodos para reducir los efectos secundarios asociados con la administración de un agente farmacéutico poco soluble en agua a un ser humano, que comprenden administrar a un ser humano una composición farmacéutica que comprende el agente farmacéutico poco soluble en agua, un polímero biocompatible (tal como una proteína vehicular) y un agente estabilizante, en el que la estabilidad de la composición se aumenta comparada con la de una composición sin el agente estabilizante. Por ejemplo, la invención proporciona métodos para reducir varios efectos secundarios asociados con la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua, incluyendo, pero no limitado a, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación cutánea, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, toxicidad hematológica y toxicidad cerebral o neurológica y combinaciones de estas. En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir las reacciones de hipersensibilidad asociadas con la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua, incluyendo, por ejemplo, erupciones cutáneas graves, urticarias, eritema, disnea, taquicardia y otros.

Además, se proporciona un método para aumentar la estabilidad de una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua y opcionalmente un polímero biocompatible (tal como una proteína vehicular), que comprende añadir a la composición un agente estabilizante en una cantidad que es efectiva para aumentar la estabilidad de la composición. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una composición que comprende un agente poco soluble en agua (tal como docetaxel), un polímero biocompatible (tal como una proteína vehicular, por ejemplo, albúmina) y un agente estabilizante, que comprende combinar (tal como mezclar) el agente poco soluble en agua y el polímero biocompatible con el agente estabilizante. En algunas realizaciones, la composición es una composición líquida. En algunas realizaciones, la composición es una composición obtenida después de la reconstitución.

El agente estabilizante puede bien mezclarse con el agente farmacéutico poco soluble en agua y/o la proteína vehicular durante la preparación de la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína vehicular, o añadirse junto con un medio acuoso usado para reconstituir la composición de agente farmacéutico/proteína vehicular.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de las composiciones descritas en la presente memoria en la fabricación de un medicamento. Particularmente, la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las afecciones descritas en la presente memoria. Además, la composición farmacéutica de este, descritas diversamente en la presente memoria, también se pretenden para uso en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las afecciones y, según los métodos, descritos en la presente memoria, a no ser que se indique otra cosa.

Los expertos en la técnica reconocerán que son posibles muchas variaciones dentro del alcance y espíritu de esta invención. La invención se describirá ahora con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. A no ser que se indique otra cosa, las estabilidades de las composiciones en los ejemplos siguientes se evalúan bien a 25 °C o 4 °C.

Ejemplo 1 (no según la invención)

Este ejemplo demuestra la inestabilidad de una preparación de composiciones farmacéuticas que comprende docetaxel y albúmina preparada como se describe en la Publicación de Patente U.S. 2005/0004002 A1.

Se disolvieron 30 mg de docetaxel en 2 mL de cloroformo/etanol. La disolución se añadió entonces en 27,0 mL de disolución de HSA (3 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a baja RPM (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión cruda y después se transfirió a un homogeneizador de alta presión (Avestin). La emulsificación se realizó a 9.000-40.000 psi. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap y el disolvente se eliminó rápidamente a presión reducida. La dispersión resultante fue translúcida y el diámetro promedio típico de las partículas resultantes estuvo en el intervalo 50-220 nm (promedio Z, Malvern Zetasizer). La dispersión se liofilizó además durante 48 horas. La torta resultante se reconstituyó fácilmente a la dispersión original por la adición de agua o disolución salina estéril. El tamaño de las partículas después de la reconstitución fue el mismo que antes de la liofilización. Cuando la suspensión líquida antes de la liofilización se almacenó, se encontró sorprendentemente que, aunque la suspensión fue estable a aproximadamente 4-8 horas después de la preparación, a las 24 horas, hubo alguna sedimentación indicando inestabilidad. De forma similar, para la suspensión liofilizada reconstituida, se encontró sorprendentemente que, aunque la suspensión fue estable a aproximadamente 4-8 horas después de la preparación, a las 24 horas, hubo alguna sedimentación indicando inestabilidad. Esta inestabilidad a las 24 horas no se había observado previamente por los inventores ya que el periodo de monitorización después de la preparación y reconstitución de la formulación inicial fue típicamente de sólo 4-8 horas.

Ejemplo 2 (no según la invención)

Este ejemplo demuestra la inestabilidad de nanopartículas de docetaxel preparadas por sonicación.

Se añadieron 25,9 mg de docetaxel a un vial de centelleo de 20-mL y se disolvieron en 0,3 mL de cloroformo. Se añadieron 4,7 mL de HSA (3,0 %, p/v) a la mezcla disuelta de docetaxel. La composición se sonicó (Sonic Dismembrator, modelo 550, Fisher Scientific Company, Pittsburgh, PA 155275) al 50 % de potencia durante 1 min. La mezcla se transfirió a un evaporador giratorio y se eliminó rápidamente el cloroformo-etanol a 45 °C, a presión reducida. El diámetro de las partículas de docetaxel resultantes fue 250-300 nm (promedio Z, Malvern Zetasizer). La suspensión precipitó en menos de 1 día.

Ejemplo 3 (no según la invención)

Este ejemplo demuestra la inestabilidad de nanopartículas de docetaxel preparadas por sonicación, ensayando aceite de soja como un estabilizante.

Se añadieron 18,0 mg de docetaxel a un vial de centelleo de 20-mL y se disolvieron en 0,1 mL de mezcla de cloroformo-etanol. Se añadieron 0,05 mL de aceite de soja y 2,35 mL de HSA (5,0 %, p/v) al disolvente orgánico anterior. La muestra se sonicó (Sonic Dismembrator, modelo 550, Fisher Scientific Company, Pittsburgh, PA 155275) durante 2 min. La mezcla se transfiere a un evaporador giratorio y se elimina rápidamente el cloroformo-etanol a 45 °C, a presión reducida. El diámetro de las partículas de docetaxel resultantes fue ~270 nm (promedio Z, Malvern Zetasizer). La suspensión precipitó en menos de 1 día.

Ejemplo 4 (no según la invención)

Este ejemplo demuestra la inestabilidad de nanopartículas de docetaxel preparadas por sonicación usando una mezcla de acetato de etilo-acetato de n-butilo.

Se añadieron 22,7 mg de docetaxel a un vial de centelleo de 20-mL y se disolvieron en 1,0 mL de mezcla de acetato de etilo-acetato de n-butilo. Se añadieron 2,4 mL de HSA (5,0 %, p/v) al docetaxel disuelto en el disolvente orgánico. La muestra se sonicó (Sonic Dismembrator, modelo 550, Fisher Scientific Company, Pittsburgh, PA 155275) al 50 % de potencia durante 1 min. La mezcla se transfirió a un evaporador giratorio y se eliminan el acetato de etilo-acetato de n-butilo a presión reducida. La composición precipitó en una hora.

Ejemplo 5 (no según la invención)

Este ejemplo demuestra la inestabilidad de nanopartículas de docetaxel preparadas por homogeneización a alta presión.

Se disolvieron 49,0 mg de docetaxel en 0,56 mL de cloroformo. La disolución se añadió a 9,6 mL de HSA (5 % p/v). La mezcla se pre-homogeneizó para formar una emulsión cruda y entonces se transfirió a un homogeneizador de alta presión (Avestin). La emulsificación se realizó a 18.000-20.000 psi. El sistema resultante se transfirió a un evaporador giratorio y se eliminaron el cloroformo y el alcohol t-butílico a presión reducida. El diámetro de las partículas de docetaxel resultantes fue 160-175 nm (promedio Z, Malvern Zetasizer). Se observó precipitación en < 1 día. En el examen microscópico se observaron los precipitados cristalinos.

Ejemplo 6 (no según la invención)

Este ejemplo demuestra la inestabilidad de nanopartículas de docetaxel preparadas por homogeneización a alta presión usando lecitina.

Se disolvieron 55,3 mg de docetaxel y 48,8 mg de lecitina de huevo en 0,56 mL de una mezcla de cloroformo y alcohol t-butílico. La disolución se añadió a 9,6 mL de HSA (5 % p/v). La mezcla se pre-homogeneizó para formar una emulsión cruda y se transfirió a un homogeneizador de alta presión (Avestin). La emulsificación se realizó a 18.000-20.000 psi. El sistema resultante se transfirió a un evaporador giratorio y se eliminaron el cloroformo y el alcohol t-butílico a presión reducida. El diámetro de las partículas de docetaxel resultantes fue 190-220 nm (promedio Z, Malvern Zetasizer). Se observó precipitación en < 24 horas.

Ejemplo 7 (no según la invención)

Este ejemplo demuestra la inestabilidad de nanopartículas de docetaxel preparadas por homogeneización a alta presión ensayando ácido polilacticoglicólico (PLGA).

Se disolvieron 56,3 mg de docetaxel y 40,8 mg de PLGA (50:50) en 0,56 mL de cloroformo. La disolución se añadió a 9,6 mL de HSA (5 % p/v). La mezcla se pre-homogeneizó para formar una emulsión cruda y se transfirió a un homogeneizador de alta presión (Avestin). La emulsificación se realizó a 18.000-20.000 psi. El sistema resultante se transfirió a un evaporador giratorio y se eliminaron el cloroformo y el alcohol t-butílico a presión reducida. El diámetro de las partículas de docetaxel resultantes fue 575 nm (promedio Z, Malvern Zetasizer). Se observó precipitación en < 24 horas.

Ejemplo 8 (no según la invención)

Este ejemplo demuestra la inestabilidad de nanopartículas de docetaxel preparadas por homogeneización a alta presión ensayando ácido benzoico.

Se disolvieron 50,3 mg de docetaxel y 3,0 mg de ácido benzoico en 0,56 mL de una mezcla de cloroformo y alcohol t-butílico. La disolución se añadió a 10,0 mL de HSA (5 % p/v). La mezcla se pre-homogeneizó para formar una emulsión cruda y se transfirió a un homogeneizador de alta presión (Avestin). La emulsificación se realizó a 18.000-20.000 psi. La emulsión resultante se transfirió a un evaporador giratorio y se eliminaron el cloroformo y el alcohol t-butílico a presión reducida. El diámetro de las partículas de docetaxel resultantes fue 160 nm (promedio Z, Malvern Zetasizer). La composición precipitó en < 24 horas.

Ejemplo 9 (no según la invención)

Este ejemplo demuestra la inestabilidad de nanopartículas de docetaxel preparadas por homogeneización a alta presión ensayando colesterol.

Se disolvieron 51,0 mg de docetaxel y 16,5 mg de colesterol en 0,56 mL de una mezcla de cloroformo y alcohol t-butílico. La disolución se añadió a 10,0 mL de HSA (5 % p/v). La mezcla se pre-homogeneizó para formar una emulsión cruda y se transfirió a un homogeneizador de alta presión (Avestin). La emulsificación se realizó a 18.000-20.000 psi. La emulsión resultante se transfirió a un evaporador giratorio y se eliminaron el cloroformo y el alcohol t-butílico a presión reducida. La precipitación ocurrió en < 24 horas.

Ejemplo 10

Este ejemplo demuestra la estabilidad de nanopartículas de docetaxel preparadas por homogeneización a alta presión ensayando citrato de sodio.

Se disolvieron 50,0 mg de docetaxel en 0,56 mL de una mezcla de cloroformo y alcohol t-butílico (10,2:1 (v/v)). La disolución se añadió a 9,6 mL de HSA (5 %, p/v) que contenía citrato de trisodio 100 mM (2,94 % p/v). La mezcla se pre-homogeneizó para formar una emulsión cruda y se transfirió a un homogeneizador de alta presión (Avestin). La emulsificación se realizó a 18.000-20.000 psi. La emulsión resultante se transfirió a un evaporador giratorio y se eliminaron el cloroformo y el alcohol t-butílico a presión reducida. El diámetro de las partículas de docetaxel resultantes fue 150-225 nm (promedio Z, Malvern Zetasizer). La formulación fue sorprendentemente estable >24 horas sin precipitado observable.

Ejemplo 11

Este ejemplo demuestra la estabilidad de una preparación de nanopartículas de docetaxel con citrato (3,9 %, 133 mM) y cloruro de sodio (1,75 %, 300 mM).

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso), citrato de sodio (3,9 % en peso) y cloruro de sodio (1,75 % en peso) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel (7 % en peso) en una mezcla de disolventes (6 % en volumen) que contenía cloroformo y etanol y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica a la fase acuosa y se mezcló con un mezclador de rotor y estátor. El tamaño del lote fue 20 ml. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. El cloroformo y el etanol en la emulsión se eliminaron entonces usando un evaporador giratorio a una presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada (1,2 µm, 0,8 µm y 0,45 µm) y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida es homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de 165,6 nm. La muestra también se examinó por microscopía y la mayor parte de las partículas eran < 0,5µm. La suspensión se almacenó tanto a 4 °C como a 25 °C. Sorprendentemente, la suspensión fue estable hasta 3 días a 4 °C y > 1 día a 25 °C. La suspensión no presentó ninguna sedimentación o precipitación y no cambió de color o consistencia. Además, el producto liofilizado tenía la apariencia de una torta sólida. La reconstitución de la torta liofilizada duró < 5min. Después de la reconstitución, las partículas tenían un tamaño de partículas promedio de 164,6nm. La suspensión reconstituida se almacenó a 4 °C y, sorprendentemente, permaneció estable > 1 día.

Ejemplo 12

Este ejemplo demuestra la estabilidad de una preparación de nanopartículas de docetaxel con citrato (2,9 %, 100 mM) y cloruro de sodio (1,75 %, 300 mM).

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso), citrato de sodio (2,9 % en peso) y cloruro de sodio (1,75 % en peso) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel (7 % en peso) en una mezcla de disolventes (6 % en volumen) que contenía cloroformo y etanol y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se añadió a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. El cloroformo y el etanol en la emulsión se eliminaron entonces usando un evaporador giratorio a presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada (1,2 µm, 0,8 µm y 0,45 µm) y se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de 157,1 nm. La muestra también se examinó por microscopía y la mayor parte de las partículas eran < 0,5µm. La suspensión se almacenó tanto a 4 °C como a 25 °C. Sorprendentemente, la suspensión fue estable hasta 3 días a 4 °C y > 1 día a 25 °C. La suspensión no presentó ninguna sedimentación o cremado y no cambió de color o consistencia.

El producto liofilizado tenía la apariencia de una torta sólida. La reconstitución de la torta liofilizada duró < 5min. Después de la reconstitución, las partículas tenían un tamaño de partículas promedio de 150,9 nm. La suspensión reconstituida se almacenó a 4 °C y permaneció estable > 1 día.

Ejemplo 13

Este ejemplo demuestra la estabilidad de una preparación de nanopartículas de docetaxel con citrato (3,9 %, 133 mM).

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso) y citrato de sodio (3,9 % en peso) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel (5 % en peso) en una mezcla de disolventes (6 % en volumen) que contenía cloroformo y etanol y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. El tamaño del lote fue 20 ml. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. El cloroformo y el etanol en la emulsión se eliminaron entonces usando un evaporador giratorio a presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada (1,2µm, 0,8µm, 0,43µm y 0,22µm) y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de 131 nm. La muestra también se examinó por microscopía y la mayor parte de las partículas eran < 0,5µm. Sorprendentemente, la suspensión de nanopartículas fue estable durante > 1 día.

Ejemplo 14

Este ejemplo demuestra la estabilidad de una preparación de nanopartículas de docetaxel con citrato (11,7 %, 400 mM).

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso) y citrato de sodio (11,7 % en peso) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel (5 % en peso) en una mezcla de disolventes (6 % en volumen) que contenía cloroformo y etanol y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. El tamaño del lote fue 20 ml. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. El cloroformo y el etanol en la emulsión se eliminaron entonces usando un evaporador giratorio a una presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada (1,2µm, 0,8µm, 0,45µm y 0,22µm) y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de 143,5 nm. La muestra también se examinó por microscopía y la mayor parte de las partículas eran < 0,5µm. La suspensión se almacenó tanto a 4 °C como a 25 °C. Sorprendentemente, la suspensión fue estable hasta 3 días a 4 °C y > 1 día a 25 °C. La suspensión no presentó ninguna sedimentación o cremado y no cambió de color o consistencia.

El producto liofilizado tenía la apariencia de una torta sólida. La reconstitución de la torta liofilizada duró < 5min. Después de la reconstitución, las partículas tenían un tamaño de partículas promedio de 151,8 nm. Sorprendentemente, la suspensión reconstituida se almacenó a 4 °C y permaneció estable > 1 día.

Ejemplo 15

Este ejemplo demuestra la estabilidad de una preparación de nanopartículas de docetaxel con citrato (7,7 %, 200 mM).

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso) y citrato de sodio (7,7 % en peso) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel (5 % en peso) en una mezcla de disolventes (6 % en volumen) que contenía cloroformo y etanol y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. El tamaño del lote fue 20 ml. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. El cloroformo y el etanol en la emulsión se eliminaron entonces usando un evaporador giratorio a presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada (1,2µm, 0,8µm, 0,45µm y 0,22µm) y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida es homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tienen un tamaño promedio de 226,4 nm. La muestra también se examinó por microscopía y la mayor parte de las partículas eran < 0,5µm. La suspensión se almacenó tanto a 4 °C como a 25 °C. Sorprendentemente, la suspensión fue estable hasta 3 días a 4 °C y > 1 día a 25 °C. La suspensión no presentó ninguna sedimentación o cremado y no cambió de color o consistencia.

El producto liofilizado tenía la apariencia de una torta sólida. La reconstitución de la torta liofilizada duró < 5min. Después de la reconstitución, las partículas tenían un tamaño de partículas promedio de 211,4 nm. La suspensión reconstituida se almacenó a 4 °C y permaneció estable > 1 día.

Ejemplo 16

Este ejemplo demuestra la estabilidad de una preparación de nanopartículas de docetaxel con citrato/NaCl.

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso) y citrato de sodio (5,88 %, 200 mM) y NaCl (1,75 %, 300 mM) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel (5 % en peso) en una mezcla de disolventes (6 % en volumen) que contenía cloroformo y etanol y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. El tamaño del lote fue 20 ml. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. Los disolventes en la emulsión se eliminaron usando un evaporador giratorio a presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de <200 nm. La muestra también se examinó por microscopía y la mayor parte de las partículas eran < 0,5µm. La suspensión se almacenó y, sorprendentemente, la suspensión fue estable sin precipitados o sedimento durante > 1 día.

El producto liofilizado tenía la apariencia de una torta sólida. La reconstitución de la torta liofilizada duró < 5min. La suspensión reconstituida se almacenó y, sorprendentemente, permaneció estable > 1 día.

Ejemplo 17

Este ejemplo demuestra la estabilidad de una preparación de nanopartículas de docetaxel con citrato/NaCl.

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso) y citrato de sodio (2,94 %, 100 mM) y NaCl (2,9 %, 500 mM) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel (5 % en peso) en una mezcla de disolventes (6 % en volumen) que contenía cloroformo y etanol y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. El tamaño del lote fue 20 ml. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. Los disolventes en la emulsión se eliminaron usando un evaporador giratorio a presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de <200 nm. La muestra también se examinó por microscopía y la mayor parte de las partículas eran < 0,5μm. La suspensión se almacenó y, sorprendentemente, la suspensión fue estable sin precipitados o sedimento durante > 1 día.

El producto liofilizado tenía la apariencia de una torta sólida. La reconstitución de la torta liofilizada duró < 5min. La suspensión reconstituida se almacenó y, sorprendentemente, permaneció estable > 1 día.

Ejemplo 18

Este ejemplo demuestra la estabilidad de una preparación de nanopartículas de docetaxel con citrato/NaCl.

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso) y citrato de sodio (2,94 %, 100 mM) y NaCl (3,5 %, 600 mM) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel (5 % en peso) en una mezcla de disolventes (6 % en volumen) que contenía cloroformo y etanol y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. El tamaño del lote fue 20 ml. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. Los disolventes en la emulsión se eliminaron usando un evaporador giratorio a presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de <200 nm. La muestra también se examinó por microscopía y la mayor parte de las partículas eran < 0,5μm. La suspensión se almacenó y, sorprendentemente, la suspensión fue estable sin precipitados o sedimento durante > 1 día.

El producto liofilizado tenía la apariencia de una torta sólida. La reconstitución de la torta liofilizada duró < 5min. La suspensión reconstituida se almacenó y, sorprendentemente, permaneció estable > 1 día.

Ejemplo 19

Este ejemplo demuestra la estabilidad de una preparación de nanopartículas de docetaxel con citrato/NaCl.

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso) y citrato de sodio (1,47 %, 50 mM) y NaCl (2,9 %, 500 mM) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel (5 % en peso) en una mezcla de disolventes (6 % en volumen) que contenía cloroformo y etanol y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. El tamaño del lote fue 20 ml. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. Los disolventes en la emulsión se eliminaron usando un evaporador giratorio a presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de <200 nm. La muestra también se examinó por microscopía y la mayor parte de las partículas eran < 0,5μm. La suspensión se almacenó y, sorprendentemente, la suspensión fue estable sin precipitados o sedimento durante > 1 día.

El producto liofilizado tenía la apariencia de una torta sólida. La reconstitución de la torta liofilizada duró < 5min. La suspensión reconstituida se almacenó y, sorprendentemente, permaneció estable > 1 día.

Ejemplo 20

Este ejemplo demuestra el efecto de una preparación de nanopartículas de docetaxel anhidro frente a hidratado con citrato/NaCl.

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso) y citrato de sodio (200 mM) y NaCl (300 mM) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. Se preparó la fase orgánica para tres formulaciones diferentes disolviendo bien docetaxel anhidro, trihidrato de docetaxel o hemihidrato de docetaxel (hidrato parcial) (5 % en peso) en una mezcla de disolventes (6 % en volumen) que contenía cloroformo y etanol y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. Los disolventes en la emulsión se eliminaron usando un evaporador giratorio a presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tienen un tamaño promedio de <200 nm. Las tres suspensiones se almacenaron y, sorprendentemente, la suspensión que contenía el docetaxel anhidro era la más estable sin precipitados o sedimento durante > 1 día. Ambas preparaciones de docetaxel hidratado mostraron precipitado o sedimento en < 1 día. La misma observación se observó para la suspensión liofilizada después de la reconstitución. Así, se determinó que la forma anhidra de docetaxel era la más adecuada para una preparación de nanopartículas de docetaxel.

Ejemplo 20A

Este ejemplo proporciona una comparación de docetaxel anhidro, trihidrato de docetaxel y hemihidrato de docetaxel por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

Los tres tipos diferentes de docetaxel se sometieron a DSC usando técnicas estándar. Todos mostraron una endoterma de fusión a aproximadamente 162-166 °C. Sin embargo, sólo los 2 materiales hidratados mostraron una endoterma de deshidratación de agua entre aproximadamente 74-80 °C.

Ejemplo 20B

Este ejemplo proporciona una comparación de docetaxel anhidro, trihidrato de docetaxel y hemihidrato de docetaxel por Difracción de Rayos X en Polvo (XRD).

Los tres tipos diferentes de docetaxel se sometieron a XRD usando técnicas estándar. Los tres materiales mostraron todos una variedad de picos agudos indicando cristalinidad. Sin embargo, el material anhidro mostró un espectro diferente comparado con los dos materiales hidratados. En particular, hubo un pico que apareció a 2-theta de 7-8 para la muestra anhidra que estaba ausente en el material hidratado. Esto indicó una estructura de cristal diferente para el docetaxel anhidro frente a los docetaxeles hidratados.

Ejemplo 21

Este ejemplo demuestra que el grado de hidratación afecta la solubilidad de docetaxel y proporciona una comparación de la solubilidad de docetaxel anhidro, trihidrato de docetaxel y hemihidrato de docetaxel.

Para comparar si los diferentes tipos de material de docetaxel tenían diferentes perfiles de solubilidad como resultado de sus diferentes estructuras, sus velocidades de solubilidad se compararon en el disolvente acetonitrilo. Se añadió acetonitrilo a una cantidad fija de docetaxel de diferentes proveedores para obtener una concentración de 5 mg/mL (base anhidra). Se observó la velocidad a la que se producía la disolución de los diferentes docetaxeles. Se observó que los docetaxeles anhidros (de 2 proveedores diferentes) se disolvieron completamente en menos de 1 minuto. Por el contrario, los materiales hidratados (trihidrato e hidrato parcial de 2 proveedores diferentes) no se disolvieron fácilmente y tuvo que añadirse disolvente adicional hasta una concentración final de 2,5 mg/mL. En estas condiciones más diluidas, el tiempo para la disolución fue entre 5 y 10 minutos para los materiales hidratados. Se hizo una observación similar cuando se usó el disolvente cloroformo. Así, se encontró sorprendentemente que el grado de hidratación o la naturaleza anhidra pueden afectar sustancialmente la solubilidad de docetaxel.

Ejemplo 22

Este ejemplo demuestra que el grado de hidratación de docetaxel afecta la estabilidad y proporciona una comparación de las formulaciones de trihidrato, hemihidrato de docetaxel y docetaxel anhidro en Tween 80.

Es muy conocido que el docetaxel se formula con Tween 80 como un solubilizante o emulsionante para el producto comercial Taxotere. Los diferentes docetaxeles se disolvieron en Tween 80 a una concentración de 40 mg/mL (en base anhidra). Se observaron 2 mL de estas disoluciones para determinar la estabilidad con el tiempo. Se encontró, sorprendentemente, que después de unos pocos días, se observó un precipitado o sedimento para el docetaxel hidratado, pero no se observó precipitado con el docetaxel anhidro. Así, el docetaxel anhidro se prefiere en la formulación de Tween. Además, puede ser útil usar un tensioactivo Tween 80 o equivalente que es anhidro o con muy bajo contenido en agua ya que la forma anhidra de docetaxel puede absorber agua para formar la forma hidratada que podría dar como resultado la precipitación.

Ejemplo 23

Este ejemplo demuestra la estabilidad de una preparación de nanopartículas de docetaxel con docetaxel anhidro y sin estabilizantes añadidos.

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso) a agua para inyección. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel anhidro (5 % en peso) en una mezcla de disolventes (6 % en volumen) que contenía cloroformo y etanol y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. Los disolventes en la emulsión se eliminaron usando un evaporador giratorio a presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de <200 nm. La muestra también se examinó por microscopía y la mayor parte de las partículas eran < 0,5μm. La suspensión se almacenó y, sorprendentemente, la suspensión fue estable sin precipitados o sedimento durante aproximadamente 1 día. Así, en ausencia de estabilizantes, el *Nab*-docetaxel preparado con docetaxel anhidro parece ser más estable que cuando se prepara con una forma hidratada de docetaxel para la que la estabilidad es mucho menor de 1 día, típicamente sólo unas pocas horas.

Ejemplo 24

Este ejemplo demuestra la preparación de una preparación de nanopartículas de docetaxel anhidro con citrato/NaCl.

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (8,5 % en peso) y citrato de sodio (200 mM) y NaCl (300 mM) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel anhidro (133 mg/ml) en una mezcla de disolventes que contenía cloroformo y etanol (1:1) y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica (6% en volumen) a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. El tamaño del lote fue 200 ml. La emulsión cruda se homogeneizó a alta presión a 20.000 psi. Los disolventes en la emulsión se eliminaron usando un evaporador giratorio a presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de <200 nm. La suspensión se almacenó y, sorprendentemente, no mostró precipitados o sedimento durante > 1 día. La misma observación se observó para la suspensión liofilizada después de la reconstitución.

Ejemplo 25

Este ejemplo demuestra la preparación de una preparación de nanopartículas de docetaxel anhidro con citrato/NaCl.

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso) y citrato de sodio (200 mM) y NaCl (300 mM) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel anhidro (160 mg/ml) en una mezcla de disolventes que contenía cloroformo y etanol (1:1) y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica (8 % en volumen) a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. El tamaño del lote fue 200 ml. La emulsión cruda se sometió a homogeneización a alta presión a 20.000 psi. Los disolventes en la emulsión se eliminaron usando un evaporador giratorio a presión reducida. La suspensión se filtró por filtración seriada y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de menos de 200 nm. La suspensión se almacenó y, sorprendentemente, no mostró precipitación o sedimentación durante más de un día. La misma observación se observó para la suspensión liofilizada después de la reconstitución.

Ejemplo 26

Este ejemplo demuestra la preparación de una preparación de nanopartículas de docetaxel anhidro con citrato/NaCl.

La fase acuosa se preparó añadiendo HSA (5 % en peso) y citrato de sodio (200 mM) y NaCl (300 mM) a agua para inyección y se agitó hasta que se disolvió. La fase orgánica se preparó disolviendo docetaxel anhidro (160 mg/ml) en una mezcla de disolventes que contenía cloroformo y etanol (1:1) y se agitó hasta que se disolvió. Lentamente, se añadió la fase orgánica (8 % en volumen) a la fase acuosa y se mezcló usando un mezclador de rotor y estátor. El tamaño del lote fue 200 ml. La emulsión cruda se sometió a homogeneización a alta presión a 20.000 psi. Los disolventes en la emulsión se eliminaron usando un evaporador giratorio a presión reducida. Se añadió albúmina adicional a la suspensión evaporada para incrementar la relación albúmina: fármaco hasta 8:1 en peso. La suspensión se filtró por filtración seriada y después se liofilizó (Liofilizador de Bandeja FTS).

La suspensión líquida fue homogénea y blanquecina. El análisis del tamaño de las partículas se realizó usando un Malvern Zetasizer. Las partículas tenían un tamaño promedio de menos de 200 nm. La suspensión se almacenó y,

sorprendentemente, no mostró precipitados o sedimento durante más de un día. La misma observación se observó para la suspensión liofilizada después de la reconstitución.

Ejemplo 27

Este ejemplo demuestra el efecto del pH en la estabilidad de la suspensión de nanopartículas, así como en la degradación química del docetaxel.

Se prepararon formulaciones de nanopartículas de docetaxel como se describe en los ejemplos anteriores. El efecto del pH en estas formulaciones se ensayó entre pH 4 y pH 9. Se encontró que el incremento del pH por encima de pH 6 incrementaba la estabilidad física medida en términos de tamaño de las nanopartículas y sedimentación de la formulación mientras, al mismo tiempo, se incrementaba la cantidad de degradación de docetaxel a 7-epi docetaxel a temperatura ambiente. Se encontró así que un intervalo de pH óptimo en el que tanto la estabilidad física como la estabilidad química eran aceptables estaba entre 6-8,5. Un intervalo de pH más preferible fue 6,5-8 y se encontró que un intervalo lo más preferible era pH 7,25 a 7,75.

Ejemplo 28

Este ejemplo compara la estabilidad de *Nab*-docetaxel preparado bien con formas hidratadas de docetaxel o docetaxel anhidro en presencia o ausencia de estabilizantes adecuados.

La estabilidad de estas preparaciones se examinó visualmente antes de la liofilización y también después de la reconstitución de las preparaciones liofilizadas. Además, la estabilidad de las preparaciones liofilizadas (que contienen estabilizantes) después de la reconstitución se evaluó a diferentes concentraciones de docetaxel en la suspensión reconstituida. Los resultados se muestran en las Tablas 1-3 siguientes.

Tabla 1. Evaluación de la estabilidad de suspensiones de nanopartículas de *Nab*-docetaxel antes de la liofilización

Estado de Hidratación del Docetaxel	**Observaciones de Estabilidad** *Nab*-docetaxel sin estabilizantes	**Observaciones de Estabilidad** *Nab*-docetaxel con estabilizante (Citrato 200mM/NaCl 300mM)
Hemihidrato (Lote I)	Sedimentación inmediata (<15min) de la suspensión de nanopartículas una vez formada	Datos no obtenidos
Trihidrato (Lote I)	Sedimentación de la suspensión de nanopartículas en aproximadamente 1 hora	Sedimentación de la suspensión de nanopartículas sobre el día 1 a 4 °C
Anhidro (Lote I)	Sedimentación del filtrado de nanopartículas sobre el día 1 a 4 °C	Sin sedimentación del filtrado de nanopartículas durante 2 días a 4 °C
Anhidro (Lote II)	Sedimentación del filtrado de nanopartículas sobre el día 1 a 4 °C	Sin sedimentación del filtrado de nanopartículas durante 2 días a 4 °C

Como se muestra en la Tabla 1, la estabilidad de *Nab*-docetaxel preparado usando docetaxel anhidro fue significativamente mejor que *Nab*-docetaxel preparado usando formas hidratadas de docetaxel estuvieran o no presentes estabilizantes en la formulación.

La adición de estabilizantes (citrato 200mM/NaCl 300mM) mejoró significativamente la estabilidad de las preparaciones de *Nab*-docetaxel que no contenían estabilizante.

La adición de estabilizantes mejoró la estabilidad de las preparaciones de *Nab*-docetaxel hechas a partir de trihidrato de docetaxel.

Tabla 2. Estabilidad en la reconstitución de polvo liofilizado de *Nab*-docetaxel que contenía estabilizante (citrato 200mM/NaCl 300mM) reconstituido a 5 mg/mL de docetaxel en agua para inyección

Tipo de docetaxel: Trihidrato/Anhidro	**15 min**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**6 h**	**24 h**
Trihidrato (25 °C)	1	2	2	3	4	4
Anhidro (25 °C)	1	1	1	1	1	1
Trihidrato (40 °C)	1	2	4	4	4	4
Anhidro (40 °C)	1	1	1	1	1	1
Código: 1 - Sin sedimentación 2 - Sedimentación ligera 3 - Más sedimentación 4 - Sedimentación espesa 5 - Sedimentación completa						

Tabla 3. Estabilidad en la reconstitución de polvo liofilizado de *Nab*-docetaxel que contenía estabilizante (citrato 200mM/NaCl 300mM) reconstituido a 1 mg/mL de docetaxel en agua para inyección

Trihidrato/Anhidro	**15 min**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**6 h**	**24 h**
Trihidrato (4 °C)	2	3	5	5	5	5
Anhidro (4 °C)	1	3	5	5	5	5
Trihidrato (25 °C)	2	3	5	5	5	5
Anhidro (25 °C)	1	3	5	5	5	5
Trihidrato (40 °C)	3	3	5	5	5	5
Anhidro (40 °C)	2	3	5	5	5	5
Código: 1 - Sin sedimentación 2 - Sedimentación ligera 3 - Más sedimentación 4 - Sedimentación espesa 5 - Sedimentación completa						

Como se muestra en las Tablas 2 y 3, la estabilidad de *Nab*-docetaxel reconstituido que contenía estabilizantes se mejora significativamente a una concentración mayor de 5 mg/ml de docetaxel frente a una concentración menor de aproximadamente 1 mg/ml de docetaxel. La estabilidad de la formulación de *Nab*-docetaxel reconstituido que contenía estabilizantes preparado con docetaxel anhidro es significativamente mejor que *Nab*-docetaxel preparado con trihidrato de docetaxel.

Ejemplo 29

Este ejemplo demuestra los perfiles de toxicidad de una formulación de nanopartículas de albúmina de docetaxel (*Nab*-docetaxel) frente a Taxotere.

Se determinó la dosis máxima tolerada (MTD) para *Nab*-docetaxel y Taxotere® (Tween 80- docetaxel) durante un estudio de escalada de la dosis en ratones desnudos. Se trataron ratones desnudos, tamaño del grupo de 10 por grupo, con dosis crecientes de Taxotere (0 mg/kg, 7 mg/kg, 15 mg/kg, 22 mg/kg, 33 mg/kg y 50 mg/kg) usando un esquema q4dx3. Se trataron ratones desnudos, tamaño del grupo de 6 por grupo, con dosis crecientes de *Nab*-docetaxel (0 mg/kg, 15 mg/kg, 22 mg/kg, 33 mg/kg, 50 mg/kg y 75 mg/kg) usando un esquema q4dx3. Los animales se pesaron en días alternos. La pérdida máxima de peso corporal se representó frente a la dosis y se ajustó usando una ecuación de Hill. Se calculó MTD, definida como la pérdida de peso igual al 20%, usando los datos ajustados. La MTD fue 2,3 veces mayor para *Nab*-docetaxel frente a Taxotere (Tween 80 docetaxel). Las MTD fueron 47,2 mg/kg y 20,6 mg/kg para *Nab*-docetaxel y Taxotere, respectivamente.

Ejemplo 30

Este ejemplo demuestra la eficacia antitumoral de las nanopartículas de docetaxel de la invención (*Nab*-docetaxel) con estabilizante frente a Taxotere.

La eficacia de *Nab*-docetaxel (preparado con citrato 200mM y NaCl 300mM) se comparó frente a Taxotere en un modelo de xenoinjerto tumoral en ratones desnudos que portaban tumor de colon humano HCT-116. Se usaron 10 ratones por grupo para el estudio. El Taxotere se dosificó a 15mg/kg y el *Nab*-docetaxel se dosificó a 22 mg/kg, ambos en un esquema q4dx3. El *Nab*-docetaxel (22 mg/kg) fue más efectivo en la supresión tumoral que el Taxotere (15 mg/kg, MTD) con $p < 0,0001$. Además, el *Nab*-Docetaxel presentó un índice terapéutico mayor que el Taxotere ya que la pérdida máxima de peso en el grupo de Taxotere fue 20 %, mientras que para el *Nab*-docetaxel fue aproximadamente 17 %, a pesar de una dosis un 50 % más alta.

Ejemplo 31

Este ejemplo demuestra un estudio de infusión de *Nab*-docetaxel (citrato 200mM/NaCl 300mM).

Se llevó a cabo un estudio en ratas con una infusión de 5 min de *Nab*-docetaxel, con velocidades de infusión crecientes de una formulación de *Nab*-docetaxel que contenía aproximadamente 200mM de citrato/300mM de NaCl. Una infusión de 5 min en ratas puede considerarse equivalente a una infusión de 30 min en seres humanos.

La velocidad máxima de la infusión segura fue ~0,5 ml/min. Esto es equivalente a 0,23 mmoles/kg/min o 68 mg/kg/min de citrato para una infusión de 5 min en ratas. Trasladado a la dosis humana, esto era equivalente a aproximadamente 170 mg de docetaxel/m^2 en una infusión de 30 min.

Ejemplo 32

Este ejemplo demuestra la biocompatibilidad con la sangre de 5 mg/ml de *Nab*-docetaxel (citrato 200 mM/NaCl 300 mM).

Se llevó a cabo un estudio de hemolisis in vitro en sangre de rata usando una formulación placebo (todos los componentes excepto el docetaxel) y la formulación de *Nab*-docetaxel. El placebo no causó hemolisis incluso a la relación más alta de sangre de rata:placebo de 1:1. La formulación de *Nab*-docetaxel interfirió con la lectura de absorción debido a la dispersión de la luz característica de las nanopartículas, pero cuando se realizaron controles de línea base apropiados, no se detectó hemolisis a la relación más alta de sangre de rata:*Nab*-docetaxel de 1:1. Esto demuestra que el *Nab*-docetaxel con estabilizante como se indica es compatible con la sangre de rata.

Ejemplo 33

Este ejemplo proporciona un estudio piloto de escalada de dosis múltiple en ratas. Todas las formulaciones de *Nab*-docetaxel descritas en la presente memoria contienen citrato 200 mM y NaCl 300 mM.

Para comparar la seguridad de la formulación de *Nab*-docetaxel con la formulación de Taxotere, las ratas se dosificaron bien con Tween 80 docetaxel (misma formulación que Taxotere) o *Nab*-docetaxel a 5,0, 10,0, 15,0, 30,0 y 50 mg/kg usando una infusión de 10 minutos a través de catéteres permanentes en la yugular en los días 0, 4 y 8 para un total de tres tratamientos. Se usó como un control disolución salina (1ml/kg/min).

Cada animal se observó y se pesó diariamente durante los días 0-25. El peso corporal se registró diariamente para cada animal tratado. Los signos de distrés clínico se registraron diariamente. La sangre se recogió en los días 13, 16 y en el día 25 en tubos tratados con EDTA y se sometió a análisis diferencial. La necropsia se llevó a cabo en el día 25.

El resultado del estudio se muestra en la Tabla 4. Como se muestra en la tabla, los animales en todos los grupos de dosis toleraron el primer tratamiento sin toxicidades agudas o relacionadas con la infusión incluso a la dosis más alta de 50 mg/kg. Sin embargo, sólo los animales en el nivel de dosis más baja de 5 mg/kg y el control de disolución salina sobrevivieron hasta el final del experimento (los tres tratamientos). Todos los animales que recibieron dosis mayores, murieron bien entre la segunda y tercera dosis o después de la tercera dosis.

Tabla 4. Pérdida de peso y Mortalidad en el estudio de escalada de dosis

Grupos	% de pérdida de peso máxima	Observaciones de Mortalidad
Tween 80-docetaxel		
50 mg/kg	N/A	3/3 muertos entre la 2ª y la 3ª dosis
30 mg/kg	N/A	3/3 muertos entre la 2ª y la 3ª dosis
15 mg/kg	N/A	3/3 muertos entre la 2ª y la 3ª dosis
10 mg/kg	N/A	2/3 muertos entre la 2ª y la 3ª dosis 1/3 después de la 3ª dosis
5 mg/kg	24 %	0/3 muertos
Nαb-docetaxel		
50 mg/kg	N/A	3/3 muertos entre la 2ª y la 3ª dosis
30 mg/kg	N/A	3/3 muertos entre la 2ª y la 3ª dosis
15 mg/kg	N/A	3/3 muertos entre la 2ª y la 3ª dosis
10 mg/kg	N/A	2/3 muertos entre la 2ª y la 3ª dosis, 1/3 después de la 3ª dosis
5 mg/kg	15 %	0/3 muertos
Control de Disolución Salina	3 %	0/3 muertos

La pérdida de peso de los animales tratados se muestra en la Figura 1. La comparación de neutropenia a una dosis de 5 mg/kg de docetaxel para *Nab-d*ocetaxel y Tween 80-docetaxel se muestra en la Figura 2. La pérdida de peso para el grupo superviviente de 5 mg/kg de *Nab*-docetaxel fue significativamente menor que la del grupo de 5 mg/kg de Tween-docetaxel (p=0,02+, ANOVA). Esto fue paralelo a una neutropenia grave significativamente mayor para Tween-docetaxel (5 mg/kg) frente a *Nab*-docetaxel (5 mg/kg), p<0,0001, ANOVA, Figura 2) en el día 13. La necropsia al final del experimento (día 25) en los grupos supervivientes de 5 mg/kg reveló anormalidades en 2/3 animales en el grupo de Tween-docetaxel (un caso de acumulación de fluido lechoso en la cavidad torácica y un caso de adherencia anormal del bazo a la pared abdominal, estómago y páncreas). Los animales en *Nab*-docetaxel (5 mg/kg) y disolución salina eran normales.

Este estudio piloto mostró una mejoría significativa en la seguridad para *Nab*-docetaxel en términos de pérdida de peso corporal global. La neutropenia fue significativamente mayor para Tween-docetaxel.

Ejemplo 34

Este ejemplo demuestra las cinéticas en sangre de *Nab*-docetaxel. Todas las formulaciones de *Nab*-docetaxel descritas en la presente memoria contienen citrato 200 mM y NaCl 300 mM.

Las ratas se dividieron en seis grupos (3 por grupo). El día 1, cada animal se pesó y se le administró una única dosis intravenosa del artículo apropiado mostrado a continuación:

Grupo A: Taxotere, 10 mg/kg

Grupo B: Taxotere, 20 mg/kg

Grupo C: Taxotere, 30 mg/kg

Grupo D: *Nab*-docetaxel, 10 mg/kg

Grupo E: *Nab*-docetaxel, 20 mg/kg

Grupo F: *Nab*-docetaxel, 30 mg/kg

Los artículos de ensayo se administraron durante un periodo de infusión de 10 +/-1 minutos. Se recogieron muestras de sangre (200 µL) de la vena de la cola de cada rata en los siguientes intervalos: Antes de la infusión (línea base); durante la infusión (5 minutos en la infusión, t = -5 minutos); y a la compleción de la infusión (t = 0). También se recogió sangre a los siguientes puntos de tiempo después de la compleción de la infusión: 5, 10 y 20 minutos; 40 ± 3 minutos; 2 horas ± 5 minutos; 3 horas ± 10 minutos; 4 horas ± 10 minutos; 8 horas ± 10 minutos; 24 ± 1 hora; 48 ± 1 hora; y 120 ± 2 horas. Se recogieron muestras de sangre en tubos con el tapón verde (heparina de sodio) y se procesaron para recogida de plasma mediante centrifugación a aproximadamente 2.000 rpm durante aproximadamente 10 minutos. Las muestras de plasma se almacenaron congeladas hasta su transporte en nieve carbónica a ALTA Analytical (El Dorado Hills, CA) para análisis por LC/MS de los niveles de docetaxel.

Los resultados de los experimentos se muestran en la Figura 3 y la Tabla 5. No hubo diferencias significativas entre los perfiles de PK de *Nab*-docetaxel frente a Taxotere a 10 mg/kg. Sin embargo, las diferencias entre *Nab*-docetaxel y Taxotere fueron significativas a 20 mg/kg con Cmáx y AUC, 53 % y 70 % de Taxotere respectivamente y Vz y Vss fueron 177 % y 243 % de Taxotere respectivamente. A 30 mg/kg, de nuevo, las diferencias fueron significativas con Cmáx y AUC para *Nab*-docetaxel de 46 % y 47 % de Taxotere respectivamente y Vz y Vss fueron 225 % y 375 % de Taxotere respectivamente.

Tabla 5: Parámetros de PK para *Nab*-docetaxel y Taxotere

Parámetros de PK	*Nab*-docetaxel	Taxotere	valor p
DOSIS: 10 mg/kg			
HL (h)	8,3 + 0,3	9,0 + 3,2	ns
Tmáx (h)	0,11 + 0,05	0,14 + 0,05	ns
Cmáx (ng/ml)	4.330 + 358	4.953+ 1.014	ns
AUC inf (h*ng/ml)	1.588 + 77	2.069 + 615	ns
Vz (L/kg)	76 + 6	63 + 14	ns
Cl (L/h/kg)	6,3 + 0,3	5,1 + 1,5	ns
Vss (L/kg)	28 + 1	26 + 9	ns
DOSIS: 20 mg/kg			
HL (h)	6,3 + 1,8	5,1 + 0,31	ns
Tmáx (h)	0,11 + 0,05	0,14 + 0,05	ns

Parámetros de PK	*Nab*-docetaxel	Taxotere	valor p
Cmáx (ng/ml)	8.546 + 1.545	16.167+ 2.804	0,01
AUC inf (h*ng/ml)	3.953 + 419	5.664 + 500	0,01
Vz (L/kg)	46 + 10	26 + 1	0,02
Cl (L/h/kg)	5,1 + 0,5	3,5 + 0,3	0,01
Vss (L/kg)	17 + 4	7 + 1	0,01
DOSIS: 30 mg/kg			
HL (h)	7,3+ 1,0	6,9 + 2,9	ns
Tmáx (h)	0,17 + 0,00	0,14 + 0,05	ns
Cmáx (ng/ml)	15.800 + 5.408	34.467+ 14.221	0,1
AUC inf (h*ng/ml)	7.049 + 896	14.881 + 1.169	0,0008
Vz (L/kg)	45 + 10	20 + 8	0,03
Cl (L/h/kg)	4,3 + 0,5	2,0 + 0,2	0,002
Vss (L/kg)	15 + 4	4 + 1	0,01

Cuando la AUC se representó frente a la dosis, la ausencia de linealidad para Taxotere fue claramente evidente, con la AUC de *Nab*-docetaxel siendo lineal respecto a la dosis (Figura 3D). Esto puede explicarse por la propiedad de formación de micelas de Tween 80, la alta solubilidad de docetaxel en el núcleo hidrofóbico de las micelas y el secuestro correspondiente de docetaxel en el plasma (6). Además, la rápida distribución tisular para *Nab*-docetaxel también puede explicarse por la utilización de la transcitosis mediada por albúmina/caveolas a través de las células endoteliales, un proceso descrito previamente para el Abraxano (*Nab*-paclitaxel).

Los datos de PK sugieren que el Tween 80 en Taxotere presentaba secuestro de docetaxel en plasma similar al observado con Cremophor EL en el caso de Taxol. Esto resultó en mayores Cmáx y AUC y volúmenes menores de distribución para Taxotere que para *Nab*-docetaxel. La PK de *Nab*-docetaxel es lineal mientras que la de Tween 80-docetaxel (Taxotere) no es lineal respecto a la dosis. Las dosificaciones descritas en la presente memoria, es decir, 10 mg/kg, 20 mg/kg y 30 mg/kg, son equivalentes a una dosificación humana de aproximadamente 60 mg/m^2, aproximadamente 120 mg/m^2 y aproximadamente 180 mg/m^2. Típicamente, el intervalo lineal de PK del *Nab*-docetaxel es aproximadamente 10-180 mg/m^2.

Ejemplo 35

Este ejemplo demuestra la inhibición de la interacción fármaco-albúmina por tensioactivos tales como Tween 80. El experimento se hizo usando un paclitaxel marcado con fluorescencia (Flutax) como un suplente para paclitaxel/docetaxel. Se mostró que Flutax tiene una unión similar a albúmina que paclitaxel.

Se inmovilizó HSA en una microplaca de plástico de 96 pocillos. La albúmina inmovilizada se hizo reaccionar durante 1 h con concentración constante de Flutax y concentración creciente de disolventes (Cremophor EL/EtOH, Tween 80 y TPGS). Los ligandos no unidos se eliminaron por lavado con tampón. Los ligandos unidos se cuantificaron usando un fluorímetro. La CI50 se determinó usando una ecuación de desintegración exponencial.

Los resultados del experimento se mostraron en la Figura 4. Como se muestra en la Figura 4, la interacción albúmina-paclitaxel se inhibió por el disolvente usado comúnmente en la formulación de fármaco insoluble en agua tal como Cremophor EL/EtOH, Tween 80 y TPGS (CI50 de 0,009 %, 0,003 % y 0,008 %, respectivamente). La inhibición completa ocurrió a 0,02 % o 0,2 µl de Tween 80/ml. Esto es clínicamente relevante ya que los pacientes tratados con Taxotere presentaron 0,07-0,41 µl de Tween 80/ml de sangre al final de la infusión del fármaco.

Este experimento demuestra que el Tween 80 en la formulación de Taxotere puede inhibir la unión de docetaxel a albúmina y prevenir su transcitosis endotelial a través del mecanismo gp60/caveolar. Los datos de PK en los estudios anteriores también apoyan esta observación.

Ejemplo 36

Este ejemplo proporciona una evaluación de la actividad antitumoral de *Nab*-docetaxel frente a xenoinjerto de carcinoma de colon H29 en ratones desnudos atímicos. Los ratones se dividieron en el grupo control y el grupo de *Nab*-docetaxel (N = 4 ratones por grupo, cada uno con tumores bilaterales). Todas las formulaciones de *Nab*-docetaxel descritas en la presente memoria contienen citrato 200 mM y NaCl 300 mM.

Brevemente, se implantaron tumores H29 subcutáneamente en ratones desnudos atímicos, se dejó que crecieran hasta 100 mm^3 y entonces se trataron bien con el control (sin fármaco) o *Nab*-docetaxel (15 mg/kg, q4dx3, bolo iv). Las mediciones del tamaño tumoral y peso corporal se obtuvieron tres veces a la semana y se representan en la Figura 5.

Como se muestra en la Figura 5, hubo una inhibición significativa del tumor HT29 in vivo, $p<0,0001$ frente al control, ANOVA. A la dosis de 15 mg/kg de *Nab*-docetaxel, la pérdida media de peso fue entre 10-20 % lo que sugiere que esta dosis puede estar cerca de la MTD para *Nab*-docetaxel. Se ha reportado que la MTD para Taxotere es 15 mg/kg en este esquema.

Ejemplo 37

Este ejemplo compara la actividad antitumoral de *Nab*-docetaxel y Taxotere usando el xenoinjerto de carcinoma de colon HCT116 en ratones desnudos atímicos con una dosis un 50 % mayor de *Nab*-docetaxel comparado con Taxotere. Los ratones se dividieron en el grupo control, el grupo de *Nab*-docetaxel y el grupo de Taxotere (N = 10 ratones por grupo). Todas las formulaciones de *Nab*-docetaxel descritas en la presente memoria contienen citrato 200 mM y NaCl 300 mM.

Brevemente, la actividad antitumoral de *Nab*-docetaxel y Taxotere se compararon a dosis de 22 mg/kg q4x3 y 15 mg/kg q4x3, respectivamente en el xenoinjerto de carcinoma de colon HCT116. Los resultados de los experimentos se muestran en la Figura 6.

Como se muestra en la Figura 6, tanto *Nab*-docetaxel como Taxotere mostraron inhibición tumoral respecto al control. Como se muestra más adelante, la inhibición tumoral se mejoró con *Nab*-docetaxel frente a Taxotere ($p=0,03$, ANOVA) y la pérdida de peso fue en cierto modo menor pero no estadísticamente significativa (p=ns, ANOVA) entre los dos grupos.

En este estudio piloto, la actividad antitumoral de *Nab*-docetaxel fue superior a la de Taxotere. Los ratones toleraron una dosis de docetaxel un 50 % mayor para *Nab*-docetaxel con una pérdida de peso corporal global en cierto modo menor comparada con Taxotere.

Ejemplo 38

Este ejemplo compara la toxicidad de una preparación de *Nab*-docetaxel con estabilizantes (citrato/NaCl) frente a Taxotere (Tween-docetaxel) en ratas a las que se proporcionó una única dosis de cada preparación.

Se infundió a ratas Sprague-Dawley macho (160-180 g, n=3/grupo) Taxotere, o *Nab*-docetaxel (citrato/NaCl). El tiempo de la infusión fue 10 minutos y se usaron los siguientes niveles de dosis de docetaxel: 25, 50, 75, 100 y 125 mg/kg. Los animales se pesaron y monitorizaron diariamente para signos de toxicidad/mortalidad. El porcentaje de mortalidad (%) a los 7 días después del tratamiento se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Porcentaje de mortalidad en ratas tratadas con Taxotere y *Nab*-docetaxel.

	Dosis (mg/kg)				
	125	**100**	**75**	**50**	**25**
Taxotere	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
***Nab*-docetaxel (+citrato)**	66 %	66 %	100 %	33 %	0 %

Como se muestra en la Tabla 6, la formulación de *Nab*-docetaxel fue significativamente menos tóxica que Taxotere (Tween-docetaxel). Este efecto fue particularmente pronunciado a dosis de 25 y 50 mg/kg. Se calculó que la DL50 era 63 mg/kg para *Nab*-docetaxel frente a aproximadamente 12,5 mg/kg para Tween-docetaxel.

Ejemplo 39

Este ejemplo muestra la eficacia de *Nab*-docetaxel en el tratamiento de cáncer de próstata en un modelo de tumor de xenoinjerto de próstata PC3.

Se implantaron tumores PC3 subcutáneamente en ratones desnudos atímicos, se dejó que crecieran hasta 100 mm^3 y entonces se trataron q4 x 3, i.v. bien con disolución salina o *Nab*-docetaxel (10, 15, 20, o 30 mg/kg) o Tween-docetaxel (10 mg/kg). Se evaluaron seis ratones en cada grupo.

Los resultados del estudio se muestran en la Figura 7. Los seis ratones tratados con Tween-docetaxel murieron durante el curso del estudio. Por el contrario, el *Nab*-docetaxel se toleró bien a todos los niveles de dosis. Sólo hubo una muerte a 15 mg/kg y no se observó ninguna a los niveles de dosis más altos de 20 mg/kg y 30 mg/kg. Se observó supresión tumoral a todos los niveles de dosis de *Nαb*-docetaxel. En particular, a la dosis de 30 mg/kg, hubo seis de seis regresiones completas.

La invención anterior se ha descrito en algún detalle como ilustración y ejemplo para propósitos de claridad de comprensión. Por lo tanto, la descripción y ejemplos no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende nanopartículas que comprenden docetaxel y un polímero biocompatible, en las que el docetaxel usado para la preparación de la composición está en una forma anhidra y en las que la composición carece de tensioactivo.

2. La composición según la reivindicación 1, en la que el polímero biocompatible es una proteína vehicular.

3. La composición según la reivindicación 2, en la que la proteína vehicular es albúmina.

4. La composición según la reivindicación 3, en la que la albúmina es albúmina de suero humano.

5. La composición según la reivindicación 3 o 4, en la que la relación en peso de la albúmina y docetaxel en la composición es aproximadamente 18:1 o menor.

6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que las nanopartículas tienen un tamaño promedio no mayor de aproximadamente 200 nm (promedio Z, Malvern Zetasizer).

7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición es una composición liofilizada o una suspensión líquida.

8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la composición comprende además un agente estabilizante y en la que el agente estabilizante es un agente quelante.

9. La composición según la reivindicación 8, en la que el agente estabilizante es cualquiera de edetato, ácido málico, pentetato, trometamina y mezclas de estos.

10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la composición comprende además un agente estabilizante y en la que el agente estabilizante es gluconato de sodio o pirofosfato de sodio.

11. Un vial sellado que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

12. Un kit que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además una instrucción para uso de la composición en el tratamiento del cáncer.

13. Uso de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer.

14. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en un método para tratar cáncer.

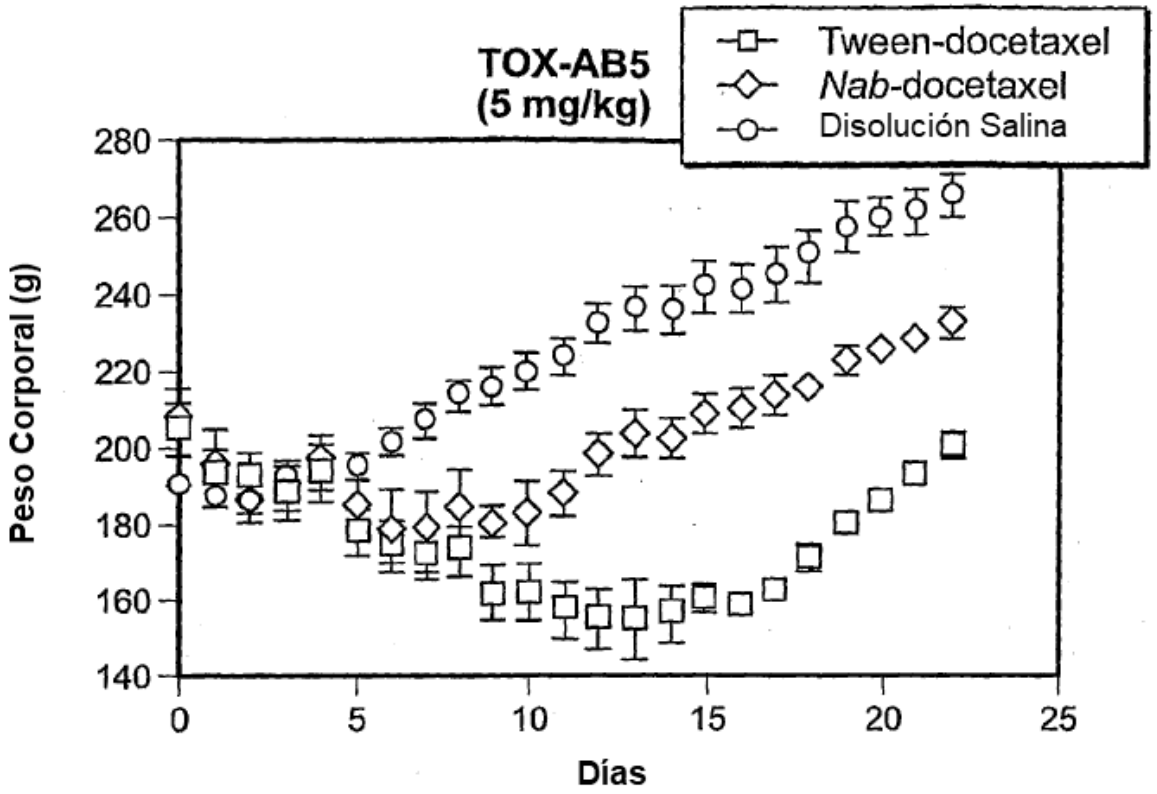
TOX-AB5
(5 mg/kg)
Tween-docetaxel
Nab-docetaxel
Disolución Salina
Peso Corporal (g)
280
260
240
220
200
180
160
140
0
5
10
15
20
25
Días

FIG. 1

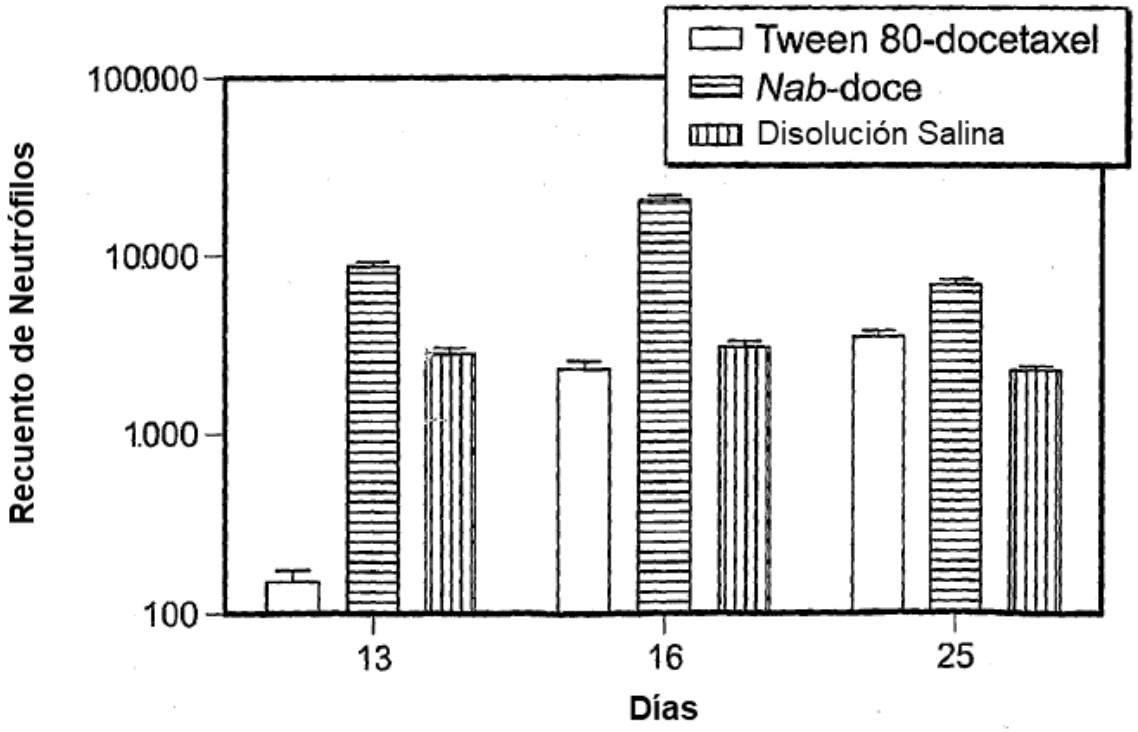
Tween 80-docetaxel
Nab-doce
Disolución Salina
Recuento de Neutrófilos
100.000
10.000
1.000
100
13
16
25
Días

FIG. 2

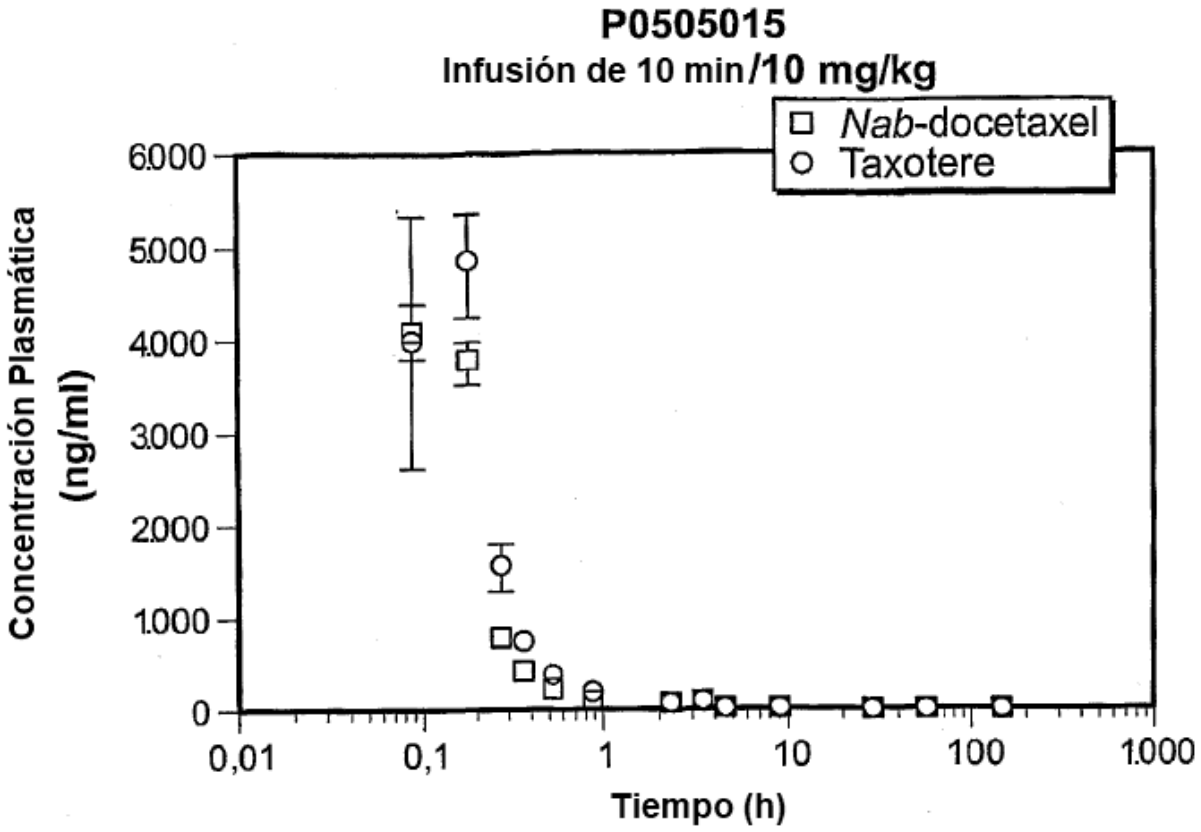
P0505015
Infusión de 10 min/10 mg/kg
Nab-docetaxel
Taxotere
Concentración Plasmática (ng/ml)
6.000
5.000
4.000
3.000
2.000
1.000
0
0,01
0,1
1
10
100
1.000
Tiempo (h)

FIG. 3A

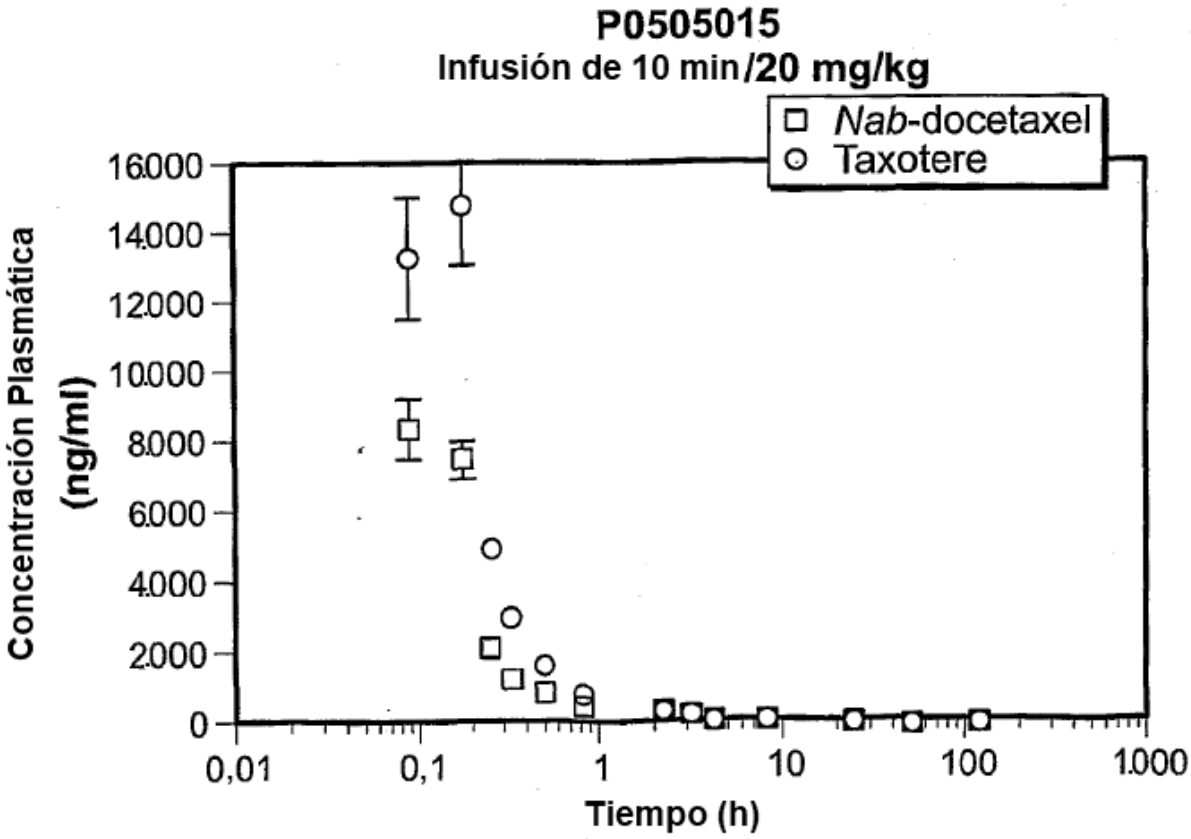
P0505015
Infusión de 10 min/20 mg/kg
Nab-docetaxel
Taxotere
Concentración Plasmática (ng/ml)
16.000
14.000
12.000
10.000
8.000
6.000
4.000
2.000
0
0,01
0,1
1
10
100
1.000
Tiempo (h)

FIG. 3B

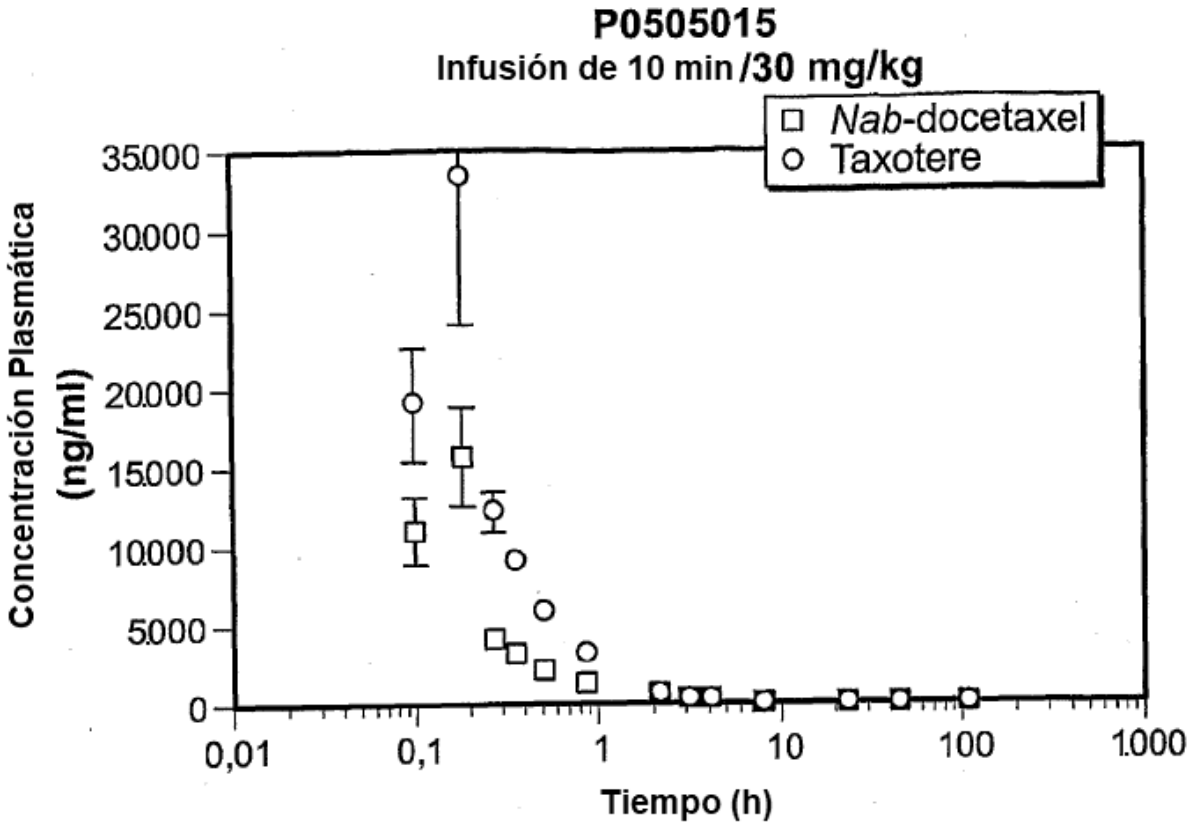
P0505015
Infusión de 10 min /30 mg/kg
Nab-docetaxel
Taxotere
Concentración Plasmática (ng/ml)
35.000
30.000
25.000
20.000
15.000
10.000
5.000
0
0,01
0,1
1
10
100
1.000
Tiempo (h)

FIG. 3C

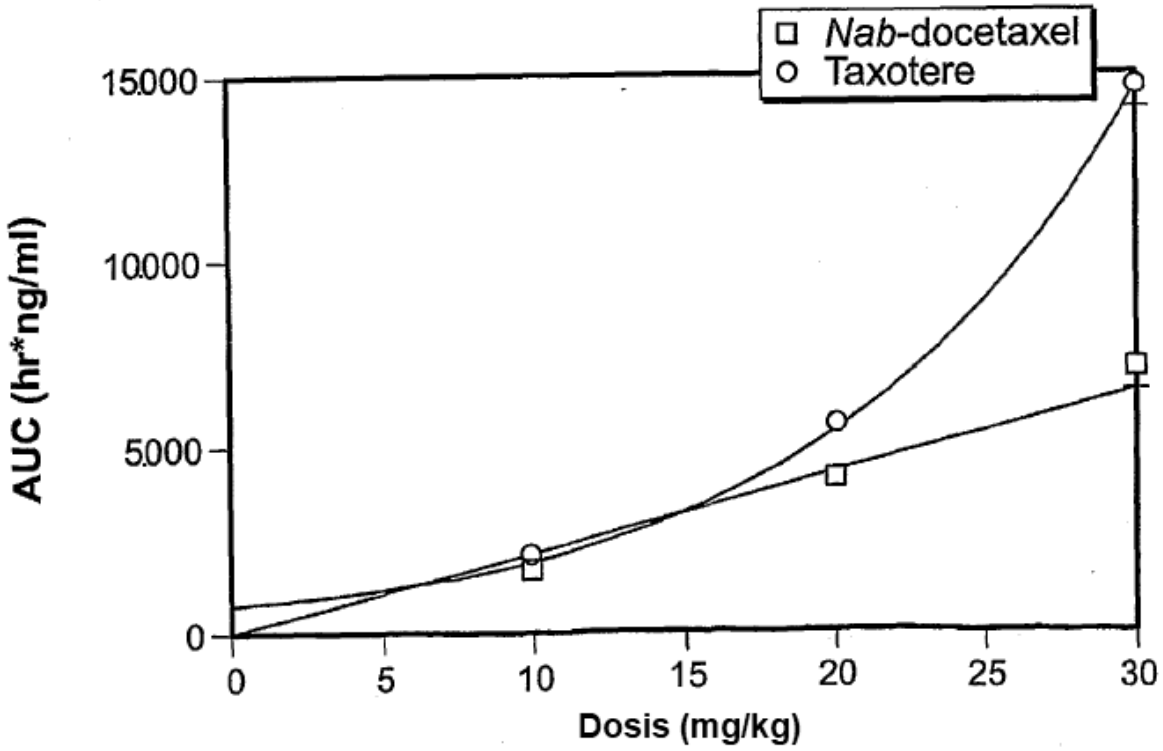
Nab-docetaxel
Taxotere
AUC (hr*ng/ml)
15.000
10.000
5.000
0
0
5
10
15
20
25
30
Dosis (mg/kg)

FIG. 3D

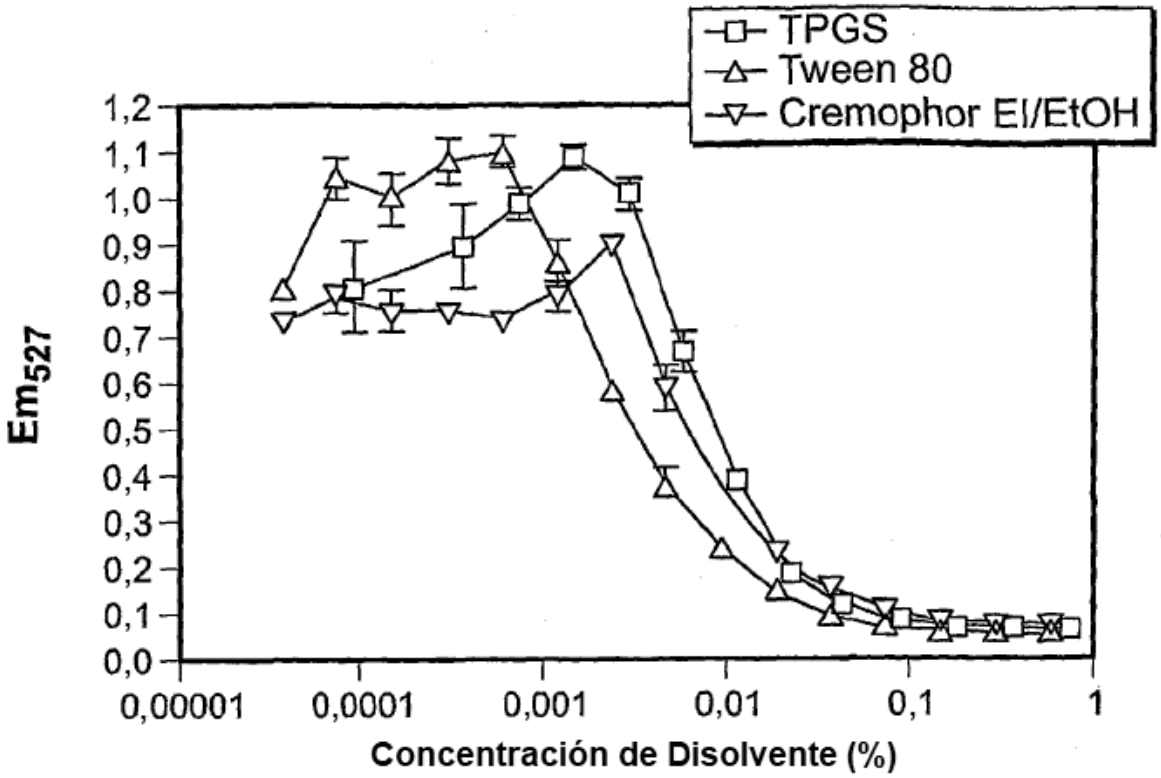
TPGS
Tween 80
Cremophor El/EtOH
Em527
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0,00001
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
Concentración de Disolvente (%)

FIG. 4

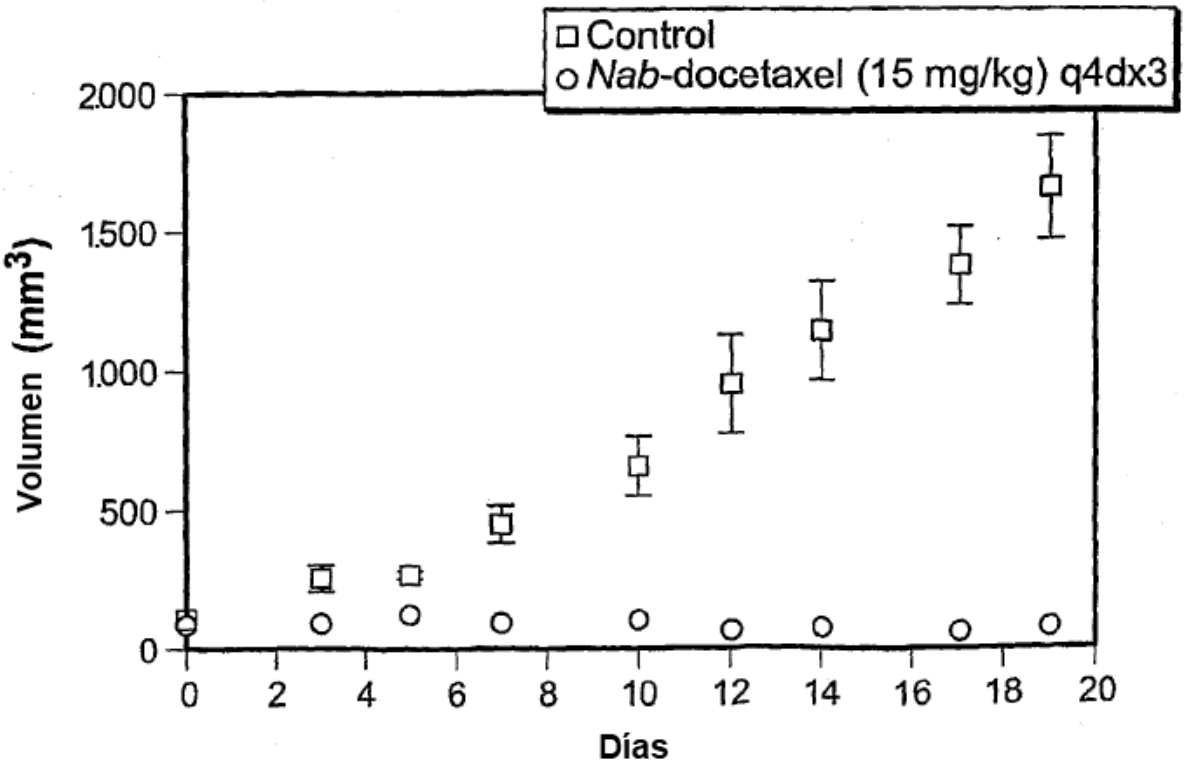
Control
Nab-docetaxel (15 mg/kg) q4dx3
Volumen (mm3)
2.000
1.500
1.000
500
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
Días

FIG. 5A

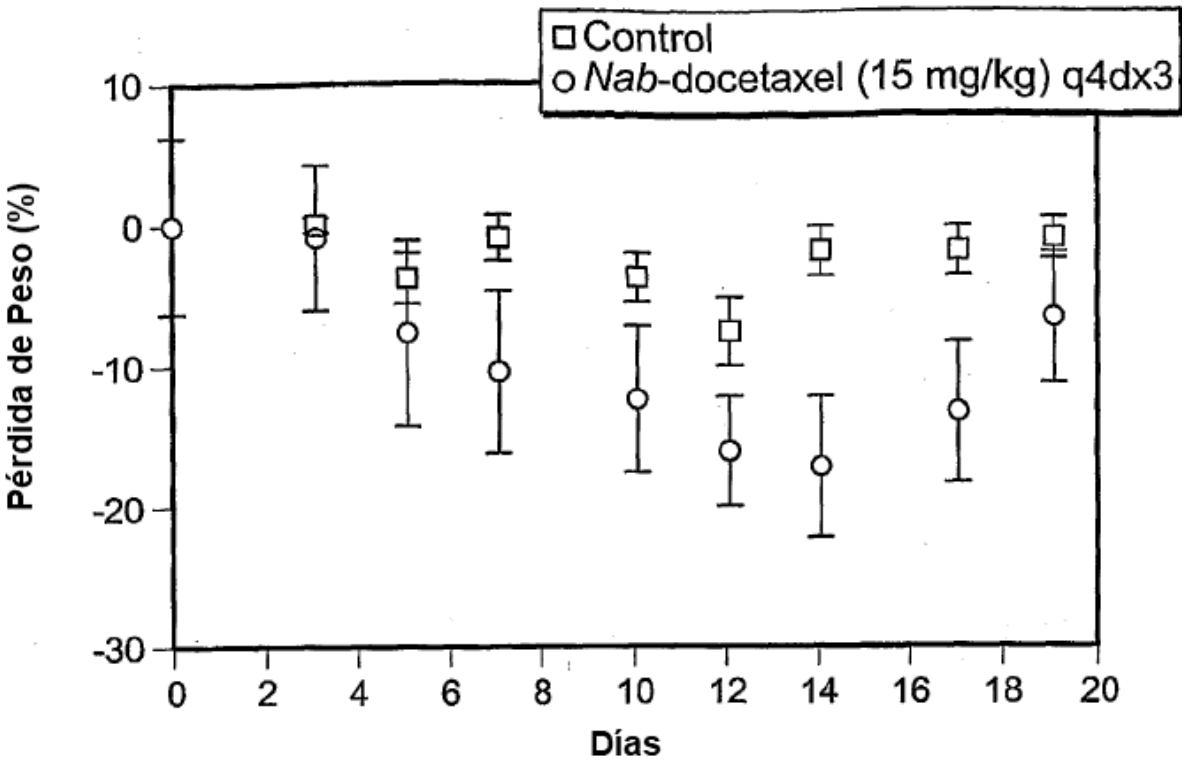
Control
Nab-docetaxel (15 mg/kg) q4dx3
Pérdida de Peso (%)
10
0
-10
-20
-30
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
Días

FIG. 5B

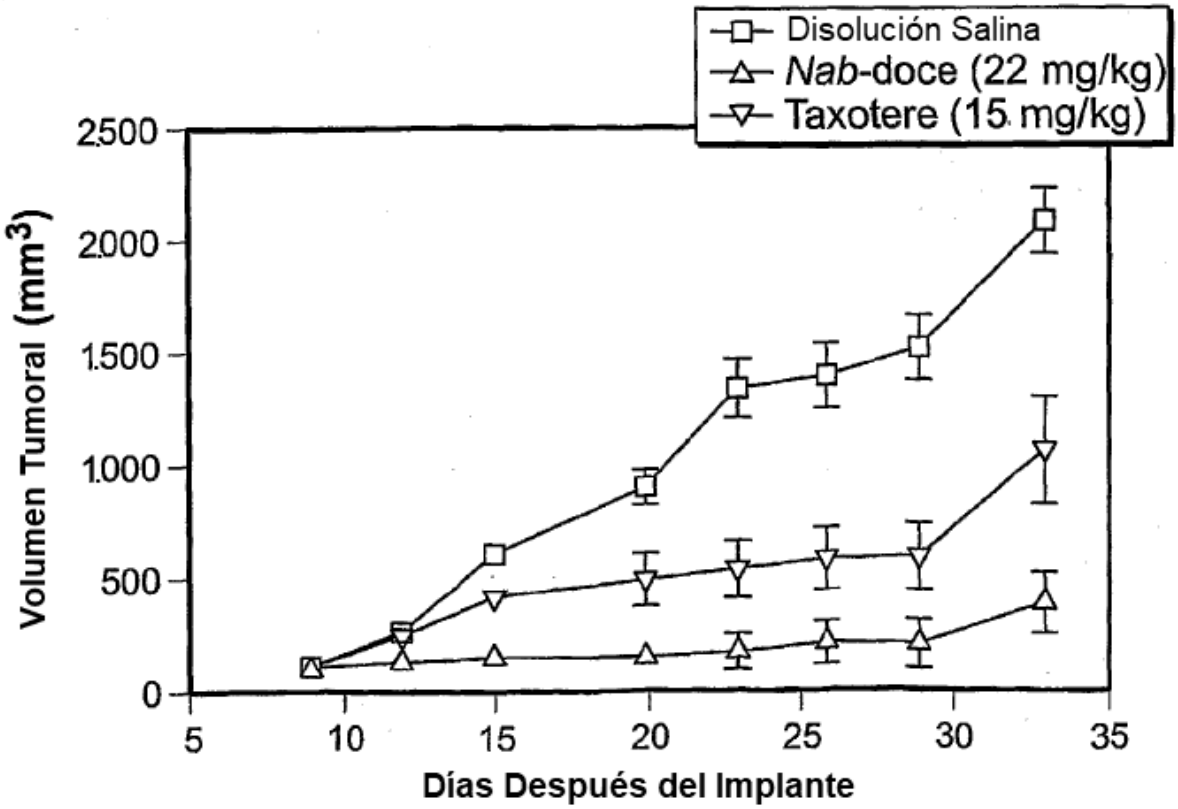
Disolución Salina
Nab-doce (22 mg/kg)
Taxotere (15 mg/kg)
Volumen Tumoral (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
Días Después del Implante

FIG. 6A

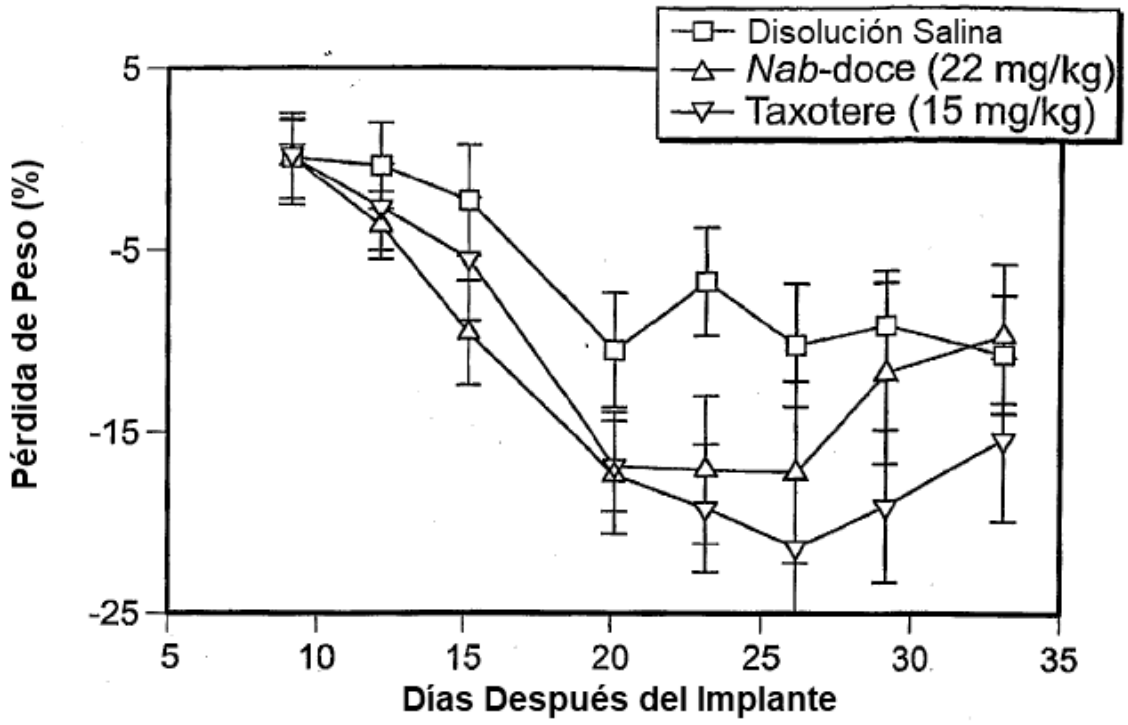
Disolución Salina
Nab-doce (22 mg/kg)
Taxotere (15 mg/kg)
Pérdida de Peso (%)
5
-5
-15
-25
5
10
15
20
25
30
35
Días Después del Implante

FIG. 6B

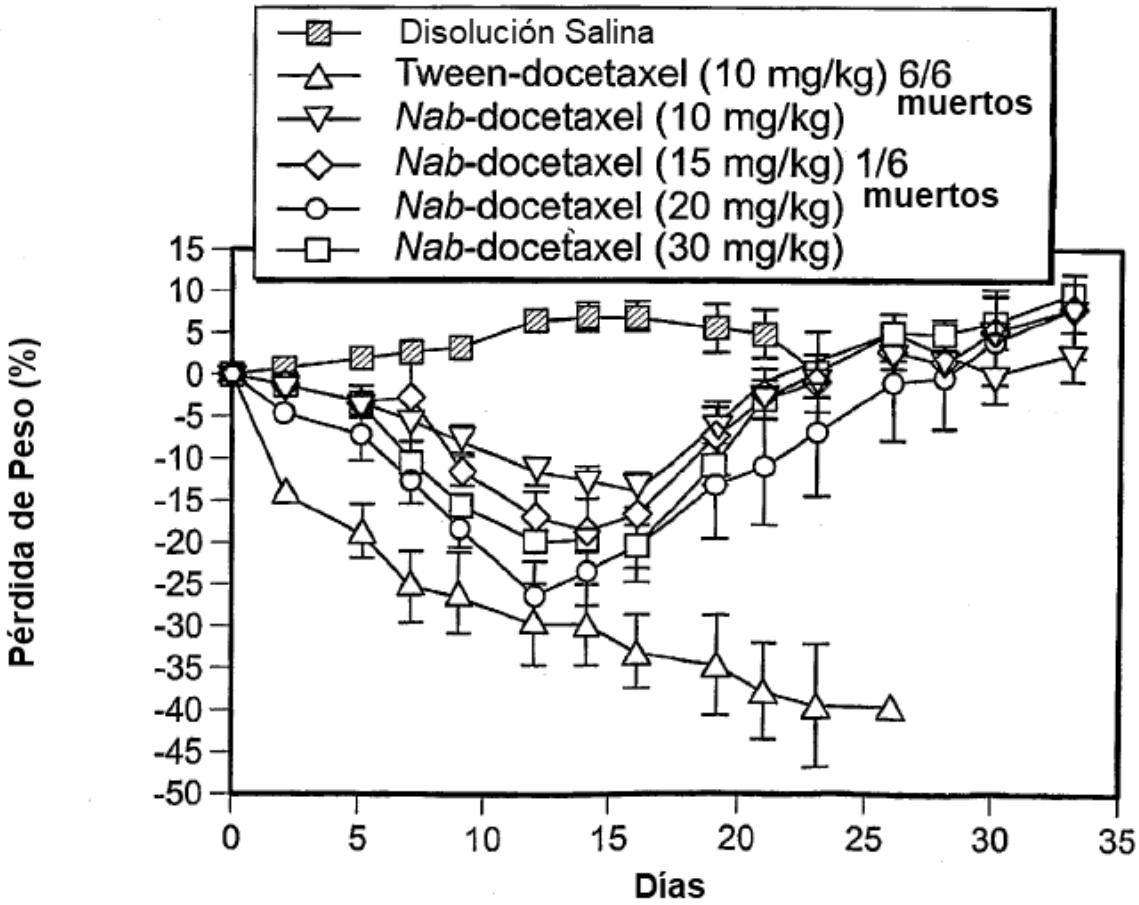
Disolución Salina
Tween-docetaxel (10 mg/kg) 6/6 muertos
Nab-docetaxel (10 mg/kg)
Nab-docetaxel (15 mg/kg) 1/6 muertos
Nab-docetaxel (20 mg/kg)
Nab-docetaxel (30 mg/kg)
Pérdida de Peso (%)
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
-40
-45
-50
0
5
10
15
20
25
30
35
Días

FIG. 7A

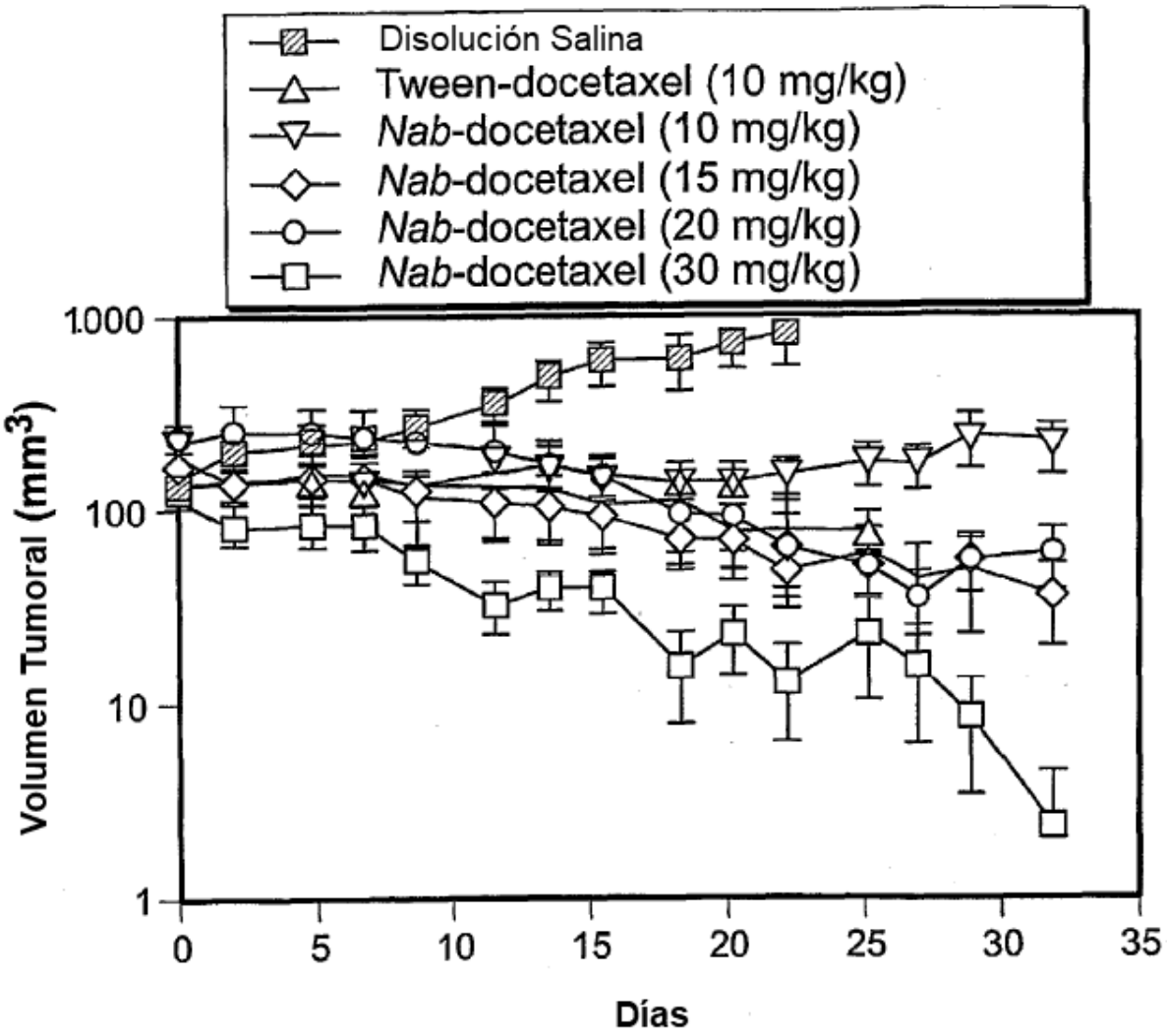
Disolución Salina
Tween-docetaxel (10 mg/kg)
Nab-docetaxel (10 mg/kg)
Nab-docetaxel (15 mg/kg)
Nab-docetaxel (20 mg/kg)
Nab-docetaxel (30 mg/kg)
1.000
100
10
1
Volumen Tumoral (mm3)
0
5
10
15
20
25
30
35
Días

FIG. 7B