

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 323**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 38/13 (2006.01)
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 11169998 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2399573**

54 Título: **Composiciones que comprenden agentes farmacéuticos poco solubles en agua**

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:
01.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

YANG, ANDREW;
DESAI, NEIL P.;
SOON-SHIONG, PATRICK y
SELVARAJ, RAJ

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 718 323 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 agentes farmacéuticos poco solubles en agua

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a composiciones que comprenden agentes farmacéuticos poco solubles en agua asociados con proteínas para uso parenteral u otros usos, que comprenden además opcionalmente un agente antimicrobiano, como se define por las reivindicaciones.

Antecedentes

10 Muchos fármacos para uso parenteral, especialmente los administrados intravenosamente, causan efectos secundarios indeseables. Estos fármacos son frecuentemente insolubles en agua, y así se formulan con agentes solubilizantes, tensioactivos, disolventes, y/o emulsionantes que pueden ser irritantes, alergénicos, o tóxicos cuando se administran a pacientes (véase, p. ej., Briggs et al., *Anesthesia* 37:1099 (1982), y Waugh et al., *Am. J. Hosp. Pharmacists*, 48:1520 (1991)). Por ejemplo, el fármaco quimioterapéutico paclitaxel es activo frente a carcinomas del ovario, mama, pulmón, esófago y cabeza y cuello. Se ha mostrado, sin embargo, que el paclitaxel induce toxicidades asociadas con la administración, así como toxicidad aguda y acumulativa significativas, tales como mielosupresión, 15 fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, y neuropatía periférica. El paclitaxel es muy poco soluble en agua, y como resultado, no puede formularse prácticamente con agua para la administración IV. Tradicionalmente, el paclitaxel se formula para la administración IV en una disolución con aceite de ricino polioxielilado (Cremophor) como el disolvente principal y altas concentraciones de etanol como codisolvente. El Cremophor está asociado con efectos secundarios que pueden ser graves, incluyendo anafilaxis y otras reacciones de hipersensibilidad que requieren pretratamiento con corticosteroides, antihistamínicos, y bloqueantes de H₂ (véase, p. ej., Gelderblom et al., *Eur. J. of Cancer*, 37:1590-1598, (2001)). De forma similar, el docetaxel se usa en el tratamiento de cáncer de mama resistente a antraciclina, pero también se ha mostrado que induce efectos secundarios de hipersensibilidad y retención de fluidos que pueden ser graves.

25 Para eludir los problemas asociados con los efectos secundarios relacionados con la administración de formulaciones de fármacos, se han desarrollado formulaciones alternativas. Por ejemplo, Abraxane™ es una formulación de paclitaxel estabilizada con proteínas sin Cremophor que se desarrolló para resolver o minimizar los efectos secundarios causados por la formulación de Cremophor EL/etanol. También se han desarrollado formulaciones que contienen proteínas similares para otros taxanos, tales como ortataxel y ortataxel, así como otros fármacos.

30 Como la proteína sirve como un buen sustrato para el crecimiento microbiano, un reto importante encontrado cuando se usan estas formulaciones que contienen proteínas es la contaminación microbiana potencial. Por ejemplo, con el fin de minimizar el riesgo de contaminación microbiana, la actual formulación intravenosa de Abraxane™ se almacena en forma liofilizada, y debería inyectarse inmediatamente (p. ej., en horas) después de que se reconstituye en un medio acuoso. El crecimiento bacteriano puede producirse a partir de una contaminación inadvertida en un contenedor que contiene una dosificación única. La contaminación bacteriana es un problema incluso mayor cuando son 35 necesarias múltiples retiradas de dosificación de los contenedores.

40 Los agentes antibacterianos, tales como agentes que contienen EDTA, pentetato o sulfitos se conocen generalmente y se usan en composiciones farmacéuticas. Véanse, p. ej., las Pat. de EE.UU. Nos. 5 714 520, 5 731 355, 5 731 356, 6 028 108, 6 100 302, 6 147 122, 6 177 477, 6 399 087, y 6 469 069, Solicitud de Patente Internacional No. WO 99/39696, y Pub. de Pat. de EE.UU. No. 20050004002. Muchos de los agentes antibacterianos, sin embargo, son considerablemente tóxicos. Por ejemplo, la adición de sulfitos a formulaciones de fármacos presenta efectos adversos potenciales para la población pediátrica y para aquellos de la población general que son alérgicos al azufre. Véase, p. 45 ej., Baker et al., *Anesthesiology*, 103(4):1-17 (2005); Mirejovsky, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 58:1047 (2001). Las toxicidades de estos agentes antibacterianos se convierten en un problema significativo cuando se formulan composiciones de fármacos farmacéuticos que contienen proteínas., que requieren frecuentemente más agentes antimicrobianos que las formulaciones que no contienen proteínas con el fin de contrarrestar el crecimiento microbiano significativo en las mismas.

Además, se sabe que muchos agentes antimicrobianos interactúan con proteínas y causan problemas de estabilidad, tales como agregación. Véase, p. ej., Lam et al., *Pharm. Res.* 14:725-729 (1997). El efecto de los agentes antimicrobianos en la estabilidad de las proteínas genera un problema difícil en la formulación de composiciones que 50 contienen proteínas de agentes farmacéuticos poco solubles en agua, ya que generalmente se requiere la configuración apropiada de las proteínas para estabilizar a los agentes farmacéuticos poco solubles en agua en la composición.

Existe, por lo tanto, una necesidad de desarrollar formulaciones que contienen proteínas de agentes farmacéuticos poco solubles en agua que contengan agentes antimicrobianos que proporcionen una eficacia antimicrobiana deseada, pero que no afecten significativamente la estabilidad de las proteínas y/o no causen efectos toxicológicos 55

inaceptables después de la administración. También existe una necesidad de desarrollar formulaciones que contienen proteínas de agentes farmacéuticos poco solubles en agua que puedan reconstituirse más fácilmente.

US 6 506 405 enseña composiciones y métodos para la administración *in vivo* de varios agentes farmacéuticamente activos, en donde el agente está asociado con un material polimérico biocompatible.

- 5 WO 2000/006152 describe una composición acuosa ópticamente clara farmacéuticamente aceptable que comprende paclitaxel o un derivado del mismo, albúmina sérica y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la composición comprende no más del 10 % de disolvente orgánico y tiene un pH de aproximadamente 3.0 a aproximadamente 4.8.

- 10 US 2005/004002 se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente farmacéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que comprende una proteína, por ejemplo, albúmina sérica humana y/o deferoxamina y proporciona métodos para reducir uno o más efectos secundarios de la administración de la composición farmacéutica, métodos para inhibir el crecimiento microbiano y la oxidación en la composición farmacéutica, y métodos para aumentar el transporte y unión de un agente farmacéutico a una célula.

Breve resumen de la invención

- 15 La presente invención proporciona una composición seca que comprende (a) nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, y (b) sacarosa, en donde la relación en peso de albúmina a paclitaxel en la composición es 18:1 o menos, y en donde la relación en peso de sacarosa a paclitaxel en la composición es 7:1, 8:1, 9:1, 10:1 o más.

En una realización, las nanopartículas en la composición de la presente invención tienen un diámetro promedio no mayor de 200 nm.

- 20 En una realización, la suspensión líquida de la composición de la presente invención se puede filtrar en condiciones estériles.

En una realización, la albúmina en la composición de la presente invención es albúmina sérica humana.

En una realización, la composición de la presente invención comprende además un agente antimicrobiano.

- 25 La presente invención también proporciona la composición de la invención para uso en un método de tratamiento del cáncer en un individuo.

La presente invención proporciona además una suspensión líquida que comprende (a) nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, y (b) sacarosa, en donde la relación en peso de albúmina a paclitaxel en dicha suspensión es 18:1 o menos, y en donde la concentración de sacarosa en dicha suspensión es mayor de 50 mg/ml, o es 50 mg/ml a 100 mg/ml.

- 30 En una realización, las nanopartículas en la suspensión líquida de la presente invención tienen un diámetro promedio no mayor de 200 nm.

En una realización, la suspensión líquida de la presente invención se puede filtrar en condiciones estériles.

En una realización, la albúmina en la suspensión líquida de la presente invención es albúmina sérica humana.

En una realización, la suspensión líquida de la presente invención comprende además un agente antimicrobiano.

- 35 En una realización, la concentración de sacarosa en la suspensión líquida de la presente invención es 90 mg/ml.

La presente invención también proporciona la suspensión líquida de la invención para uso en un método de tratamiento del cáncer en un individuo.

- 40 También se describen composiciones (tales como composiciones farmacéuticas) que comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína vehicular (tal como albúmina, por ejemplo, albúmina sérica humana (HSA)), y un agente antimicrobiano, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el crecimiento microbiano significativo en las composiciones se inhibe durante un periodo de tiempo dado, tal como al menos aproximadamente 4 horas (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, o 120 horas). En algunas realizaciones, las composiciones son menos susceptibles a la contaminación microbiana comparado con composiciones que no contienen un agente antimicrobiano.
- 45 En algunos ejemplos, las composiciones comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína vehicular (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en donde el agente antimicrobiano está en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la o las composiciones.

- 50 En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un agente antineoplásico o un agente quimioterapéutico. En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es cualquiera de (y, en algunos

ejemplos, se selecciona del grupo que consiste en) paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otros taxanos, geldanamicina, 17-alil amino geldanamicina, tiocolchicina y sus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicol, y combretastatina. Por ejemplo, en algunos ejemplos, hay una composición que comprende un taxano o un derivado del mismo (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), una proteína vehicular (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, hay una composición que comprende un taxano o un derivado del mismo (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), una proteína vehicular (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en donde el agente antimicrobiano está en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un paclitaxel amorfo y/o no cristalino. En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua usado para preparar la composición está en una forma anhidra (tal como docetaxel anhidro). En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano no es deferoxamina (es decir, es distinto de deferoxamina).

En algunos ejemplos, hay una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína vehicular (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en donde el agente antimicrobiano es un agente quelante, y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, hay una composición que comprende un taxano o un derivado del mismo (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), una proteína vehicular (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en donde el agente antimicrobiano es un agente quelante, y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante polidentado. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano comprende uno o más grupos ácido carboxílico. En algunas realizaciones, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es distinto de deferoxamina). En algunas realizaciones, el agente quelante es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente quelante comprende citrato y EDTA.

En algunos ejemplos, hay una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína vehicular (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en donde el agente antimicrobiano es un agente no quelante, y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, hay una composición que comprende un taxano o un derivado del mismo (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), una proteína vehicular (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en donde el agente antimicrobiano es un agente no quelante, y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano no quelante funciona como prooxidante. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano no quelante funciona como un antioxidante. En algunas realizaciones, el agente no quelante es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, y derivados de los mismos.

En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una albúmina, y un agente antimicrobiano, en donde la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una albúmina, y un agente antimicrobiano, en donde la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 18:1 o menos (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 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende un taxano o un derivado del mismo (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), una albúmina, y un agente antimicrobiano, en donde la relación en peso de la albúmina al taxano o derivado del mismo en la composición es aproximadamente 18:1 o menos (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 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o derivado del mismo) está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es distinto de deferoxamina). En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunos ejemplos, la composición comprende además un azúcar (tal como el azúcar descrito en la presente memoria).

En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua asociado con una proteína y un agente antimicrobiano, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende un taxano o un derivado del mismo asociado con una proteína (tal como un paclitaxel asociado con una proteína, docetaxel asociado con una proteína, u ortataxel asociado con una proteína)

5 y un agente antimicrobiano, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es distinto de deferoxamina). En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

En algunos ejemplos, la proteína/agente farmacéutico está en forma particulada, la cual, en varios ejemplos, puede tener diámetros promedios como se describe en la presente memoria.

10 En algunos ejemplos, la composición comprende (1) 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 proteína vehicular; y (2) un agente antimicrobiano, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente poco soluble en agua está recubierto con la proteína vehicular. En algunos ejemplos, la composición comprende partículas (tales como nanopartículas) que comprenden (en varias realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) (1) taxano o un derivado del mismo (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel) y proteína vehicular; y (2) un agente antimicrobiano, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, el taxano o un derivado del mismo está recubierto con la proteína vehicular. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es distinto de deferoxamina). En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos o sus derivados, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

25 En algunos ejemplos, la composición comprende (1) 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 albúmina; y (2) un agente antimicrobiano, en donde la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende (1) 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 albúmina, y (2) un agente antimicrobiano, en donde la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 18:1 o menos (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 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende (tal como consiste en o consiste esencialmente en) (1) partículas (tales como nanopartículas) que comprenden taxano o un derivado del mismo (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel) y albúmina, y (2) un agente antimicrobiano. en donde la relación en peso de la albúmina al taxano o un derivado del mismo en la composición es aproximadamente 18:1 o menos (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 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o derivado del mismo) está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es distinto de deferoxamina). En algunas realizaciones, el agente quelante no es citrato (es decir, es distinto de citrato). En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunos ejemplos, la composición comprende además un azúcar (tal como el azúcar descrito en la presente memoria). En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es docetaxel o un derivado del mismo.

55 En algunos ejemplos, la composición comprende (1) partículas (tales como nanopartículas) que comprenden (en varias realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) paclitaxel y albúmina; y (2) un agente antimicrobiano, en donde la relación en peso de albúmina a paclitaxel (p/p) es aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende (1) partículas (tales como nanopartículas) que comprenden (en varias realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) paclitaxel y albúmina, y (2) un agente antimicrobiano, en donde la relación en peso de albúmina a paclitaxel (p/p) es aproximadamente 18:1 o menos (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 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina a paclitaxel 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 paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, la composición carece sustancialmente (tal como carece) de Cremophor. En algunos ejemplos, la composición comprende una suspensión acuosa estable de partículas (tales como nanopartículas) que comprenden paclitaxel y albúmina (tales como partículas de paclitaxel recubiertas con albúmina), en donde la composición comprende además un agente antimicrobiano, en donde la relación en peso de albúmina y el paclitaxel en la composición es aproximadamente 9:1 o menos, y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende una composición seca (tal como liofilizada) que puede reconstituirse (o resuspenderse o rehidratarse) para formar generalmente una suspensión acuosa estable de partículas (tales como nanopartículas) que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como paclitaxel recubierto con albúmina), en donde la composición comprende además un agente antimicrobiano, en donde la relación en peso de albúmina y el paclitaxel en la composición es aproximadamente 18:1 o menos (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 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es distinto de deferoxamina). En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos o sus derivados, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunos ejemplos, la composición comprende además un azúcar (tal como el azúcar descrito en la presente memoria).

En algunas realizaciones, las nanopartículas proporcionadas en la presente memoria tienen un diámetro promedio o medio no mayor de aproximadamente cualquiera de 1000, 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 nm a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas es entre aproximadamente 40 nm a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las partículas pueden filtrarse en condiciones estériles.

En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como un taxano o un derivado del mismo), una proteína vehicular (tal como albúmina), y un agente antimicrobiano en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como un taxano o un derivado del mismo), una proteína vehicular (tal como albúmina) en una cantidad que es efectiva para estabilizar el agente farmacéutico poco soluble en agua en un medio acuoso, y un agente antimicrobiano en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o un derivado del mismo), una proteína vehicular (tal como albúmina) en una cantidad que es efectiva para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua en un ser humano, y un agente antimicrobiano en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos. Las cantidades específicas de los agentes antimicrobianos se describen adicionalmente más adelante en la presente memoria.

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, 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 aproximadamente 5 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 composición es una composición seca (tal como liofilizada) que puede reconstituirse, resuspenderse, o rehidratarse para formar generalmente 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).

5 En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración parenteral (tal como intravenosa). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración en múltiples dosis. En algunas realizaciones, la composición puede filtrarse en condiciones estériles. En algunas realizaciones, la composición no causa efectos secundarios significativos en un individuo (tal como un ser humano) cuando se administra al individuo. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria carecen sustancialmente (tal como carecen) de tensioactivos. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria carecen sustancialmente (tal como carecen) de Cremophor. Las composiciones que contienen agente antimicrobiano descritas en la presente memoria pueden comprender además un azúcar u otros auxiliares de liofilización o reconstitución.

10 En algunas realizaciones, la cantidad del agente antimicrobiano 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 donde un efecto secundario potencial puede controlarse o tolerarse cuando la composición se administra al individuo. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano está presente en una cantidad que no afecta adversamente la estabilidad o características de la proteína vehicular en la composición.

15 En otro aspecto, hay composiciones (tales como composiciones liofilizadas o composiciones líquidas intermedias que pueden liofilizarse) que comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína vehicular (tal como albúmina) y un azúcar. En algunos ejemplos, la composición comprende (1) partículas (tales como nanopartículas) que comprenden (en varias realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o derivados del mismo) y una albúmina; y (2) un azúcar, en donde la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1. En algunos ejemplos, la composición comprende (1) partículas (tales como nanopartículas) que comprenden (en varias realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o derivados del mismo) y una albúmina, y (2) un azúcar, en donde la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 18:1 o menos (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 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1). En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como liofilizada) en donde la composición liofilizada puede reconstituirse (o resuspenderse o rehidratarse) para formar generalmente una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua, y en donde el tiempo de reconstitución de la composición en una disolución acuosa es menor que el de la composición que carece de azúcar. En algunos ejemplos, la concentración de azúcar en la composición o una suspensión reconstituida que se produce a partir de la composición es mayor de aproximadamente 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente antimicrobiano, tal como los agentes antimicrobianos descritos en la presente memoria. En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es docetaxel o un derivado del mismo.

20 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende paclitaxel, una albúmina, y un azúcar como se proporciona en la presente memoria, en donde la relación en peso de la albúmina al paclitaxel es aproximadamente 9:1 o menos, y en donde el azúcar en la composición o una suspensión reconstituida producida a partir de la composición es mayor de aproximadamente 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición comprende (1) nanopartículas que comprenden (en varias realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) paclitaxel y albúmina, y (2) un azúcar como se proporciona en la presente memoria, en donde la relación en peso de albúmina y el paclitaxel en la composición es aproximadamente 18:1 o menos (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 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en donde el azúcar en la composición o una suspensión reconstituida producida a partir de la composición es mayor de 50 mg/ml.

25 En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para incrementar la estabilidad del agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición comparado con una composición sin el azúcar. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para mejorar la filtrabilidad de la composición comparado con una composición sin el azúcar. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para reducir la formación de espuma durante la reconstitución de la composición liofilizada comparado con una composición sin el azúcar.

30 También se proporcionan formas de dosificación unitaria de composiciones proporcionadas en la presente memoria, artículos de fabricación que comprenden las composiciones inventivas o formas de dosificación unitaria en un envase adecuado (tal como viales o vasos (incluyendo viales o vasos sellados y viales o vasos sellados estériles)), y kits que comprenden las composiciones. La invención también proporciona métodos para la preparación y usos de estas composiciones como se proporciona en la presente memoria

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

Descripción detallada de la invención

- 5 La presente invención, en un aspecto, proporciona composiciones como se define en las reivindicaciones, incluyendo composiciones farmacéuticas. La proteína vehicular en la composición generalmente hace que el agente farmacéutico poco soluble en agua sea más fácilmente suspendible en un medio acuoso y/o ayuda a mantener la suspensión comparado con composiciones que no comprenden la proteína vehicular. La proteína vehicular está presente generalmente, pero no necesariamente, en una cantidad que es suficiente para estabilizar el agente farmacéutico poco soluble en agua en una suspensión acuosa y/o 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 individuo (tal como un ser humano). El agente antimicrobiano está presente generalmente en una cantidad que es efectiva para inhibir (tal como retrasar, reducir, ralentizar, y/o prevenir) el crecimiento microbiano significativo en la composición. Preferiblemente, la cantidad del agente antimicrobiano en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico o a un nivel donde un efecto secundario potencial puede controlarse o tolerarse.
- 10
- 15 En otro aspecto, se proporcionan composiciones como se define en las reivindicaciones (tales como composiciones liofilizadas o una composición líquida intermedia que puede liofilizarse).

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

- 20 La referencia a paclitaxel en la presente memoria se aplica al paclitaxel o sus derivados y, de acuerdo con esto, la invención contempla e incluye estas dos realizaciones. La referencia a "paclitaxel" es para simplificar la descripción y es ejemplar. Los derivados o análogos de paclitaxel incluyen, pero no están limitados a, compuestos que son estructuralmente similares al paclitaxel o están en la misma clase química general que el paclitaxel, p. ej., docetaxeles. En algunas realizaciones, el derivado o análogo del paclitaxel retiene propiedades biológicas, farmacológicas, químicas y/o físicas similares (incluyendo, por ejemplo, funcionalidad) del paclitaxel. Los ejemplos de derivados o análogos del paclitaxel incluyen docetaxel y ortataxel. Este mismo principio de descripción se aplica a otros agentes proporcionados en la presente memoria tales como incluyendo, por ejemplo, agentes antimicrobianos y agentes farmacéuticos poco solubles en agua (tales como taxano (incluyendo docetaxel, ortataxel u otros taxanos), geldanamicina, 17-alil amino geldanamicina, tiocolchicina y sus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicol, y combretastatina).
- 25
- 30

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 antimicrobianos

- 35 El término "agente antimicrobiano" usado en la presente memoria se refiere a un agente que es capaz de inhibir (tal como retrasar, reducir, ralentizar, y/o prevenir) el crecimiento de uno o más microorganismos. El crecimiento microbiano significativo puede medirse o indicarse de varias maneras conocidas en la técnica, tal como una o más de las siguientes: (1) crecimiento microbiano en una composición que es suficiente para causar uno o más efectos adversos a un individuo cuando la composición se administra al individuo; (2) un incremento de más de aproximadamente 10 veces en el crecimiento microbiano durante un determinado periodo de tiempo (por ejemplo, durante un periodo de 24 horas) después de contaminación extrínseca (tal como exposición a 10^3 unidades formadoras de colonias a una temperatura en el rango de 20 a 25 °C). En la presente memoria se describen otros indicios de crecimiento microbiano significativo.
- 40

- El agente antimicrobiano descrito en la presente memoria puede ser efectivo frente al crecimiento de una o más bacterias (incluyendo tanto bacterias gram positivas como gram negativas), hongos, o mohos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es efectivo frente al crecimiento de uno o más cocos gram positivos (tales como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*), bacilos gram-negativos fermentativos (tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia Coli*, *Proteus species*, y *Enterobacter gergoviae*), bacilos gram-negativos no fermentativos (tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Flavobacterium*, y *Acinetobacter species*), y bacterias formadoras de esporas (tales como *Bacillus subtilis*). En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es efectivo frente al crecimiento de una cualquiera o más levaduras (tales como *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*) y mohos (tales como *Aspergillus niger*, y *Penicillium notatum*).
- 45
- 50

- Otras bacterias cuyo crecimiento puede inhibirse incluyen, por ejemplo, *B. cereus*, *B. cohaerens*, *B. megatherium*, *B. plicatus*, *B. ubicutarius*, *Corynebacterium nicotinovorans*, *Enterobacter aerogenes*, *Lactobacillus arabinosus*, *L. aseii*, *Ps. Effuse*, y *Ps. Ovalis*. Otros hongos cuyo crecimiento puede inhibirse incluyen, por ejemplo, *Candida krusei*, *C. pseudotropicalis*, *Hansenula anomala*, *Pichia membranaefaciens*, *S. anamensis*, *S. cerevisiae*, *S. ellipsoideus*, *S. spec*, *Torula lipolytica*, *Willia anomala*, y *Z. nussbaumii*. Otros mohos cuyo crecimiento puede inhibirse incluyen, por ejemplo, *Trichoderma lignorm*, *Fusarium spec*, *Gliocladium roseum*, *Mucor spec*, y *Penicillium glausum*.
- 55

La eficacia de los agentes antimicrobianos frente a varios microorganismos puede medirse por métodos conocidos en la técnica, tales como los ensayos de eficacia de conservante USP/EP o modificaciones de los mismos. Véase Sutton y Porter, *PDA J. Pharm. Sci. Tech.*, 2002; 56:6, 300-311. Véase también la Publicación de Pat. de EE.UU. N.º US2004/0009168. Por ejemplo, la capacidad de inhibir el crecimiento de los agentes antimicrobianos en la composición final puede evaluarse usando técnicas de filtración en membrana y cultivos en caldo. Aproximadamente 50-200 unidades formadoras de colonias (CFU) por mL de cuatro organismos estándar recomendados por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para ensayos de eficacia de conservante pueden inocularse en cada formulación. Estos cuatro organismos se identifican como: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), y *Candida albicans* (ATCC 10231). Además de estos organismos, también pueden ensayarse *S. epidermidis* (ATCC 12228) y *S. aureus* (negativo para coagulasa, ATCC 27734). Después de la inoculación de los organismos de ensayo, las formulaciones de ensayo pueden incubarse a 30-35 °C. Puede determinarse el recuento de viables para el organismo de ensayo a puntos de tiempo elegidos (tales como inmediatamente después de la inoculación y después de 24 horas de incubación a 30-35 °C).

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano está en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo durante al menos aproximadamente cualquiera de 4, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, o 108, o 120 horas.

El agente antimicrobiano se considera efectivo, por ejemplo, si el agente antimicrobiano es capaz de retrasar el crecimiento de microorganismos en la composición hasta no más de aproximadamente un incremento de 1 log (10 veces) en aproximadamente 24 horas después de la contaminación extrínseca. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es efectivo si causa una reducción de al menos aproximadamente 1.0 log desde el recuento inicial a aproximadamente 7 días, una reducción de aproximadamente 3.0 log a aproximadamente 14 días, y/o ausencia de incremento a aproximadamente el día 28 en las muestras bacterianas. En algunas realizaciones, el antimicrobiano es efectivo si causa una reducción de al menos aproximadamente 2.0 log desde el recuento inicial a aproximadamente 6 horas, una reducción de aproximadamente 3.0 log a aproximadamente 24 horas, y/o ausencia de recuperación a aproximadamente el día 28 en las muestras bacterianas. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es efectivo si causa una reducción de aproximadamente 2.0 log desde el recuento inicial a aproximadamente el día 7 y/o ausencia de incremento a aproximadamente el día 28 en las muestras de levadura o moho. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es efectivo si causa una reducción de al menos aproximadamente 1.0 log desde el recuento inicial a aproximadamente 24 horas, una reducción de aproximadamente 3.0 log a aproximadamente el día 7, y ausencia de incremento a aproximadamente el día 28 en las muestras bacterianas. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es efectivo si causa una reducción de aproximadamente 1.0 log desde el recuento inicial a aproximadamente el día 14 y ausencia de incremento a aproximadamente el día 28 en las muestras de levadura y moho.

En algunas realizaciones, la cantidad de agente antimicrobiano 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 donde un efecto secundario potencial puede controlarse o tolerarse cuando la composición se administra a un individuo. Los métodos para determinar la toxicidad o los efectos secundarios de agentes administrados a un individuo son conocidos generalmente en la técnica, y dependen del agente antimicrobiano particular en la composición. Por ejemplo, muchos agentes antimicrobianos quelantes de calcio (tales como EDTA) pueden causar problemas cardíacos (tales como arritmia cardíaca) cuando se administran a un individuo a altos niveles. Las indicaciones de arritmia cardíaca pueden monitorizarse así para evaluar el efecto de toxicidad del agente quelante de calcio. Otras indicaciones tales como anemia (para quelantes de iones), pérdida de peso, y mortalidad también pueden evaluarse en modelos animales para determinar la cantidad óptima del agente antimicrobiano.

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano está presente en una cantidad que no afecta adversamente la estabilidad o características de la proteína vehicular en la composición. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano (tal como EDTA y agentes antimicrobianos no quelantes que son antioxidantes) está presente en una cantidad que es efectiva para inhibir la oxidación en la composición. La cantidad específica de los agentes antimicrobianos en la composición variará dependiendo del agente o agentes antimicrobianos particulares en la composición, y se describe adicionalmente más adelante en detalle.

Agentes quelantes

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante. Los agentes quelantes funcionan como agentes antimicrobianos principalmente mediante la eliminación de iones metálicos esenciales (tales como calcio, cinc, magnesio, etc.) y haciendo que no estén disponibles para procesos metabólicos esenciales. 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, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

Un agente antimicrobiano contemplado en la presente memoria es un edetato, es decir, ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) y derivados del mismo. Los derivados adecuados para uso en la presente invención incluyen edetato de disodio, edetato de trisodio, edetato de tetrasodio y edetato de calcio disodio. La naturaleza del edetato no es crítica, siempre que cumpla con la función de inhibir el crecimiento significativo de microorganismos durante un tiempo prolongado (tal como al menos aproximadamente 24 horas). En algunas realizaciones, el edetato está presente en las composiciones en una concentración de aproximadamente 0.001 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de 0.01 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 0.5 mg/ml, aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 0.3 mg/ml, aproximadamente 0.02 mg/ml a aproximadamente 0.2 mg/ml, aproximadamente 0.03 mg/ml a aproximadamente 0.1 mg/ml, y aproximadamente 0.05 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de edetato es menor de aproximadamente 1 mg/ml, tal como menor de aproximadamente cualquiera de 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01, 0.009, 0.008, 0.007, 0.006, 0.005, 0.004, 0.003, 0.002, o 0.001 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del edetato al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 0.002:1 a aproximadamente 0.2:1, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0.002:1 a aproximadamente 0.1:1, aproximadamente 0.002:1 a aproximadamente 0.06:1, aproximadamente 0.004:1 a aproximadamente 0.04:1, aproximadamente 0.006:1 a aproximadamente 0.02:1, y aproximadamente 0.01:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del edetato y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es menor de aproximadamente cualquiera de 0.2:1, 1.5:1, 0.1:1, 0.05:1, 0.01:1, y 0.005:1.

Otro agente antimicrobiano contemplado en la presente memoria es un citrato, tal como citrato de sodio y ácido cítrico. Las concentraciones adecuadas de citrato incluyen, por ejemplo, aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, 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 de citrato al agente farmacéutico poco soluble en agua es aproximadamente 0.02:1 a aproximadamente 40:1, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0.04:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0.06:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 1 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del citrato al agente farmacéutico poco soluble en agua es menor de aproximadamente cualquiera de 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0.5:1, y 0.1:1. En otras realizaciones, el agente antimicrobiano no es citrato (es decir, es distinto de citrato).

El agente antimicrobiano también puede ser un pentetato (incluyendo pentetato de calcio trisodio). En algunas realizaciones, la cantidad de pentetato es menor de aproximadamente 3 mg/ml (incluyendo, por ejemplo, menor de aproximadamente cualquiera de 2, 1.5, 1, 0.5, 0.3, 0.1, 0.09, 0.08, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, y 0.05 mg/ml). Por ejemplo, el pentetato puede estar presente en el rango de cualquiera de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 0.005 a aproximadamente 0.1 mg/ml, o aproximadamente 0.005 a aproximadamente 0.05 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del pentetato al agente farmacéutico poco soluble en agua es aproximadamente 0.001:1 a aproximadamente 0.6:1, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0.001:1 a aproximadamente 0.2:1, y aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 0.1:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del pentetato al agente farmacéutico poco soluble en agua es menor de aproximadamente cualquiera de 0.6:1, 0.3:1, 0.1:1, 0.05:1, y 0.01:1.

Otro agente antimicrobiano 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 conocida como TRIS. En algunas realizaciones, la trometamina está presente en las composiciones en cantidades de no más de aproximadamente 2.5 mg/ml (incluyendo, por ejemplo, menos de aproximadamente cualquiera de 2.5, 2, 1.5, o 1 mg/ml). Por ejemplo, la trometamina está presente en el rango de cualquiera de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.5 mg/ml, tal como aproximadamente 2 mg/ml. Otra cantidad ejemplar de trometamina es aproximadamente 2.4 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso de la trometamina al agente farmacéutico poco soluble en agua es aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 0.5:1, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 0.5:1, y aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 0.4:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la trometamina y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es menor de aproximadamente cualquiera de 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, y 0.1:1.

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano quelante es un sorbato (tal como sorbato de potasio). En algunas realizaciones, el sorbato está presente en la composición en cantidades de no más de aproximadamente 2.5 mg/ml (incluyendo, por ejemplo, menos de aproximadamente cualquiera de 2.5, 2, 1.5, o 1 mg/ml). Por ejemplo, el sorbato puede estar presente en la cantidad de aproximadamente 0.5 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del sorbato y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es menor de aproximadamente cualquiera de 0.5:1, 0.4:1, 0.2:1, o 0.1:1.

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano quelante es un ascorbato (tal como ascorbato de sodio). En algunas realizaciones, el ascorbato está presente en la composición en cantidades de no más de aproximadamente 5 mg/ml (incluyendo, por ejemplo, menos de aproximadamente cualquiera de 2.5, 2, 1.5, o 1 mg/ml). Por ejemplo, el ascorbato puede estar presente en la cantidad de 1 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del ascorbato

y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es menor de aproximadamente cualquiera de 1:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.2:1, o 0.1:1.

Otros agentes antimicrobianos quelantes de metales adecuados y su cantidad ejemplar incluyen, pero no están limitados a, sulfoxilato de formaldehído sódico (0.1 mg/ml) y monoliolglicerol (5 mg/ml).

5 Agentes no quelantes

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente no quelante (es decir, es un agente antimicrobiano no quelante), que incluye, pero no está limitado a, sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, y derivados de los mismos. Estos agentes antimicrobianos no quelantes funcionan a través de una variedad de mecanismos. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano no quelante funciona como un prooxidante. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano no quelante funciona como un antioxidante.

Otro agente antimicrobiano contemplado en la presente memoria es un sulfito. El término "sulfitos" se refiere a todos los derivados farmacéuticamente aceptables del ácido sulfuroso (ácido ortosulfuroso) y ácido metasulfuroso. Los sulfitos adecuados incluyen, pero no están limitados a, sulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de potasio, bisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el sulfito está presente de aproximadamente 0.075 a aproximadamente 6.6 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0.075 a aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 0.25 mg/ml. En algunas realizaciones, el sulfito está presente en una cantidad que es menor de aproximadamente cualquiera de 5 mg/ml, 3 mg/ml, y 1 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del sulfito y el agente farmacéutico poco soluble en agua es aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 1.5:1, incluyendo, por ejemplo, 0.02:1 a aproximadamente 1:1, y aproximadamente 0.05:1 a aproximadamente 0.5:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del sulfito y el agente farmacéutico poco soluble en agua es menor de aproximadamente cualquiera de 1.5:1, 1:1, 0.5:1, 0.1:1, y 0.05:1.

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es ácido benzoico, alcohol bencílico, o derivados de los mismos. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en alcohol bencílico, cloruro de benzetonio, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de bencilo, o varias combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la cantidad de alcohol bencílico está en el rango de aproximadamente 0.175 a aproximadamente 9 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 4.5 mg/ml, aproximadamente 1.5 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml. En algunas realizaciones, la cantidad de alcohol bencílico es aproximadamente 0.7 a aproximadamente 9 mg/ml, incluyendo opcionalmente una cantidad de EDTA de aproximadamente 0.05 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición comprende un ácido benzoico o un derivado del mismo en el rango de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, y aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición comprende un benzoato de bencilo o benzoato de sodio en el rango de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 460 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0.5 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, y 1 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición comprende una cantidad de cloruro de benzetonio de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del ácido benzoico o alcohol bencílico y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 0.02:1 a aproximadamente 150:1, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 40:1, aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 20:1, y aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del ácido benzoico o alcohol bencílico y el agente poco soluble en agua en la composición es menor de aproximadamente cualquiera de 150:1, 100:1, 50:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0.5:1, y 0.1:1.

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un clorobutanol o derivados del mismo (tal como hemihidrato de clorobutanol). Las cantidades adecuadas de clorobutanol incluyen, por ejemplo, aproximadamente 2.5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un fenol o un derivado del mismo. La cantidad adecuada de fenol (o un derivado del mismo) incluye, por ejemplo, aproximadamente 0.7 a aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un cresol (tal como m-cresol) o un derivado del mismo. Las cantidades adecuadas de cresol (o un derivado del mismo) incluyen, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 1.5 mg/ml a aproximadamente 31 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml.

En algunas realizaciones, el agente no quelante es parabeno, que incluye, pero no está limitado a, metil parabeno, butil parabeno, y propil parabeno. Una cantidad adecuada de parabeno (tal como metil parabeno) incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 0.08 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 0.2 mg/ml a aproximadamente 1.5 mg/ml, y aproximadamente 1 mg/ml.

Otros agentes antimicrobianos adecuados incluyen, pero no están limitados a, nitratos y nitritos (tales como nitrato fenil mercúrico), ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, ácido propiónico y propionatos, diacetatos de sodio, ácido sórbico

y sorbatos, dióxido de azufre, dietilpirocabonato (DEPC), hipoclorito de sodio, yoduro de sodio, timerosales, y semejantes.

En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas 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) diferentes agentes antimicrobianos (tales como al menos dos de los agentes antimicrobianos descritos en la presente memoria). Estos agentes antimicrobianos pueden ser de la misma clase (p. ej., diferentes sulfitos) o de diferentes clases (p. ej., un sulfito y un alcohol bencílico). Por ejemplo, se ha encontrado que combinaciones de metilparabeno y propilparabeno (1-2 mg/ml) son particularmente buenas frente a hongos. Cuando están presentes múltiples agentes antimicrobianos en la composición, la cantidad efectiva de cada agente antimicrobiano depende de los efectos combinados de los agentes antimicrobianos. Por ejemplo, si los agentes antimicrobianos funcionan sinérgicamente, la cantidad efectiva de cada agente antimicrobiano puede ser mucho menor de la que se requiere cuando el antimicrobiano está presente solo en una composición. En algunas realizaciones, la composición comprende tanto citrato como EDTA. Se ha encontrado que el citrato y el EDTA son particularmente buenos frente a *E. coli*. En algunas realizaciones, la composición comprende citrato 200 mM y EDTA. En algunas realizaciones, la composición comprende citrato 200 mM y cualquiera de EDTA al 0.001 %, 0.01 %, 0.1 %, y 0.2 % (p/v).

Agente farmacéutico poco soluble en agua

Las composiciones descritas en la presente memoria comprenden agentes farmacéuticos poco solubles en agua. Por ejemplo, la solubilidad en agua del agente poco soluble en agua a aproximadamente 20-25 °C puede ser menor de aproximadamente 10 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, menor de aproximadamente cualquiera de 5, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.02, o 0.01 mg/ml. Los agentes farmacéuticos poco solubles en agua descritos en la presente memoria pueden ser, por ejemplo, agentes anticancerosos o antineoplásicos, agentes antimicrotúbulos, agentes inmunosupresores, anestésicos, hormonas, agentes para uso en trastornos cardiovasculares, antiaritmicos, antibióticos, antifúngicos, antihipertensores, antiasmáticos, agentes antiinflamatorios, agentes antiartríticos, agentes vasoactivos, analgésicos/antipiréticos, antidepresivos, antidiabéticos, agentes antifúngicos, antiinflamatorios, agentes antiansiedad, agentes inmunosupresores, agentes antimigraña, sedantes, agentes antianginales, agentes antipsicóticos, agentes antimaniacos, agentes antiartríticos, agentes antigota, anticoagulantes, agentes trombolíticos, agentes antifibrinolíticos, agentes hemorreológicos, agentes antiplaquetarios, anticonvulsivos, agentes antiparkinsonianos, antihistamínicos/antipruríticos, agentes útiles para la regulación del calcio, agentes antivirales, antimicrobianos, antiinfectivos, broncodilatadores, hormonas, agentes hipoglucémicos, agentes hipolipidémicos, agentes antiúlceras/antireflujo, antináusea/antieméticos, y vitaminas solubles en aceite (p. ej., vitaminas A, D, E, K, y semejantes).

En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un agente antineoplásico. En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un agente quimioterapéutico.

Los agentes farmacéuticos poco solubles en agua adecuados incluyen, pero no están limitados a, taxanos (tales como paclitaxel, docetaxel, ortataxel y otros taxanos), epotilonas, camptotecinas, colchicinas, geldanamidas, amiodarona, hormonas tiroideas, amfotericina, corticosteroides, propofol, melatonina, ciclosporina, rapamicina (sirolimus) y derivados, tacrolimus, ácidos micofenólicos, ifosfamida, vinorelbina, vancomicina, gemcitabina, SU5416, tiotepa, bleomicina, agentes de radiocontraste de diagnóstico, y derivados de los mismos. Otros agentes farmacéuticos poco solubles en agua que son útiles en las composiciones se describen, por ejemplo, en las Pat. de EE.UU. Nos. 5 916 596, 6 096 331, 6 749 868, y 6 537 539. Los ejemplos adicionales de agentes farmacéuticos poco solubles en agua incluyen aquellos compuestos que son poco solubles en agua y que se listan en el "Therapeutic Category and Biological Activity Index" del Índice Merck (12ª Edición, 1996).

En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es cualquiera de (y, en algunos ejemplos, se selecciona del grupo que consiste en) paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otro taxano o análogo de taxano, 17-alil amino geldanamida (17-AAG), geldanamida derivatizada en 18, camptotecina, propofol, amiodarona, ciclosporina, epotilona, radicicol, combretastatina, rapamicina, amfotericina, liotironina, epotilona, colchicina, tiocolchicina y sus dímeros, hormona tiroidea, péptido intestinal vasoactivo, corticosteroides, melatonina, tacrolimus, ácidos micofenólicos, epotilonas, radicales, combretastatinas, y análogo o derivado de los mismos. En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es cualquiera de (y, en algunos ejemplos, se selecciona del grupo que consiste en) paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otros taxanos, geldanamida, 17-alil amino geldanamida, tiocolchicina y sus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, y combretastatina. En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es rapamicina. En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es 17-AAG. En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un dímero de tiocolchicina (tal como IDN5404).

En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano o derivado del mismo, que incluye, pero no está limitado a, paclitaxel, docetaxel e IDN5109 (ortataxel), o un derivado de los mismos. En algunos ejemplos, la composición comprende un taxano no cristalino y/o amorfo (tal como paclitaxel o un derivado del mismo). En algunos ejemplos, la composición se prepara usando un taxano anhidro (tal como docetaxel anhidro o un derivado del mismo). Se ha mostrado que el docetaxel anhidro produce una formulación más estable de la que puede prepararse con un docetaxel hidratado, tal como trihidrato o hemihidrato de docetaxel.

Proteína vehicular

Las composiciones descritas en la presente memoria también comprenden proteínas vehiculares. 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, comprender aminoácidos modificados y/o estar interrumpidos por no aminoácidos. El término también engloba un polímero de aminoácidos que ha sido modificado naturalmente o mediante intervención; por ejemplo, formación de enlace disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación o modificación. En este término también se incluyen, 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 ser sintetizadas (tal como sintetizadas químicamente o sintetizadas por técnicas de ADN recombinante).

Los ejemplos de proteínas vehiculares adecuadas incluyen proteínas que se encuentran normalmente en la sangre o plasma, que incluyen, pero no están limitadas a, albúmina, inmunoglobulina incluyendo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, alfa-ácido glicoproteína, beta-2-macroglobulina, tiroglobulina, transferrina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, y semejantes. En algunas realizaciones, la proteína vehicular es una proteína no sanguínea, tal como caseína, α -lactalbúmina y β -lactoglobulina. Las proteínas vehiculares pueden ser de origen natural o estar preparadas de forma sintética. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende albúmina, tal como HSA. La HSA es una proteína globular altamente soluble de M_r 65K y consiste en 585 aminoácidos. La HSA es la proteína más abundante en el plasma y representa el 70-80 % de la presión osmótica coloide 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 la disolución de HSA se ha indicado para la prevención y el tratamiento del 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 sérica bovina. El uso de dichas albúminas no humanas podría ser apropiado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tal como los animales veterinarios (incluyendo mascotas domésticas y animales agrícolas).

La albúmina sérica humana (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrofóbicos (un total de ocho para los ácidos grasos, un ligando endógeno de HSA) y se une a un conjunto diverso de fármacos, especialmente compuestos hidrofóbicos neutros y cargados negativamente (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9^a 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 de lisina y arginina cargados cerca de la superficie que funcionan como puntos de unión para características de ligandos polares (véase, p. ej., Fehske et al., *Biochem. Pharmacol.*, 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 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. Anestesiología y Reanimación*, 41, 308-12 (1994)). Además, se ha mostrado que el docetaxel se une a proteínas plasmáticas humanas (véase, p. ej., Urien et al., *Invest. New Drugs*, 14(2), 147-51 (1996)).

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. Con esto se puede evitar el uso de disolventes tóxicos para la solubilización del agente farmacéutico poco soluble en agua, y, de esta manera, se pueden reducir uno o más efectos secundarios de la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua a un individuo (tal como un ser humano). Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición proporcionada en la presente memoria carece sustancialmente (tal como carece) de Cremophor, tal como Cremophor EL[®] (BASF). En algunas realizaciones, la composición carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivos. Una composición "carece sustancialmente de Cremophor" o "carece sustancialmente de tensioactivo" si la cantidad de Cremophor o 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 algunos ejemplos, 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 una proteína vehicular. "Asociación" o "asociado" se usa en la presente memoria en un sentido general y se refiere a que la proteína vehicular afecta un 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" 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 la administración a un individuo (tal como un ser humano). La estabilidad de la suspensión se evalúa generalmente (pero no necesariamente) a una temperatura de almacenamiento (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 visibles a simple vista o cuando se observa en el microscopio óptico con un aumento de 1000 veces, a aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también se puede evaluar en condiciones de ensayo acelerado, tal como a una temperatura que es mayor de aproximadamente 40 °C.

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 algunos ejemplos, 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 los agentes farmacéuticos poco solubles en agua se han descrito, por ejemplo, en las Pat. de EE.UU. Nos. 5 916 596; 6 506 405; 6 537 579; y también en la Pub. de Solic. de Pat. de EE.UU. No. 2005/0004002A1.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro promedio o medio no mayor de aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no mayor de aproximadamente cualquiera de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, y 100 nm. En algunas realizaciones, los diámetros 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 nm a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas es entre aproximadamente 40 nm a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las partículas pueden filtrarse en condiciones estériles.

Las partículas (tales como nanopartículas) descritas en la presente memoria pueden estar presentes en una formulación seca (tal como una 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, disoluciones de aminoácidos opcionalmente tamponadas, disoluciones de proteínas opcionalmente tamponadas, disoluciones de azúcares opcionalmente tamponadas, disoluciones de vitaminas opcionalmente tamponadas, disoluciones de polímeros sintéticos opcionalmente tamponadas, emulsiones que contienen lípidos, y semejanjes.

La cantidad de proteína vehicular en la composición descrita en la presente memoria variará dependiendo del agente farmacéutico poco soluble en agua y de los demás componentes en la composición. En algunas realizaciones, la composición como se proporciona en la presente memoria 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 de nanopartículas estable). 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 las composiciones que contienen partículas, la cantidad de la proteína vehicular también depende del tamaño y la 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 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 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 Cremophor), de manera que la composición carece o carece sustancialmente de tensioactivo (tal como Cremophor).

5 En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 50 % (p/v) (p. ej., aproximadamente el 0.5 % (p/v), aproximadamente el 5 % (p/v), aproximadamente el 10 % (p/v), aproximadamente el 15 % (p/v), aproximadamente el 20 % (p/v), aproximadamente el 30 % (p/v), aproximadamente el 40 % (p/v), o aproximadamente el 50 % (p/v)) de proteína vehicular. En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 5 % (p/v) de proteína vehicular.

10 En algunas realizaciones, la relación en peso de 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, al agente farmacéutico (p/p) es aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, 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, o aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la 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.

20 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 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. La expresión "reducir uno o más efectos secundarios de la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua" se refiere a la reducción, alivio, eliminación o evitación de uno o más efectos no deseables 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 su inyección) usados para la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua. Dichos efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación de la piel, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación, y combinaciones de los mismos. Sin embargo, estos efectos secundarios son meramente ejemplares y se pueden reducir otros efectos secundarios, o combinaciones de efectos secundarios, asociados con varios agentes farmacéuticos.

35 En algunos ejemplos, 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 donde la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua (p/p) es aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, 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, o aproximadamente 9:1. En algunos ejemplos, la relación en peso de la proteína vehicular al agente farmacéutico es menor de 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 algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano o un derivado del mismo, tal como paclitaxel, docetaxel, ortataxel, o derivados de los mismos.

45 En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas están suspendidas en un medio acuoso (tal como un medio acuoso que contiene la albúmina). Por ejemplo, la composición puede ser una suspensión coloidal de partículas del agente farmacéutico poco soluble en agua (tales como nanopartículas). En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como liofilizada) que puede reconstituirse o suspenderse para formar una suspensión estable de partículas proporcionada 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, aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua es 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 algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano o un derivado del mismo, tal como paclitaxel, docetaxel, ortataxel, o derivados de los mismos.

60 En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel, tales como partículas con un diámetro promedio o medio de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden (en varias realizaciones que consisten esencialmente en) paclitaxel y albúmina. En algunas realizaciones, el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, la relación en peso de

albúmina a paclitaxel (p/p) es 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 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina a paclitaxel es menor de 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, las nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina están suspendidas en un medio acuoso (tal como un medio acuoso que contiene la albúmina). Por ejemplo, la composición puede ser una suspensión coloidal de partículas que contienen paclitaxel (tales como nanopartículas). En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como liofilizada) que puede reconstituirse para formar una suspensión acuosa de las partículas que contienen paclitaxel. En algunas realizaciones, la concentración del paclitaxel en la composición es entre 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 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, y aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de paclitaxel 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 composición comprende una formulación de nanopartículas que contienen albúmina de paclitaxel (referida de aquí en adelante en la presente memoria como *Nab*-paclitaxel). *Nab*-paclitaxel tal como Capxol™ (también conocido como Abraxane™) se ha descrito en la Pat. de EE.UU. No. 6 096 331. Capxol™ es una formulación de paclitaxel estabilizada con albúmina humana USP, que puede dispersarse en la disolución fisiológica directamente inyectable. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado, tal como inyección de cloruro de sodio al 0.9 % o inyección de dextrosa al 5 %, Capxol™ forma una suspensión coloidal estable de paclitaxel. El tamaño (es decir, diámetro promedio o medio) de las partículas en la suspensión coloidal puede variar de 20 nm a 8 micrómetros con un rango preferido de aproximadamente 20-400 nm. Dado que la HSA es soluble en agua libremente, se puede reconstituir Capxol™ en un amplio rango de concentraciones que varían de diluidas (0.1 mg/ml de paclitaxel) a concentradas (20 mg/ml de paclitaxel), incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de paclitaxel es aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20 mg/ml.

Composiciones que contienen azúcar

La presente invención también proporciona composiciones (tales como composiciones farmacéuticas) que comprenden un agente poco soluble en agua, una proteína vehicular (albúmina), y un azúcar como se proporciona en la presente memoria. La composición puede comprender además un agente antimicrobiano como se describe en la presente memoria. La composición descrita en la presente memoria incluye, por ejemplo, composiciones secas (tales como liofilizadas), composiciones líquidas (tales como acuosas) obtenidas mediante la reconstitución o resuspensión de una composición seca, o composiciones líquidas intermedias (tales como acuosas) que pueden secarse (tal como liofilizarse).

"Azúcar", tal y como se usa en la presente memoria, incluye, pero no está limitado a, monosacárido, disacárido, polisacárido, y derivados o modificaciones de los mismos. Los azúcares adecuados para las composiciones descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, manitol, sacarosa, fructosa, lactosa, maltosa, y trehalosa. En algunas realizaciones, el azúcar sirve como un potenciador de la reconstitución que causa que una composición liofilizada se disuelva o suspenda en agua y/o una disolución acuosa más rápidamente de lo que se disolvería la composición liofilizada sin el azúcar. Por ejemplo, la composición puede ser una composición seca (tal como liofilizada) en donde la composición puede reconstituirse (o resuspenderse o rehidratarse) para formar una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua, y en donde el tiempo de reconstitución de la composición en una disolución acuosa es menor que el de la composición sin el azúcar. En algunas realizaciones, la composición puede reconstituirse (tal como por mezclado, golpeo suave, o agitación con vórtex) en menos de aproximadamente cualquiera de 8 minutos, 5 minutos, o 2 minutos.

En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para incrementar la estabilidad química del agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para mejorar la filtrabilidad de la composición. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad efectiva para reducir la formación de espuma durante la reconstitución de la composición seca (tal como liofilizada). Estas mejoras son comparadas con composiciones sin el azúcar.

En algunas realizaciones, la concentración de azúcar en una suspensión líquida (tal como la suspensión antes de la liofilización o la suspensión reconstituida) es mayor de aproximadamente cualquiera de 50, 60, 70, 80, 90, o 100 mg/ml. En algunas realizaciones, el azúcar está presente en una cantidad de cualquiera de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml. La relación (p/p) del azúcar al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición puede variar dependiendo del agente farmacéutico poco soluble en agua. Las relaciones del azúcar al agente farmacéutico poco soluble en agua (paclitaxel) según la presente invención es 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, o más.

En algunos ejemplos, la composición comprende (1) partículas (tales como nanopartículas) que comprenden agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o derivados del mismo) y albúmina y (2) un azúcar, en donde la relación en peso de albúmina a agente farmacéutico (p/p) es aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, incluyendo, por ejemplo, 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 algunos ejemplos, la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico es aproximadamente 18:1 o menos, incluyendo, por ejemplo, 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. El agente farmacéutico poco soluble en agua puede estar recubierto con albúmina.

En algunos ejemplos, hay una composición que comprende paclitaxel, una albúmina, y un azúcar, en donde la relación en peso de albúmina a paclitaxel (p/p) es aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, incluyendo, por ejemplo, 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 algunos ejemplos, la relación en peso de la albúmina a paclitaxel es aproximadamente 18:1 o menos, incluyendo, por ejemplo, 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 composición comprende (1) nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina y (2) un azúcar como se proporciona en la presente memoria en donde la relación en peso de albúmina a paclitaxel (p/p) es 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, o aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina a paclitaxel es aproximadamente 18:1 o menos, incluyendo, por ejemplo, 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. El paclitaxel puede estar recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como liofilizada) que puede reconstituirse (o resuspenderse o rehidratarse) para formar generalmente una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua, y en donde el tiempo de reconstitución de la composición en una disolución acuosa es menor que el de la composición que carece de azúcar. En algunas realizaciones, la concentración de azúcar en la composición o una suspensión reconstituida producida a partir de la composición es mayor de cualquiera de aproximadamente 50, 60, 70, 80, 90, o 100 mg/ml. En algunas realizaciones, el azúcar está presente en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, o aproximadamente 90 mg/ml.

Las composiciones que contienen azúcar descritas en la presente memoria pueden comprender además uno o más agentes antimicrobianos, tales como los agentes antimicrobianos descritos en la presente memoria. Además del azúcar, también pueden añadirse a las composiciones otros potenciadores de la reconstitución (tales como los descritos en la Publicación de Solic. de Pat. de EE.UU. No. 2005/0152979).

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. Por ejemplo, para incrementar la estabilidad mediante el incremento del potencial zeta negativo de las nanopartículas, pueden añadirse determinados componentes cargados negativamente. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, pero no están limitados a, sales biliares, ácidos biliares, ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicokenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico y otros; fosfolípidos incluyendo fosfolípidos a base de lecitina (yema del huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoilnoleoilfosfatidilcolina, estearoilnoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidilfosfatidilcolina y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos que incluyen L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes cargados negativamente también son adecuados como aditivos, p. ej., sulfato sódico de colesterol y semejantes.

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un ser humano. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, mascotas domésticas y animales agrícolas. Existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición inventiva (véase, p. ej., las Pat. de EE.UU. Nos. 5 916 596 y 6 096 331). Las siguientes formulaciones y métodos son meramente ejemplares y no son limitativos de manera alguna. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden comprender (a) disoluciones líquidas, tales 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 en comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, goma arábica, 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 arábica o de tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles y semejantes que contienen, además del ingrediente activo, dichos excipientes como se conocen en la técnica.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones inyectables 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 de dosis múltiples, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición de secado por congelación (liofilización) que requiera solamente la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Se prefieren las formulaciones inyectables.

Las formulaciones adecuadas para la administración por 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 en aerosol que se van a administrar mediante inhalación. Estas formulaciones en aerosol pueden ponerse en propelentes presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y semejantes. También pueden formularse como fármacos para preparaciones no presurizadas, tal como en un nebulizador o un atomizador.

En algunas realizaciones, la composición se formula para tener un rango de pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 9.0, incluyendo, por ejemplo, rangos de pH 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 hasta no menos de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menos de aproximadamente cualquiera de 6.5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 8). También se puede hacer que la composición sea isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden las composiciones proporcionadas 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), vasos, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles (p. ej., bolsas Mylar o de plástico selladas), y semejantes. Estos artículos de fabricación pueden esterilizarse y/o sellarse adicionalmente. También se proporcionan formas de dosificación unitaria que comprenden las composiciones proporcionadas en la presente memoria. Estas formas de dosificación unitaria pueden almacenarse en un envase adecuado en dosificaciones de unidades únicas o múltiples y también pueden esterilizarse y sellarse adicionalmente.

La presente invención también proporciona kits que comprenden composiciones (o formas de dosificación unitaria y/o artículos de fabricación) proporcionadas en la presente memoria y pueden comprender además 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. En algunas realizaciones, la invención proporciona un kit que comprende (1) una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína vehicular; y (2) un agente antimicrobiano, en donde la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína y el agente antimicrobiano están presentes en envases separados, y en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición después de la adición del agente antimicrobiano a la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína. En algunas realizaciones, el kit comprende además una instrucción sobre la adición del agente antimicrobiano a la composición de fármaco/proteína. Los kits descritos en la presente memoria pueden incluir además materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas, y prospectos con instrucciones para realizar 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 paclitaxel) 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 su uso y envasado en cantidades suficientes para su almacenamiento y el uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias que ofrecen formulaciones magistrales.

Métodos para preparar y usar las composiciones

También se proporcionan métodos para preparar y los usos de las composiciones proporcionadas en la presente memoria. Por ejemplo, se describe 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), una proteína vehicular (tal como albúmina), y un agente antimicrobiano, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición, que comprende combinar (tal como mezclar) una composición que contiene un agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína vehicular con un agente antimicrobiano

Los métodos para preparar composiciones que contienen proteínas vehiculares y agentes farmacéuticos poco solubles en agua son conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse nanopartículas que contienen agentes farmacéuticos poco solubles en agua (tal como paclitaxel) y proteína vehicular (tales como albúmina) en condiciones de fuerzas de alta cizalla (p. ej., sonicación, homogeneización a alta presión, o semejantes). Estos métodos se describen, por ejemplo, en las Pat. de EE.UU. Nos. 5 916 596; 6 506 405; y 6 537 579 y también en la Pub. de Pat. de EE.UU. No. 2005/0004002A1.

Brevemente, el fármaco poco soluble en agua (tal como docetaxel) se disuelve en un disolvente orgánico, y la disolución puede añadirse a una disolución de albúmina sérica humana. La mezcla se somete a homogeneización a alta presión. El disolvente orgánico puede eliminarse entonces mediante evaporación. La dispersión obtenida puede liofilizarse adicionalmente. El disolvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados, y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno y 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).

El agente antimicrobiano 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 prepara la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína vehicular. Por ejemplo, el agente antimicrobiano 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 antimicrobiano se mezcla con la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína vehicular antes de la liofilización. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano se añade a la composición liofilizada de agente farmacéutico/proteína vehicular.

En algunas realizaciones cuando la adición del agente antimicrobiano cambia el pH de la composición, el pH en la composición se ajusta generalmente (pero no necesariamente) a un pH deseado. Los valores de pH ejemplares de las composiciones incluyen, por ejemplo, el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.5. En algunas realizaciones, el pH de la composición se ajusta a no menos de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menos de cualquiera de aproximadamente 6.5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 8).

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

En la presente memoria también se proporcionan usos de las composiciones de la presente invención. En algunas realizaciones, se proporcionan las composiciones de la presente invención para uso en un método para tratar una enfermedad o afección, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporcionan las composiciones de la presente invención para uso en un método para tratar cáncer en un individuo (tal como un ser humano), en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano está en una cantidad que es suficiente para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición está además en una cantidad que no causa ningún efecto toxicológico cuando la composición se administra a un individuo (tal como un ser humano).

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 especificada, 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 hacer que un tumor se reduzca y/o para disminuir la tasa 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 aparición 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 tal como taxano, rapamicina, y 17-AAG) incluyen, pero no están limitados a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia. Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse con las 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 de útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, melanoma, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándula salival, cáncer de riñón o renal, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de vulva, 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 no de Hodgkin (NHL) de grado bajo/folicular, NHL linfocítico pequeño (SL), NHL de grado intermedio/folicular, NHL difuso de grado intermedio, NHL inmunoblástico de grado elevado, NHL linfoblástico de grado elevado, NHL de células pequeñas no escindidas de grado elevado, NHL de enfermedad voluminosa, linfoma de células del manto, linfoma relacionado con el 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 al trasplante (PTLD), así como la proliferación vascular anormal asociada con facomatosis, edema (tal como la asociada con tumores cerebrales), y síndrome de Meigs. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar cáncer metastásico (esto es, cáncer que se ha metastatizado desde el tumor primario). En algunas realizaciones, se proporcionan las composiciones de la presente invención para uso en un método para reducir la proliferación celular y/o la migración celular. En algunas realizaciones, se proporcionan las composiciones de la presente invención para uso en un método para tratar hiperplasia.

En algunas realizaciones, se proporcionan las composiciones de la presente invención para uso en métodos para tratar cáncer en estadio(s) avanzado(s). En algunas realizaciones, se proporcionan las composiciones de la presente invención para uso en métodos para tratar el 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 avanzado localmente, 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 de tumor sólido avanzado 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 Hodgkin (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.

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. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero, incluyendo, pero no limitado a, un ser humano, bovino, equino, felino, canino, roedor, o primate. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

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 contiene un taxano (tal como paclitaxel), puede coadministrarse con uno o más otros agentes quimioterapéuticos incluyendo, pero no limitado 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 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 usando 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 producir una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica frente a una enfermedad particular. Por ejemplo, la dosificación de paclitaxel en la composición puede estar en el rango de 100-400 mg/m² cuando se proporciona en un esquema de 3 semanas, o 50-250 mg/m² 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 rango de aproximadamente 5-75 mg/m².

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, 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 la presente memoria también se proporciona la composición de la presente invención para uso en métodos para reducir los efectos secundarios asociados con la administración de un agente farmacéutico poco soluble en agua a un ser humano, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. Por ejemplo, la invención proporciona la composición de la presente invención para uso en 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 en la piel, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, toxicidad hematológica, y toxicidad cerebral o neurológica, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, se proporciona la composición de la presente invención para uso en un método para reducir 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. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano está presente en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición está además en una cantidad que no causa ningún efecto toxicológico o a un nivel donde un efecto secundario potencial puede controlarse o tolerarse cuando la composición se administra a un individuo.

Además, se proporciona un método para incrementar la vida útil de una composición líquida proporcionada en la presente memoria. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la invención proporciona un método para mantener una composición (tal como una composición farmacéutica) proporcionada en la presente memoria conservada frente al crecimiento microbiano (es decir, estéril o que carece sustancialmente de crecimiento microbiano significativo) durante al menos 24 horas en un medio acuoso, que comprende añadir a la composición un agente antimicrobiano en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para inhibir el crecimiento microbiano en una composición (particularmente en una composición farmacéutica) proporcionada en la presente memoria, que comprenden añadir a la composición un agente antimicrobiano en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición.

El agente antimicrobiano 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 algunas realizaciones, se proporcionan métodos para mantener una composición conservada frente al crecimiento microbiano (es decir, estéril o que carece sustancialmente de crecimiento microbiano significativo) durante al menos cualquiera de 24, 36, 48, 60, 72, 84, o 96 horas.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de las composiciones proporcionadas 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 del mismo, descrita de forma variada en la presente memoria, también se pretende para uso en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las afecciones y, según los métodos, descritas en la presente memoria, a no ser que se indique otra cosa.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar, pero no limitar, la invención.

Ejemplo 1 (como referencia)

Este ejemplo proporciona formulaciones de paclitaxel/albúmina y conservantes. Las composiciones se preparan esencialmente como se describe en la Pat. de EE.UU. No. 5 439 686 y 5 916 596. Brevemente, se disuelve paclitaxel en un disolvente orgánico (tal como cloruro de metileno o una mezcla de cloroformo/etanol), y la disolución se añade a una disolución de albúmina sérica humana. Se añade entonces a la mezcla una cantidad adecuada de un agente antimicrobiano. La mezcla se homogeneiza durante 5 minutos a baja RPM para formar una emulsión cruda, y después se transfiere a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realiza a 9000 - 40,000 psi mientras se recicla la emulsión durante al menos 5 ciclos. El sistema resultante se transfiere a un evaporador giratorio, y el disolvente orgánico se elimina rápidamente a 40 °C, a presión reducida (30 mm de Hg) durante 20-30 minutos. La dispersión se liofiliza entonces además durante 48 horas. La torta resultante puede reconstituirse fácilmente para formar la dispersión original por la adición de agua o disolución salina estéril, que puede contener agente o agentes antimicrobianos adicionales.

Las formulaciones ejemplares de composiciones que pueden prepararse se proporcionan más adelante (solo se proporcionan las concentraciones de paclitaxel, albúmina humana, y el agente antimicrobiano):

Formulación 1: 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana; 0.25 ml de metabisulfito de sodio

Formulación 2: 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana; 0.05 mg/ml de edetato de disodio

Formulación 3: 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana; 0.5 mg/ml de sorbato de potasio

Formulación 4: 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana; 1 mg/ml de benzoato de sodio

Formulación 5: 7 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana; 1 mg/ml de ascorbato de sodio

Formulación 6: 7 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana; 1 mg/ml de metil parabeno

Formulación 7: 7 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana; 1 mg/ml de alcohol bencílico

Ejemplo 2 (como referencia)

5 Este ejemplo demuestra cómo determinar la efectividad de los agentes antimicrobianos en una composición descrita en el Ejemplo 1.

Las capacidades de inhibición del crecimiento de los agentes antimicrobianos en las formulaciones descritas en el Ejemplo 1 se evalúan usando técnicas de filtración en membrana y cultivos en caldo. Aproximadamente 50-200 unidades formadoras de colonias (CFU) por mL de cuatro organismos estándar recomendados por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para ensayos de eficacia de conservantes se inoculan en cada formulación. Estos cuatro organismos se identifican como: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), y *Candida albicans* (ATCC 10231). Además de estos organismos, también pueden ensayarse *S. epidermidis* (ATCC 12228) y *S. aureus* (negativo para coagulasa, ATCC 27734). Después de la inoculación de los organismos de ensayo, las formulaciones de ensayo se incuban a 30-35 °C. Se determinan los recuentos de viables para el organismo de ensayo a puntos de tiempo elegidos (tales como inmediatamente después de la inoculación y después de 24 horas de incubación a 30-35 °C).

El agente antimicrobiano en la formulación se considera efectivo si el agente antimicrobiano es capaz de retrasar el crecimiento de los microorganismos en la composición hasta no más de un incremento de 1 log (10 veces) en 24 horas después de la contaminación extrínseca.

20 **Ejemplo 3**

Este ejemplo demuestra el tiempo de reconstitución mejorado en formulaciones que contienen azúcar de paclitaxel y albúmina. Las composiciones se prepararon esencialmente como se describe en la Pat. de EE.UU. No. 5 439 686 y 5 916 596, en presencia o ausencia de azúcar. Brevemente, se disolvió paclitaxel en una mezcla de cloroformo/etanol (1:1), y la disolución se añadió a una disolución de albúmina sérica humana. La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a baja RPM para formar una emulsión cruda, y después se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 9000 -40,000 psi mientras se reciclaba la emulsión durante al menos 5 ciclos. El sistema resultante se transfirió a un evaporador giratorio, y el cloroformo/etanol se eliminó rápidamente a 40 °C, a presión reducida (30 mm de Hg) durante 20-30 minutos. La dispersión se liofilizó además durante 48 horas. La torta resultante se reconstituyó fácilmente para formar la dispersión original por la adición de agua o disolución salina estéril, que puede contener agente o agentes antimicrobianos adicionales.

Se añadió azúcar bien en la disolución de albúmina sérica humana o se añadió a la dispersión antes de la liofilización.

No se añadieron agentes antimicrobianos en este experimento particular, pero pueden añadirse.

Se prepararon las siguientes formulaciones:

35 Formulación 1: La suspensión antes de la liofilización contenía 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana; 10 mg/ml de manitol. La suspensión se utilizó para rellenar viales con 250 mg de paclitaxel por vial.

Formulación 2: La suspensión antes de la liofilización contenía 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana; 10 mg/ml de sacarosa. La suspensión se utilizó para rellenar viales con 250 mg de paclitaxel por vial.

Formulación 3: La suspensión antes de la liofilización contenía 7 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana; 90 mg/ml de sacarosa. La suspensión se utilizó para rellenar viales con 300 mg de paclitaxel por vial.

40 Formulación 4: La suspensión antes de la liofilización contenía 7 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana; 50 mg/ml de manitol. La suspensión se utilizó para rellenar viales con 300 mg de paclitaxel por vial.

Formulación 5: La suspensión antes de la liofilización contenía 7 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albúmina humana. La suspensión se utilizó para rellenar viales con 300 mg de paclitaxel por vial.

45 Los productos liofilizados de las formulaciones 3 y 4 se reconstituyeron en menos de 2 minutos. Los tiempos de reconstitución para los productos liofilizados de las formulaciones 1, 2 y 5 fueron similares y entre aproximadamente 8-12 minutos. Se encontró, sorprendentemente, que 10mg/ml de azúcares no fueron suficientes para disminuir significativamente el tiempo de reconstitución para *nab*-paclitaxel. Se requirieron aproximadamente 50-90 mg/ml de azúcares para reducir el tiempo de reconstitución.

50

Ejemplo 4

Este ejemplo demuestra además las propiedades ventajosas de las formulaciones de paclitaxel/albúmina que contienen azúcar.

5 En un experimento, se preparó la composición de paclitaxel y albúmina (*nab*-paclitaxel) con y sin la presencia de azúcares como se ha descrito anteriormente. Se prepararon viales liofilizados de albúmina-paclitaxel que contenían 300 mg por vial para ambas formulaciones. La formulación basada en azúcar contenía sacarosa a una concentración de 90 mg/ml. Los productos liofilizados se sometieron a condiciones de estabilidad aceleradas a 55 °C durante hasta 30 días. El porcentaje de la impureza 7-epitaxol se determinó en el caso de cada formulación y al tiempo cero era aproximadamente el 0.1 %. A los 15 días y 30 días a 55 °C, se encontró que el nivel de impureza para la formulación que carecía de azúcar era el 0.6 % y 0.8 % respectivamente, y se encontró que el nivel de impureza para la formulación basada en azúcar era el 0.4 % y 0.6 % respectivamente. Sobre la base de la generación de impureza sorprendentemente menor en la formulación basada en azúcar, su vida útil debería ser sustancialmente mayor que la de la formulación que carece de azúcar.

15 En otro experimento, se sometieron aproximadamente 1500 ml de la suspensión líquida de cada formulación que contenía aproximadamente 7 mg/ml de paclitaxel, 56 mg/ml de albúmina humana, y 90 mg/ml de sacarosa a filtración a través de una serie de filtros con un filtro final de 0.2 µm (cápsula de EKV de 200cm²). La filtrabilidad de cada formulación se evaluó sobre la base de la cantidad de volumen de suspensión de nanopartículas filtrable a través del filtro. Para la formulación que carecía de azúcar, el máximo volumen filtrable fue 1300 ml, punto en el cual la presión de la filtración se incrementó más allá de 25 psi indicando obstrucción o saturación de la membrana del filtro. Para la formulación basada en azúcar, se observó una filtrabilidad sustancialmente incrementada sin incremento de la presión para 1500 ml filtrados. Esto demuestra, sorprendentemente, que la formulación de *nab*-paclitaxel basada en azúcar se filtra más fácilmente con una mínima pérdida de potencia comparado con la formulación sin azúcares.

Ejemplo 5 (como referencia)

25 Este ejemplo demuestra que las formulaciones *nab* pueden servir como medio de crecimiento para microorganismos en el caso de contaminación adventicia. Las formulaciones contenían 5 mg/ml de docetaxel, paclitaxel, y 17-AAG, respectivamente.

Se usaron cuatro cepas de microorganismos en el experimento: *E. coli* (ATCC Lote no. 97-08/Lote no. 483284); *S. aureus* (ATCC Lote no. 1836394/Lote no. 485823); *C. albicans* (ATCC Lote no. 98-01A/Lote no. 443131); *P. aeruginosa* (ATCC Lote no. 378667/Lote no. 484882).

30 Se inocularon 100-600 µl (aprox. 100-200 CFU/ml) de cada cepa en 2ml de tubo de muestra de lote de ensayo (Véase la Tabla 1, cada muestra fue en duplicado) y 2 ml de TSB como control. Se inocularon placas de Agar de Soja Triptico (TSA) con el 10 % de las muestras (20 gotas de un asa de siembra desechable estéril de 10 µl), en duplicado para cada muestra. Las placas de TSA se incubaron aeróbicamente a 25 °C ± 1 °C en el incubador con temperatura controlada. Los recuentos de colonias para el organismo de ensayo y las CFU/ml se determinaron a las 0 horas, 24 horas y 48 horas después de la inoculación microbiana.

35 La formulación se clasifica como "Si" (es decir, la formulación aprobó el ensayo) si la formulación muestra un incremento de no más de 10 veces en el crecimiento microbiano durante un periodo de 24 horas o un periodo de 48 horas.

Tabla 1. Crecimiento microbiano a las 48 horas después de la inoculación

Formulación	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
<i>Nab</i> -docetaxel con citrato (citrato 200mM, NaCl 300 mM)	N	S	S	S
<i>Nab</i> -docetaxel sin citrato	N	N	N	N
Abraxano	N	N	N	N
<i>Nab</i> -17-AAG	N	N	S	N
Aprobado = Sí (S) o No (N)				

40 *Nab*-paclitaxel (formulación de nanopartículas de albúmina de paclitaxel) sin agentes antimicrobianos (Abraxano), *nab*-docetaxel (formulación de nanopartículas de albúmina de docetaxel) sin agentes antimicrobianos y *nab*-17AAG (formulación de nanopartículas de albúmina de 17-AAG) sin agente antimicrobiano mostraron un crecimiento bacteriano sustancial (>10 veces) durante un periodo bien de 24 o 48 horas para al menos 3 de las 4 cepas bacterianas

ensayadas. Véase la Tabla 1. Esto confirma que la contaminación adventicia de una formulación *nab* sin ningún inhibidor del crecimiento puede dar lugar a un incremento >10 veces en el crecimiento de microorganismos durante 24 o 48 horas.

5 *Nab*-docetaxel con citrato 200 mM, por otra parte, mostró una supresión microbiana a las 24 y 48 horas excepto en el caso de *E. coli*. Esto se remedió con la adición de EDTA. La suplementación con EDTA en *nab*-docetaxel con citrato a cualquiera del 0.001 %, 0.01 %, 0.1 % y 0.2 % (p/v) suprimió completamente el crecimiento de *E. coli*.

Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle por ilustración y ejemplo para los propósitos de claridad de entendimiento, es evidente para los expertos en la técnica que se practicarán determinados cambios y modificaciones menores.

10 En la presente memoria también se describen *inter alia* los siguientes ítems:

1. Una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína vehicular, y un agente antimicrobiano distinto de deferoxamina, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición.

2. La composición del ítem 1, en donde la proteína vehicular es albúmina.

15 3. La composición del ítem 2, en donde la relación en peso de albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 18:1 o menos.

4. La composición del ítem 1, en donde la composición comprende nanopartículas de los agentes farmacéuticos poco solubles en agua recubiertas con la proteína vehicular.

5. La composición del ítem 4, en donde la proteína vehicular es albúmina.

20 6. La composición del ítem 5, en donde la relación en peso de albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 18:1 o menos.

7. La composición del ítem 4, en donde las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm.

8. La composición del ítem 7, en donde la composición puede filtrarse en condiciones estériles.

25 9. La composición del ítem 1, en donde la composición es una suspensión acuosa del agente farmacéutico poco soluble en agua a una concentración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 mg/ml.

10. La composición del ítem 1, en donde la composición es una composición liofilizada que puede reconstituirse para formar una suspensión acuosa del agente farmacéutico poco soluble en agua a una concentración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 mg/ml.

11. La composición del ítem 1, en donde la composición es adecuada para la administración parenteral.

30 12. La composición del ítem 1, en donde la composición carece sustancialmente de Cremophor®.

13. La composición de cualquiera de los ítems 1-12, en donde la cantidad del agente antimicrobiano en la composición no causa un efecto toxicológico cuando la composición se administra a un individuo.

14. La composición de cualquiera de los ítems 1-12, en donde el agente antimicrobiano es un agente quelante.

35 15. La composición del ítem 14, en donde el agente quelante se selecciona del grupo que consiste en edetato, citrato, pentetato, trometamina, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

16. La composición del ítem 15, en donde el agente quelante comprende citrato y edetato.

17. La composición del ítem 16, en donde el agente quelante comprende citrato 200 mM y EDTA.

18. La composición de cualquiera de los ítems 1-12, en donde el agente antimicrobiano es un agente no quelante.

40 19. La composición del ítem 18, en donde el agente no quelante se selecciona del grupo que consiste en sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

20. La composición de cualquiera de los ítems 1-12, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otro taxano, geldanamicina, 17-alil amino geldanamicina, dímero de tiocolchicina, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicol, y combretastatina.

45 21. La composición del ítem 20, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano o un derivado del mismo.

22. La composición del ítem 21, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua es paclitaxel.
23. La composición del ítem 17, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua es paclitaxel.
- 5 24. Un método para tratar cáncer en un individuo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición según cualquiera de los ítems 1-12, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua es un agente antineoplásico.
25. El método del ítem 24, en donde la cantidad del agente antimicrobiano en la composición no causa un efecto toxicológico cuando la composición se administra a un individuo.
- 10 26. Un método para conservar una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína vehicular frente al crecimiento microbiano significativo que comprende añadir a la composición un agente antimicrobiano distinto de deferoxamina en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición.
- 15 27. Una composición seca que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína vehicular, y un azúcar, en donde la composición puede reconstituirse para formar una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua, y en donde el tiempo de reconstitución de la composición es menor que el de la composición sin azúcar, en donde la concentración de azúcar en la suspensión reconstituida es mayor de aproximadamente 50 mg/ml.
28. La composición del ítem 27, que comprende además un agente antimicrobiano, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición.
29. La composición del ítem 27, en donde el azúcar es sacarosa o manitol.
- 20 30. La composición del ítem 27, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua es paclitaxel.
31. La composición del ítem 27, en donde la proteína vehicular es albúmina.
32. Una composición que comprende paclitaxel, una albúmina, y un azúcar, en donde la relación en peso de la albúmina al paclitaxel es aproximadamente 9:1 o menos, y en donde el azúcar en la composición o en una suspensión reconstituida que se forma a partir de la composición es mayor de aproximadamente 50 mg/ml.
- 25 33. La composición del ítem 32, en donde la composición comprende nanopartículas que comprenden albúmina y paclitaxel.
34. La composición de los ítems 32 o 33, en donde el azúcar es sacarosa o manitol.

REIVINDICACIONES

1. Una composición seca que comprende (a) nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, y (b) sacarosa, en donde la relación en peso de albúmina a paclitaxel en la composición es 18:1 o menos, y en donde la relación en peso de sacarosa a paclitaxel en la composición es 7:1, 8:1, 9:1, 10:1 o más.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1, en donde las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de 200 nm.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde una suspensión líquida de la composición puede filtrarse en condiciones estériles.
- 10 4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la albúmina es albúmina sérica humana.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además un agente antimicrobiano.
6. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en un método de tratamiento del cáncer en un individuo.
- 15 7. Una suspensión líquida que comprende (a) nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, y (b) sacarosa, en donde la relación en peso de albúmina a paclitaxel en dicha suspensión es 18:1 o menos, y en donde la concentración de sacarosa en dicha suspensión es mayor de 50 mg/ml, o es 50 mg/ml a 100 mg/ml.
8. La suspensión líquida de la reivindicación 7, en donde las nanopartículas en dicha suspensión tienen un diámetro promedio no mayor de 200 nm.
- 20 9. La suspensión líquida de la reivindicación 7 u 8, en donde dicha suspensión líquida se puede filtrar en condiciones estériles.
10. La suspensión líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la albúmina es albúmina sérica humana.
- 25 11. La suspensión líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que comprende además un agente antimicrobiano.
12. La suspensión líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde la concentración de sacarosa en dicha suspensión líquida es 90 mg/ml.
13. Una suspensión líquida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12 para uso en un método de tratamiento del cáncer en un individuo.