

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 057**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2012 PCT/US2012/069585**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13090634**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2012 E 12858155 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 2790675**

54 Título: **Uso de excipientes poliméricos para liofilización o congelación de partículas**

30 Prioridad:

14.12.2011 US 201161570735 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

FOSS, WILLARD y
SHINDE, RAJESH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 746 057 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

Uso de excipientes poliméricos para liofilización o congelación de partículas

5 **SOLICITUDES RELACIONADAS**

CAMPO TÉCNICO

Esta solicitud se refiere a composiciones de partículas pegiladas que comprenden fármacos que son estables tras liofilización o congelación.

ANTECEDENTES

La eficacia terapéutica de muchos fármacos se reduce por su falta de solubilidad en agua y permeabilidad a los tejidos. En los últimos años, han surgido partículas poliméricas como sistemas atractivos de administración de fármacos. Las partículas se usan para encapsular una variedad de fármacos para una distribución controlada y una solubilización mejorada. Debido a su menor tamaño, generalmente presentan mayor absorción intracelular y son adecuadas para la administración de fármacos a través de varias vías, tales como oral, parenteral y ocularmente. (Kreuter, Adv. Drug Del. Rev., 7:71-86 (1991); Gref y col., Science, 263:1600-1603 (1994); Zimmer y Kreuter, Adv. Drug Del. Rev., 16:61-73 (1995)). La liberación controlada de fármacos permite prolongar el efecto de moléculas con semividas biológicas bajas, previene la sobredosificación y reduce los efectos secundarios tóxicos. Asimismo, incorporando moléculas con diferentes características fisicoquímicas, estos vehículos se pueden modificar para conseguir tasas de liberación variables o para dirigirse a órganos o células específicos.

A pesar de sus ventajas potenciales, las partículas convencionales tienen inconvenientes significativos con respecto a su uso en la administración de fármacos. Su inestabilidad en los fluidos gastrointestinales, un bajo grado de absorción intestinal y una adherencia no específica, reducen su utilidad en la administración oral. La administración parenteral puede superar algunos de estos problemas dirigiendo específicamente los fármacos a ciertos órganos. Sin embargo, las partículas son rápidamente reconocidas, recogidas y eliminadas de la circulación sanguínea por los macrófagos del sistema de fagocitos mononucleares (SFM) después de su administración intravenosa. Este fenómeno limita su función en la liberación controlada y reduce su concentración eficaz en los tejidos.

La modificación de las características de la matriz polimérica y la superficie de las partículas puede proporcionar una solución a algunos de los problemas descritos anteriormente. Una posible modificación es la pegilación o fijación de polietilenglicol (PEG) a las partículas. La asociación de polietilenglicoles a las partículas las protege de ataques enzimáticos en los fluidos digestivos. Las partículas revestidas con PEG han demostrado una circulación prolongada y una semivida plasmática más larga. (Gref y col., Science, 263:1600-1603 (1994); Stolnik y col., Pharm. Res., 11:1800-1808 (1994); Verrecchia y col., J. Controlled Rel., 36:49-61 (1995)). Las cadenas de PEG flexibles e hidrófilas aparentemente proporcionan una estabilización estérica que reduce la interacción y absorción proteica por los macrófagos. (T.M. Allen y col., Biochimica et Biophysica Acta, 1068: 133-141 (1991); Mosquiera y col., Biomaterials, 22:2967-2979 (2001)).

Sin embargo, se ha observado inestabilidad física (agregación) y/o inestabilidad química (hidrólisis) cuando estas partículas se almacenan durante un período prolongado. Además, las formulaciones acuosas que contienen proteína son susceptibles de contaminación microbiana porque las proteínas son buenos sustratos para el crecimiento microbiano. Con el fin de evitar estos problemas, el agua se debe retirar de estos sistemas. Por tanto, las partículas inyectables se almacenan preferiblemente como polvo seco con el fin de garantizar su facilidad de manipulación y transporte. Un procedimiento usado habitualmente que convierte soluciones o suspensiones en sólidos es la criodesecación o liofilización. Implica retirar agua de una muestra congelada mediante sublimación y desorción al vacío. Un desafío significativo encontrado durante la formación de tales formas secas sólidas de partículas es la dificultad para reconstituir las partículas a su tamaño original. Otro procedimiento usado habitualmente que convierte soluciones o suspensiones en sólidos es la congelación. Las suspensiones congeladas también presentan un desafío similar para recuperar las partículas a su tamaño original tras la descongelación. La presencia de cadenas de PEG hace que las partículas individuales se agreguen por medio de entrelazamiento y posterior cristalización de las cadenas de PEG durante el ciclo de criodesecación. Sin embargo, para una administración intravenosa de partículas, se necesita un tamaño medio de partícula de 100-200 nm y una distribución de tamaños homogénea para evitar el riesgo de embolia y permitir la filtración estéril.

WO 2011/072218 desvela el uso de un azúcar, una sal de haluro iónico o una ciclodextrina para estabilizar nanopartículas que comprenden PLA-PEG y un fármaco taxano durante la liofilización previniendo la agregación y el aumento de tamaño.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención, en un aspecto, proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas sólidas que comprenden un fármaco, donde las partículas están
 5 revestidas con polietilenglicol, comprendiendo el método añadir alcohol polivinílico y sucrosa a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde el alcohol polivinílico es 13K a 31K; donde el revestimiento con polietilenglicol comprende (i) polietilenglicol fijado covalentemente a la superficie de la partícula, (ii) polietilenglicol unido a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga, (iii) siendo el polietilenglicol uno de los componentes estructurales de las partículas o (iv) siendo el polietilenglicol parte
 10 de un copolímero que forma el núcleo de componente estructural de las partículas; y

donde el alcohol polivinílico incluye (i) alcohol polivinílico, (ii) alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, (iii) mezclas que contienen alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, (iv) alcohol polivinílico contenido en un copolímero, donde el componente de alcohol polivinílico en el copolímero es más de aproximadamente 50 % (p/p), (v) copolímero de
 15 alcohol polivinílico-PVP o copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol, donde el componente de alcohol polivinílico en el copolímero es más de aproximadamente 50 % (p/p), o (vi) copolímeros de alcohol polivinílico con metacrilato de metilo y/o alquenos.

En algunas realizaciones, el método inventivo previene la agregación de partículas y/o el aumento del tamaño de
 20 partícula tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación de una composición acuosa que comprende partículas que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a la composición acuosa de partículas antes de la liofilización o congelación.

En algunas realizaciones según cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la concentración de PVA en la
 25 composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 %. En algunas realizaciones según cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PVA está al menos aproximadamente 50 % hidrolizado, por ejemplo, al menos aproximadamente 75 % hidrolizado. En algunas realizaciones según cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de
 30 aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones según cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según cualquiera de los métodos descritos anteriormente, las partículas comprenden una matriz de núcleo polimérico revestida con PEG. En algunas realizaciones, las partículas comprenden PLA o PLGA. En algunas realizaciones según cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el tamaño promedio
 35 de partícula de las partículas en la composición de partículas no es mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es uno de los componentes estructurales de las partículas (por ejemplo, las partículas pueden comprender cobloques de PEG-PLGA o PEG-PLA).

40 En algunas realizaciones según cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el tamaño promedio de las partículas no cambia más de aproximadamente 10 % tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación. En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA
 45 antes de la adición del PVA.

En algunas realizaciones según cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el método comprende además añadir sucrosa a la composición acuosa de partículas antes de la liofilización o congelación. En algunas realizaciones, la concentración de sucrosa en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 5 % y
 50 aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, la sucrosa y el PVA se añaden simultáneamente a la composición de partículas. En algunas realizaciones, la sucrosa y el PVA se añaden secuencialmente a la composición de partículas.

En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas producidas mediante uno cualquiera de los métodos
 55 descritos anteriormente. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica como se reivindica en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la composición está liofilizada. En algunas realizaciones, la composición es una suspensión acuosa resuspendida a partir de una composición liofilizada. En algunas realizaciones, la composición es una suspensión acuosa. En algunas realizaciones, la composición es una composición congelada. En algunas realizaciones, la composición se descongela a partir de una composición congelada. En algunas
 60 realizaciones, el peso molecular del PEG es al menos aproximadamente cualquiera de 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa u 8 kDa. En algunas realizaciones, la relación en peso de PEG a las partículas es al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 70 %.

- En algunas realizaciones según cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % y aproximadamente 1 %, lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 %. Según
- 5 cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, el PVA es aproximadamente 13K o aproximadamente 31K. En algunas realizaciones según cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, el PVA está al menos aproximadamente 50 % hidrolizado, lo que incluye, por ejemplo, al menos aproximadamente 75 % hidrolizado.
- 10 En algunas realizaciones según una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, las partículas comprenden un núcleo de núcleo polimérica revestido con PEG. En algunas realizaciones según una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, las partículas comprenden PLA o PLGA. En algunas realizaciones según una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, el tamaño promedio de partícula de las partículas en la composición de partículas no es mayor de aproximadamente 200 nm. En
- 15 algunas realizaciones, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de la partícula (por ejemplo, las partículas pueden comprender cobloques de PEG-PLGA o PEG-PLA).
- 20 La composición inventiva comprende sucrosa. En algunas realizaciones, la concentración de sucrosa en la composición de partículas está entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 %.

En algunas realizaciones según una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas

25 realizaciones según una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v).

En algunas realizaciones según una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, la composición farmacéutica está contenida en un vial sellado.

30 Se debe entender que una, alguna, o todas las propiedades de las diversas realizaciones descritas en el presente documento se pueden combinar para formar otras realizaciones de la presente invención. Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes para un experto en la materia.

35 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

En el presente documento se proporcionan métodos para preparar formulaciones de fármacos contenidos en partículas que están revestidas con polietilenglicol (PEG), teniendo tales formulaciones una agregación de partículas y/o un cambio en el tamaño de partícula reducidos tras la liofilización o congelación. El método comprende añadir

40 alcohol polivinílico (PVA) a una composición acuosa de partículas de fármaco que contienen PEG antes del procedimiento de liofilización o congelación. El método comprende además añadir sucrosa a la suspensión acuosa. Aunque el PVA se ha usado anteriormente como estabilizante durante el procedimiento para fabricar partículas, no se ha usado anteriormente de la misma manera que en la presente invención, donde el PVA se añade después de que las partículas que contienen PEG están completamente formadas. Sorprendentemente, se encontró que, cuando se

45 añade PVA después de que las partículas están completamente formadas, este puede actuar como un crioprotector y prevenir que la partícula que contiene PEG se agregue y/o experimente cambios de tamaño.

La presente invención, por tanto, proporciona en un aspecto un método para preparar una preparación liofilizada (o congelada) de una composición que comprende partículas sólidas que comprenden un fármaco, donde las partículas

50 están revestidas con polietilenglicol, comprendiendo el método añadir PVA y sucrosa a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar (o congelar) la composición acuosa, donde el alcohol polivinílico es 13K a 31K; donde el revestimiento con polietilenglicol comprende (i) polietilenglicol fijado covalentemente a la superficie de la partícula, (ii) polietilenglicol unido a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga, (iii) siendo el polietilenglicol uno de los componentes estructurales de las partículas o (iv) siendo el polietilenglicol parte

55 de un copolímero que forma el núcleo de componente estructural de las partículas; y donde el alcohol polivinílico incluye (i) alcohol polivinílico, (ii) alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, (iii) mezclas que contienen alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, (iv) alcohol polivinílico contenido en un copolímero, donde el componente de alcohol polivinílico en el copolímero es más de aproximadamente 50 % (p/p), (v) copolímero de alcohol polivinílico-PVP o copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol, donde el componente de alcohol polivinílico

60 en el copolímero es más de aproximadamente 50 % (p/p), o (vi) copolímeros de alcohol polivinílico con metacrilato de metilo y/o alquenos. El método inventivo previene la agregación de partículas y/o el aumento del tamaño de partícula tras la liofilización y resuspensión (o congelación y descongelación) de una composición acuosa que comprende

partículas.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica preparada mediante los métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 5 partículas que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde la composición comprende además PVA y sucrosa, donde menos de 2 % del PVA total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas, donde el alcohol polivinílico es 13K a 31K.

Métodos de la presente invención

10

La presente invención proporciona un método para preparar una preparación liofilizada (o congelada) de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con polietilenglicol, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar (o congelar)

15

la composición acuosa. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre

20

aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %. Según la invención, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar

25

la composición acuosa, donde el PVA es 13K o 31K. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde al menos aproximadamente 50 % (tal

30

como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las

35

partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

En todas las realizaciones siguientes, el PVA es 13K a 31K.

40

En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar

45

la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; y donde el PVA es 13K o 31K. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las

50

partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, se proporciona un

55

método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde el PVA es 13K o 31K; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas

60

realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos

descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

5

En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; donde el PVA es 13K o 31K; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde las partículas comprenden PLA o PLGA, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde las partículas comprenden PLA o PLGA, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde el PVA es 13K o 31K. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde las partículas comprenden PLA o PLGA, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde las partículas comprenden PLA o PLGA, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; y donde el PVA es 13K o 31K. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde las partículas comprenden PLA o PLGA, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no

mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde las partículas comprenden PLA o PLGA, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde el PVA es 13K o 31K; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde las partículas comprenden PLA o PLGA, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; donde el PVA es 13K o 31K; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

Los métodos anteriores también previenen la agregación de partículas y/o el aumento del tamaño de partícula tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los métodos previenen la agregación de partículas y/o el aumento del tamaño de partícula tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación de una composición acuosa que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo los métodos añadir PVA a la composición acuosa de partículas antes de la liofilización o congelación. En algunas realizaciones, los métodos previenen la agregación de partículas y/o el aumento del tamaño de partícula tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación de una composición acuosa que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden están revestidas con PEG, comprendiendo los métodos añadir PVA a la composición acuosa de partículas antes de la liofilización o congelación, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los métodos previenen la agregación de partículas y/o el aumento del tamaño de partícula tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación de una composición acuosa que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden están revestidas con PEG, comprendiendo los métodos añadir PVA a la composición acuosa de partículas antes de la liofilización o congelación, donde el PVA es 13K o 31K. En algunas realizaciones, los métodos previenen la agregación de partículas y/o el aumento del tamaño de partícula tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación de una composición acuosa que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo los métodos añadir PVA a la composición acuosa de partículas antes de la liofilización o congelación, donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

En algunas realizaciones, los métodos previenen la agregación de partículas y/o el aumento del tamaño de partícula tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación de una composición acuosa que comprende

partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo los métodos añadir PVA a la composición acuosa de partículas antes de la liofilización o congelación, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; y donde el PVA es 13K o 31K. En algunas realizaciones, los métodos previenen la agregación de partículas y/o el aumento del tamaño de partícula tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación de una composición acuosa que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo los métodos añadir PVA a la composición acuosa de partículas antes de la liofilización o congelación, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, los métodos previenen la agregación de partículas y/o el aumento del tamaño de partícula tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación de una composición acuosa que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo los métodos añadir PVA a la composición acuosa de partículas antes de la liofilización o congelación, donde el PVA es 13K o 31K; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

En algunas realizaciones, los métodos previenen la agregación de partículas y/o el aumento del tamaño de partícula tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación de una composición acuosa que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo los métodos añadir PVA a la composición acuosa de partículas antes de la liofilización o congelación, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; donde el PVA es 13K o 31K; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

En todas las realizaciones del presente documento, el método comprende además añadir sucrosa a la composición acuosa de partículas antes de la liofilización o congelación. Por tanto, en todas las realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA y sucrosa, por ejemplo, en una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA y sucrosa, por ejemplo, sucrosa en una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA y sucrosa, por ejemplo, sucrosa en una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa; donde el PVA es 13K o 31K. En algunas realizaciones, se

proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA y sucrosa, por ejemplo, sucrosa en una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, a una
5 composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos
10 descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA. En algunas realizaciones, la sucrosa y el PVA se añaden simultáneamente a la composición de partículas. En algunas
15 realizaciones, la sucrosa y el PVA se añaden secuencialmente a la composición de partículas.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG,
20 comprendiendo el método añadir PVA y sucrosa, por ejemplo, sucrosa en una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; y donde el PVA es 13K o 31K. En algunas realizaciones, se proporciona un método para
25 preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA y sucrosa, por ejemplo, sucrosa en una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de
30 partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas
35 están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA y sucrosa, por ejemplo, sucrosa en una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde el PVA es 13K o 31K; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente
40 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas
45 a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA. En algunas realizaciones, la sucrosa y el PVA se añaden simultáneamente a la composición de partículas. En algunas realizaciones, la sucrosa y el PVA se añaden secuencialmente a la composición de partículas.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una
50 composición que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, comprendiendo el método añadir PVA y sucrosa, por ejemplo, sucrosa en una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre
55 aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %; donde el PVA es 13K o 31K; y donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente
60 25 % (p/v). En algunas realizaciones según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es un componente

estructural de las partículas. En algunas realizaciones, la composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA. En algunas realizaciones, la sucrosa y el PVA se añaden simultáneamente a la composición de partículas. En algunas realizaciones, la sucrosa y el PVA se añaden secuencialmente a la composición de partículas.

5

El PVA se puede añadir a la composición acuosa inmediatamente antes de la liofilización o congelación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el PVA se mezcla con las partículas al menos aproximadamente cualquiera de 5 horas (h), 4 h, 3 h, 2 h, 1 h, 0,75 h, 0,5 h, 0,25 h antes de la liofilización o congelación. En algunas realizaciones, el PVA se mezcla con las partículas en cualquiera de aproximadamente 5 h a aproximadamente 4 h, aproximadamente 4 h a aproximadamente 3 h, aproximadamente 3 h a aproximadamente 2 h, aproximadamente 2 h a aproximadamente 1 h, aproximadamente 1 h a aproximadamente 0,75 h, aproximadamente 0,75 h a aproximadamente 0,5 h, aproximadamente 0,5 h a aproximadamente 0,25 h antes de la liofilización o congelación. En algunas realizaciones, el PVA se mezcla con las partículas aproximadamente cualquiera de 5 h, 4 h, 3 h, 2 h, 1 h, 0,75 h, 0,5 h, 0,25 h antes de la liofilización o congelación. En algunas realizaciones, el PVA se mezcla con las partículas no más de aproximadamente 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h antes de la liofilización o congelación.

La sucrosa se puede añadir secuencialmente con el PVA o simultáneamente con PVA. En algunas realizaciones, el azúcar y el PVA se pueden premezclar en una solución madre, y la mezcla de solución madre de azúcar y PVA se mezcla con la composición de partículas antes de la liofilización o congelación. En algunas realizaciones, el azúcar y el PVA se añaden secuencialmente a la composición de partículas.

La solidificación de la composición congelada de partículas durante la liofilización se puede lograr, por ejemplo, enfriando por debajo de la temperatura de transición vítrea de la formulación, si la formulación es amorfa, o por debajo de la temperatura eutéctica, si la formulación es cristalina. En algunas realizaciones, la temperatura máxima alcanzada durante la etapa de sublimación es aproximadamente la temperatura de colapso de la formulación. En algunas realizaciones, la retirada al vacío del agua adsorbida continúa hasta que el contenido de agua en peso de la composición es al menos aproximadamente cualquiera de 1 %, 0,5 %, 0,1 %, 0,05 %, 0,01 %. En algunas realizaciones, la retirada al vacío del agua adsorbida continúa hasta que el contenido de agua en peso de la composición es cualquiera de aproximadamente 1 % a aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,05 %, aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,01 %. En algunas realizaciones, la retirada al vacío del agua adsorbida continúa hasta que el contenido de agua en peso de la composición es aproximadamente cualquiera de 1 %, 0,5 %, 0,1 %, 0,05 %, 0,01 %. En algunas realizaciones, la retirada al vacío del agua adsorbida continúa hasta que el contenido de agua en peso de la composición no es más de aproximadamente cualquiera de 0,01 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,5 %, 1 %.

35

Los métodos descritos en el presente documento también se pueden usar para uno o más de los fines siguientes: 1) reducir el tiempo de resuspensión de una composición liofilizada de partículas; 2) reducir el tiempo de descongelación de una composición liofilizada de partículas congelada; 3) impedir la obstrucción de los filtros usados junto con la esterilización y/o administración de la composición de partículas; 4) reducir la toxicidad *in vivo* de la composición de partículas; 5) aumentar el tiempo de circulación de la composición de partículas administrada; 6) aumentar la penetración de la composición de partículas administrada al punto objetivo deseado; y 7) mejorar la eficacia terapéutica de la composición de partículas. La presente solicitud, por tanto, también abarca uno cualquiera o más de estos aspectos.

Por tanto, en el presente documento se describe un método para reducir el tiempo de resuspensión de una composición liofilizada de partículas que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización. También se describe en el presente documento un método para reducir el tiempo de resuspensión de una composición liofilizada de partículas que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización, donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %. También se describe en el presente documento un método para reducir el tiempo de resuspensión de una composición liofilizada de partículas que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización, donde el PVA es aproximadamente 3K a aproximadamente 125K, lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 13K o aproximadamente 31K. También se describe en el presente documento un método para reducir el tiempo de resuspensión de una composición de partículas liofilizada que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de

60

aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización, donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. La relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante puede ser menor de 5 aproximadamente 0,2:1. La concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas puede ser entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 25 % (p/v). El PEG se puede fijar covalentemente a la superficie de las partículas. El PEG se puede unir a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. El PEG puede ser un componente estructural de las partículas. La composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA puede estar sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

10

También se describe en el presente documento un método para reducir el tiempo de descongelación de una composición congelada de partículas que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas 15 partículas antes de la congelación. También se describe en el presente documento un método para reducir el tiempo de descongelación de una composición congelada de partículas que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la congelación, donde la concentración de PVA en la composición 20 acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %. También se describe en el presente documento un método para reducir el tiempo de descongelación de una composición congelada de partículas que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método 25 añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la congelación, donde el PVA es aproximadamente 3K a aproximadamente 125K, lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 13K o aproximadamente 31K. También se describe en el presente documento un método para reducir el tiempo de descongelación de una composición congelada de partículas que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas 30 comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la congelación, donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. La relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante puede ser menor de aproximadamente 0,2:1. La concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas puede ser entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 25 % (p/v). El PEG se puede fijar 35 covalentemente a la superficie de las partículas. El PEG se puede unir a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. El PEG puede ser un componente estructural de las partículas. La composición acuosa de partículas a la que se puede añadir el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

40 También se describe en el presente documento un método para prevenir la obstrucción de filtros usado en conjunción con la esterilización y/o administración de una composición de partículas resuspendida (o descongelada) a partir de una composición liofilizada (o congelada), comprendiendo dicha composición de partículas partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una 45 composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación). También se describe en el presente documento un método para prevenir la obstrucción de filtros usado en conjunción con la esterilización y/o administración de una composición de partículas resuspendida (o descongelada) a partir de una composición liofilizada (o congelada), comprendiendo dicha composición de partículas partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal 50 como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %. También se describe en el presente documento un método para prevenir la obstrucción de filtros usado en conjunción con la esterilización y/o administración de una composición de 55 partículas resuspendida (o descongelada) a partir de una composición liofilizada (o congelada), comprendiendo dicha composición de partículas partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde el PVA es aproximadamente 3K a aproximadamente 125K, lo que incluye, por 60 ejemplo, aproximadamente 13K o aproximadamente 31K. También se describe en el presente documento un método para prevenir la obstrucción de filtros usado en conjunción con la esterilización y/o administración de una composición de partículas resuspendida (o descongelada) a partir de una composición liofilizada (o congelada), comprendiendo

dicha composición de partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. La relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante puede ser menor de aproximadamente 0,2:1. La concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas puede ser entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 25 % (p/v). El PEG se puede fijar covalentemente a la superficie de las partículas. El PEG se puede unir a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. El PEG puede ser un componente estructural de las partículas. La composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA puede estar sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

También se describe en el presente documento un método para reducir la toxicidad in vivo de una composición de partículas resuspendida (o descongelada) a partir de una composición liofilizada (o congelada), comprendiendo dicha composición de partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación). También se describe en el presente documento un método para reducir la toxicidad in vivo de una composición de partículas resuspendida (o descongelada) a partir de una composición liofilizada (o congelada), comprendiendo dicha composición de partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %. También se describe en el presente documento un método para reducir la toxicidad in vivo de una composición de partículas resuspendida (o descongelada) a partir de una composición liofilizada (o congelada), comprendiendo dicha composición de partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde el PVA es aproximadamente 3K a aproximadamente 125K, lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 13K o aproximadamente 31K. También se describe en el presente documento un método para prevenir la obstrucción de filtros usado en conjunción con la esterilización y/o administración de una composición de partículas resuspendida (o descongelada) a partir de una composición liofilizada (o congelada), comprendiendo dicha composición de partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde al menos aproximadamente 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. La relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante puede ser menor de aproximadamente 0,2:1. La concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas puede ser es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). El PEG se puede fijar covalentemente a la superficie de las partículas. El PEG se puede unir a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. El PEG puede ser un componente estructural de las partículas. La composición acuosa de partículas a la que se puede añadir el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.

También se describe en el presente documento un método para aumentar el tiempo de circulación de una composición de partículas administrada, donde dicha composición de partículas se resuspende (o descongela) a partir de una composición liofilizada (o congelada) y comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación). También se describe en el presente documento un método para aumentar el tiempo de circulación de una composición de partículas administrada, donde dicha composición de partículas se resuspende (o descongela) a partir de una composición liofilizada (o congelada) y comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %. También se describe en el presente documento un método para aumentar el tiempo de circulación de una composición de partículas administrada, donde dicha composición de partículas se resuspende (o descongela) a partir de una composición liofilizada (o congelada) y comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas

- partículas antes de la liofilización (congelación), donde el PVA es aproximadamente 3K a aproximadamente 125K, lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 13K o aproximadamente 31K. También se describe en el presente documento un método para aumentar el tiempo de circulación de una composición de partículas administrada, donde dicha composición de partículas se resuspende (o descongela) de una composición liofilizada (o congelada) y
- 5 comprende partículas (como partículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm) que comprende un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde al menos aproximadamente el 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de
- 10 aproximadamente 0,2:1. La concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas puede ser entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 25 % (p/v). El PEG se puede fijar covalentemente a la superficie de las partículas. El PEG se puede unir a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. El PEG puede ser un componente estructural de las partículas. La composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.
- 15 También se describe en el presente documento un método para aumentar la penetración de una composición de partículas administrada a un punto objetivo deseado, donde dicha composición de partículas se resuspende (o descongela) a partir de una composición liofilizada (o congelada) y comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las
- 20 partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación). También se describe en el presente documento un método para aumentar la penetración de una composición de partículas administrada a un punto objetivo deseado, donde dicha composición de partículas se resuspende (o descongela) a partir de una composición liofilizada (o congelada) y comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de
- 25 aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 %. También se describe en el presente documento un método para aumentar la penetración de
- 30 una composición de partículas administrada a un punto objetivo deseado, donde dicha composición de partículas se resuspende (o descongela) a partir de una composición liofilizada (o congelada) y comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde el PVA es
- 35 aproximadamente 3K a aproximadamente 125K, lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 13K o aproximadamente 31K. También se describe en el presente documento un método para aumentar la penetración de una composición de partículas administrada a un punto objetivo deseado, donde dicha composición de partículas se resuspende (o descongela) de una composición liofilizada (o congelada) y comprende partículas (como partículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm) que comprende un fármaco, donde las
- 40 partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde al menos aproximadamente el 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. La relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante puede ser menor de aproximadamente 0,2:1. La concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas puede ser entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 25 %
- 45 (p/v). El PEG se puede fijar covalentemente a la superficie de las partículas. El PEG se puede unir a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. El PEG puede ser un componente estructural de las partículas. La composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA puede estar sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA.
- 50 También se describe en el presente documento un método para mejorar la eficacia terapéutica de una composición de partículas, donde dicha composición de partículas es una composición liofilizada (o congelada) o se resuspende (o descongela) a partir de una composición liofilizada (o congelada) y comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición
- 55 acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación). También se describe en el presente documento un método para mejorar la eficacia terapéutica de una composición de partículas, donde dicha composición de partículas es una composición liofilizada (o congelada) o se resuspende (o descongela) a partir de una composición liofilizada (o congelada) y comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con)
- 60 PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde la concentración de PVA en la composición acuosa de partículas está entre aproximadamente 0,05 % (p/v) y aproximadamente 1 % (p/v), lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 0,1 % a

aproximadamente 0,3 %. También se describe en el presente documento un método para mejorar la eficacia terapéutica de una composición de partículas, donde dicha composición de partículas es una composición liofilizada (o congelada) o se resuspende (o descongela) a partir de una composición liofilizada (o congelada) y comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde el PVA es aproximadamente 3K a aproximadamente 125K, lo que incluye, por ejemplo, aproximadamente 13K o aproximadamente 31K. También se describe en el presente documento un método para mejorar la eficacia terapéutica de una composición de partículas, donde dicha composición de partículas es una composición liofilizada (o congelada) o se resuspende (o descongela) de una composición liofilizada (o congelada) y comprende partículas (como partículas que tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm) que comprende un fármaco, donde las partículas comprenden (tal como revestidas con) PEG, comprendiendo el método añadir PVA a una composición acuosa que comprende dichas partículas antes de la liofilización (congelación), donde al menos aproximadamente el 50 % (tal como al menos aproximadamente 75 %) del PVA está hidrolizado. La relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante puede ser menor de aproximadamente 0,2:1. La concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas puede ser entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 25 % (p/v). El PEG se puede fijar covalentemente a la superficie de las partículas. El PEG se puede unir a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. El PEG puede ser un componente estructural de las partículas. La composición acuosa de partículas a la que se añade el PVA está sustancialmente exenta (tal como exenta) de PVA antes de la adición de PVA. Los métodos descritos en los párrafos [0038] a [0044] no son según la invención.

Composiciones farmacéuticas

También se proporcionan composiciones farmacéuticas producidas mediante los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas (tal como partículas que tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde la composición se produce mediante un método que comprende añadir PVA a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde el PVA es 13K a 31K. En algunas realizaciones, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es uno de los componentes estructurales de las partículas. En algunas realizaciones, las partículas comprenden PLA o PLGA. Según la invención, la composición comprende además sucrosa, tal como sucrosa en una concentración de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, el peso molecular del PEG es al menos aproximadamente cualquiera de 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa u 8 kDa. En algunas realizaciones, la relación en peso de PEG a las partículas es al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 70 %.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde la composición comprende además PVA, y donde menos de 2 % del PVA total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas; donde el PVA es 13K a 31K. En algunas realizaciones, la composición está liofilizada o congelada. En algunas realizaciones, la composición es una suspensión acuosa resuspendida a partir de una composición liofilizada o congelada. En algunas realizaciones, la composición es una suspensión acuosa. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es uno de los componentes estructurales de las partículas. En algunas realizaciones, las partículas comprenden PLA o PLGA. Según la invención, la composición comprende además sucrosa, tal como sucrosa en una concentración de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, el peso molecular del PEG es al menos aproximadamente cualquiera de 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa u 8 kDa. En algunas realizaciones, la relación en peso de PEG a las partículas es al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 70 %.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas (tal como partículas que tienen un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde la composición comprende además PVA, y donde menos de aproximadamente 2 % del PVA total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas, donde la concentración de PVA en la composición de partículas está entre aproximadamente 0,05 % y aproximadamente 1 %, lo que incluye, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0,3 %. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas (tal como partículas que tienen un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas

- están revestidas con PEG, donde la composición comprende además PVA, y donde menos de aproximadamente 2 % del PVA total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas, donde el PVA es 13K o 31K. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas (tal como partículas que tienen un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las
- 5 partículas están revestidas con PEG, donde la composición comprende además PVA, y donde menos de 2 % del PVA total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas, donde el PVA está al menos aproximadamente 50 % hidrolizado, lo que incluye, por ejemplo, al menos aproximadamente 75 % hidrolizado, donde el PVA es 13K a 31K. En algunas realizaciones, la composición es una suspensión acuosa. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas
- 10 realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es uno de los componentes estructurales de las partículas. En algunas realizaciones, las partículas comprenden PLA o PLGA. En todas las realizaciones, la composición comprende además sucrosa, tal
- 15 como sucrosa en una concentración de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, el peso molecular del PEG es al menos aproximadamente cualquiera de 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa u 8 kDa. En algunas realizaciones, la relación en peso de PEG a las partículas es al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 70 %.
- 20 En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas (tal como partículas que tienen un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde la composición comprende además PVA, y donde menos de 2 % del PVA total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas, donde la concentración de PVA en la composición de partículas está entre aproximadamente 0,05 % y aproximadamente 1 %, lo que incluye,
- 25 por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0,3 %; donde el PVA es 13K o 31K. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas (tal como partículas que tienen un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas revestidas con PEG, donde la composición comprende además PVA, y donde menos de 2 % del PVA total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas, donde el PVA está al menos aproximadamente 50
- 30 % hidrolizado, lo que incluye, por ejemplo, al menos aproximadamente 75 % hidrolizado, donde el PVA es 13K a 31K. En algunas realizaciones, la composición es una suspensión acuosa. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas.
- 35 En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es uno de los componentes estructurales de las partículas. En algunas realizaciones, las partículas comprenden PLA o PLGA. En todas las realizaciones, la composición comprende además sucrosa, tal como sucrosa en una concentración de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, el peso molecular del PEG es al menos aproximadamente cualquiera de 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa u
- 40 8 kDa. En algunas realizaciones, la relación en peso de PEG a las partículas es al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 70 %.
- En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas (tal como partículas que tienen un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un
- 45 fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde la composición comprende además PVA, y donde menos de 2 % del PVA total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas, donde la concentración de PVA en la composición de partículas está entre aproximadamente 0,05 % y aproximadamente 1 %, lo que incluye, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0,3 %; donde el PVA está al menos aproximadamente 50 % hidrolizado, lo que incluye, por ejemplo, al menos aproximadamente 75 % hidrolizado, donde el PVA es 13K a
- 50 31K. En algunas realizaciones, la composición es una suspensión acuosa. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga.
- 55 En algunas realizaciones, el PEG es uno de los componentes estructurales de las partículas. En algunas realizaciones, las partículas comprenden PLA o PLGA. En todas las realizaciones, la composición comprende además sucrosa, tal como sucrosa en una concentración de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, el peso molecular del PEG es al menos aproximadamente cualquiera de 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa u 8 kDa. En algunas realizaciones, la relación en peso de PEG a las partículas es al menos aproximadamente 20 %, 30
- 60 %, 40 %, 50 %, 60 % o 70 %.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas (tal como

partículas que tienen un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde la composición comprende además PVA, y donde menos de 2 % del PVA total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas, donde el PVA es 13K o 31K; y donde el PVA está al menos aproximadamente 50 % hidrolizado, lo que incluye, por ejemplo, al menos 5 aproximadamente 75 % hidrolizado. En algunas realizaciones, la composición es una suspensión acuosa. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante 10 interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es uno de los componentes estructurales de las partículas. En algunas realizaciones, las partículas comprenden PLA o PLGA. La composición comprende además sucrosa, tal como sucrosa en una concentración de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, el peso molecular del PEG es al menos aproximadamente cualquiera de 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa u 8 kDa. En algunas realizaciones, la relación en peso de PEG a las partículas es al menos aproximadamente 20 %, 30 15 %, 40 %, 50 %, 60 % o 70 %.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas (tal como partículas que tienen un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente 200 nm) que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con PEG, donde la composición comprende además PVA y sucrosa, 20 y donde menos de 2 % del PVA total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas, donde la concentración de PVA en la composición de partículas está entre aproximadamente 0,05 % y aproximadamente 1 %, lo que incluye, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0,3 %; donde el PVA es 13K o 31K; y donde el PVA está al menos aproximadamente 50 % hidrolizado, lo que incluye, por ejemplo, al menos aproximadamente 75 % hidrolizado. En algunas realizaciones, la composición es una suspensión acuosa. En algunas 25 realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones, el PEG se fija covalentemente a la superficie de las partículas. En algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es uno de los componentes estructurales de 30 las partículas. En algunas realizaciones, el peso molecular del PEG es al menos aproximadamente cualquiera de 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa u 8 kDa. En algunas realizaciones, la relación en peso de PEG a las partículas es al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 70 %.

En algunas realizaciones según una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, la 35 relación en peso del PVA a las partículas en la composición es menor de aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones según una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % (p/v). En algunas realizaciones, las partículas comprenden PLA o PLGA. En todas las realizaciones, la composición comprende además una sucrosa, tal como sucrosa en una concentración de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 40 %.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está contenida en un vial, tal como un vial sellado.

La cantidad de PVA asociada con las partículas se puede determinar llevando a cabo métodos conocidos en la técnica 45 (véase, p. ej., Wendorf y col., J. Pharma. Sci., 95, 12, (2006)). Por ejemplo, las partículas se pueden separar del resto de la composición suspendiéndolas en una fase disolvente adecuada, centrifugando la suspensión y separando el sobrenadante. Las partículas que contienen PVA y el sobrenadante se hidrolizan en NaOH 2 N y se hacen reaccionar con ácido bórico en presencia de solución de yodo. La reacción del PVA con yodo y ácido bórico da como resultado un complejo verdoso cuya absorción se mide y se calcula la concentración de PVA. 50

En algunas realizaciones, la composición se formula para que tenga un intervalo de pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, lo que incluye, por ejemplo, intervalos 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, lo que 55 incluye, por ejemplo, no menos de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 8). La composición también se puede hacer que sea isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Como se emplea en el presente documento, una composición acuosa es una composición que incluye, por ejemplo, 60 un medio que es 50 % o más agua, en peso, basado en el peso del medio. Algunas composiciones acuosas son 75 % o más, o 90 % o más, agua en peso, basado en el peso del medio. Otros ingredientes distintos del agua se pueden disolver en el medio acuoso, dispersar en el medio acuoso, o cualquier combinación de los mismos.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir otros agentes, excipientes, o estabilizantes para mejorar las propiedades de la composición. Por ejemplo, para aumentar la estabilidad aumentando el potencial zeta negativo de las partículas, se pueden añadir ciertos componentes cargados negativamente. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, pero no se limitan a, sales biliares, ácidos biliares, ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico y otros; fosfolípidos que incluyen fosfolípidos a base de lecitina (yema del huevo) que incluyen las fosfatidilcolinas siguientes: palmitoileoilfosfatidilcolina, palmitoillinoleoilfosfatidilcolina, estearoillinoleoilfosfatidilcolina, estearoileoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidoilfosfatidilcolina 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 similares.

15 PVA

Como se describe en el presente documento, PVA se refiere a alcohol polivinílico, lo que incluye alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado y mezclas que contienen el mismo. El término PVA usado en el presente documento también incluye PVA contenido en un copolímero, tal como polímero de PVA-PVP o polímero de PVA-PEG, siempre que el componente de PVA en el copolímero sea más de aproximadamente 50 % (p/p). En algunas realizaciones, el PVA puede incluir copolímeros de PVA con metacrilato de metilo y/o alquenos. La cantidad del copolímero se añade controlada de tal manera que se puede obtener una relación deseada de PVA en la composición.

La concentración en peso del PVA en la composición acuosa de partículas en algunas realizaciones es al menos aproximadamente cualquiera de 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %. En algunas realizaciones, la concentración en peso del PVA en la composición acuosa de partículas es cualquiera de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 0,9 % a aproximadamente 1,0 %. En algunas realizaciones, la concentración en peso del PVA en la composición acuosa de partículas es aproximadamente cualquiera de 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %. En algunas realizaciones, la concentración en peso del PVA en la composición acuosa de partículas es como máximo aproximadamente cualquiera de 1,0 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,05 %.

El peso molecular del PVA en algunas realizaciones puede ser al menos 13 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 31 kDa. En algunas realizaciones, el peso molecular del PVA es aproximadamente cualquiera de 13 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 31 kDa. En algunas realizaciones, el peso molecular del PVA no es más de cualquiera de 31 kDa, 25 kDa, 20 kDa, 15 kDa, 13 kDa.

En algunas realizaciones, el PVA está hidrolizado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el PVA está al menos aproximadamente 50 % hidrolizado. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de PVA hidrolizado es al menos aproximadamente cualquiera de 1,0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 99 %. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de PVA hidrolizado es cualquiera de aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 90 % a aproximadamente 99 %. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de PVA hidrolizado es aproximadamente cualquiera de 1,0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 %. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de PVA hidrolizado es como máximo aproximadamente cualquiera de 99 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 1,0 %.

La relación en peso del PVA a las partículas en la composición en algunas realizaciones es menor de aproximadamente 0,2:1, lo que incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,05:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,1:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,15:1, aproximadamente 0,15:1 a aproximadamente 0,2:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición no es mayor de aproximadamente cualquiera de 0,01:1, 0,05:1, 0,1:1, 0,15:1, 0,2:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del PVA a las partículas en la composición resultante no es menor de aproximadamente cualquiera de 0,2:1, 0,15:1, 0,1:1, 0,05:1, 0,01:1.

En algunas realizaciones, cuando la composición es una composición acuosa, la concentración en peso del PVA en la composición está entre aproximadamente 0,05 % y aproximadamente 1 %, el peso molecular del PVA es aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 150 kDa, y el porcentaje en peso de PVA hidrolizado está entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 99 %.

5

En algunas realizaciones, cuando la composición es una composición acuosa, la concentración en peso del PVA está entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0,3 %, el peso molecular del PVA es aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 150 kDa, y el porcentaje en peso de PVA hidrolizado está entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 99 %.

10

En algunas realizaciones, cuando la composición es una composición acuosa, la concentración en peso del PVA está entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0,3 %, el peso molecular del PVA es 13 kDa a 31 kDa, y el porcentaje en peso de PVA hidrolizado está entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 99 %.

15 En algunas realizaciones, cuando la composición es una composición acuosa, la concentración en peso del PVA está entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0,3 %, el peso molecular del PVA es 13 kDa a 31 kDa, y el porcentaje en peso de PVA hidrolizado está entre aproximadamente 75% y aproximadamente 85%.

Partículas que contienen PEG

20

En algunas realizaciones, las partículas tienen un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente 1 micra. En algunas realizaciones, las partículas tienen un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente cualquiera de 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm. En algunas realizaciones, las partículas tienen un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, la partícula

25 tiene un tamaño promedio de partícula no mayor de aproximadamente 150 nm, 100 nm, 90 nm u 80 nm. El tamaño promedio de partícula se puede determinar mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el tamaño promedio de partícula se refiere al promedio Z de una población de partículas determinado mediante un método rutinario tal como dispersión dinámica de la luz.

30 En algunas realizaciones, las partículas tienen un tamaño de partícula no mayor de aproximadamente 1 micra. En algunas realizaciones, las partículas tienen un tamaño de partícula no mayor de aproximadamente cualquiera de 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm. En algunas realizaciones, las partículas tienen un tamaño de partícula no mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, la partícula tiene un tamaño de partícula no mayor de aproximadamente 150 nm, 100 nm, 90 nm u 80 nm.

35

Las partículas descritas en el presente documento en algunas realizaciones tienen un tamaño promedio no mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, el tamaño promedio de las partículas en la composición de partículas es al menos aproximadamente cualquiera de 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 100 nm, 50 nm. En algunas realizaciones, el tamaño promedio de las partículas en la composición

40 de partículas es cualquiera de aproximadamente 1000 nm a aproximadamente 900 nm, aproximadamente 900 nm a aproximadamente 800 nm, aproximadamente 800 nm a aproximadamente 700 nm, aproximadamente 700 nm a aproximadamente 600 nm, aproximadamente 600 nm a aproximadamente 500 nm, aproximadamente 500 nm a aproximadamente 400 nm, aproximadamente 400 nm a aproximadamente 300 nm, aproximadamente 300 nm a aproximadamente 200 nm, aproximadamente 200 nm a aproximadamente 100 nm, aproximadamente 100 nm a

45 aproximadamente 50 nm. En algunas realizaciones, el tamaño promedio de las partículas en la composición de partículas no es más de aproximadamente cualquiera de 50 nm, 100 nm, 200 nm, 300 nm, 400 nm, 500 nm, 600 nm, 700 nm, 800 nm, 900 nm, 1000 nm. En algunas realizaciones, el tamaño promedio de las partículas no cambia más de cualquiera de aproximadamente 0 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 % tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación. En algunas realizaciones, el tamaño promedio de las partículas cambia

50 cualquiera de aproximadamente 0 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 1% a aproximadamente 2 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 3 % a aproximadamente 4 %, aproximadamente 4 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 6 %, aproximadamente 6 % a aproximadamente 7 %, aproximadamente 7 % a aproximadamente 8 %, aproximadamente 8 % a aproximadamente 9 %, aproximadamente 9 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 11 % , de

55 aproximadamente 11 % a aproximadamente 12 %, de aproximadamente 12 % a aproximadamente 13 %, de aproximadamente 13 % a aproximadamente 14 %, o de aproximadamente 14 % a aproximadamente 15 % tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación.

La concentración (p/v) de las partículas en la composición acuosa en algunas realizaciones puede ser al menos

60 aproximadamente cualquiera de 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa es cualquiera de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 %,

aproximadamente 15 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 25 %. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa es aproximadamente cualquiera de 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %. En algunas realizaciones, la concentración de las partículas en la composición acuosa es como máximo aproximadamente cualquiera de 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 1 %.

5 Las partículas descritas en el presente documento comprenden PEG. El término "PEG", como se emplea en el presente documento significa cualquiera de varios polímeros de condensación de etilenglicol. El PEG también se conoce como polioxietileno, óxido de polietileno, poliglicol y poliéter glicol. Los grupos terminales de PEG se pueden derivatizar de una variedad de formas para incluir grupos no reactivos o reactivos, por ejemplo, para fijar un resto dirigido (tal como un anticuerpo o fragmentos de anticuerpo). En algunas realizaciones, por ejemplo, el PEG puede ser cualquier polímero hidrófilo soluble en agua que contiene grupos éter conectados mediante 2 o 3 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el PEG puede incluir polietilenglicol ramificado, polietilenglicol no ramificado y una mezcla de polietilenglicoles ramificados y no ramificados. En algunas realizaciones, el PEG puede incluir polipropilenglicoles, y también copolímeros de bloques o aleatorios que incluyen los dos tipos de unidades. El término también incluye derivados de los grupos hidroxilo terminales, que se pueden modificar (1 o ambos extremos) para introducir grupos alcoxi, acrilato, metacrilato, alquilo, amino, fosfato, isotiocianato, sulfhidrilo, mercapto y/o sulfato. En algunas realizaciones, el PEG puede tener sustituyentes en los grupos alquilenos. En algunas realizaciones de la invención, el polietilenglicol no tiene grupos hidroxilo o grupos alquilenos sustituidos.

20 Según la invención, las partículas están revestidas con PEG. En algunas realizaciones, el PEG se fija covalentemente a la superficie de la partícula. Alternativamente, en algunas realizaciones, el PEG se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga. En algunas realizaciones, el PEG es uno de los componentes estructurales de las partículas. Por ejemplo, el PEG puede ser parte de un copolímero que forma el núcleo de componente estructural de las partículas.

25 En algunas realizaciones, el peso molecular del PEG es al menos aproximadamente cualquiera de 400 Da, 1 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa. En algunas realizaciones, el peso molecular del PEG es cualquiera de aproximadamente 400 Da a aproximadamente 1 kDa, aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 5 kDa, aproximadamente 5 kDa a aproximadamente 10 kDa, aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 15 kDa, 30 aproximadamente 15 kDa a aproximadamente 20 kDa, aproximadamente 20 kDa a aproximadamente 25 kDa, aproximadamente 25 kDa a aproximadamente 30 kDa, aproximadamente 30 kDa a aproximadamente 35 kDa. En algunas realizaciones, el peso molecular del PEG es aproximadamente cualquiera de 400 Da, 1 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa. En algunas realizaciones, el peso molecular del PEG no es más de aproximadamente cualquiera de 35 kDa, 30 kDa, 25 kDa, 20 kDa, 15 kDa, 10 kDa, 5 kDa, 1 kDa, 400 Da.

35 En algunas realizaciones, la relación en peso de PEG a las partículas es al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 70 %.

En algunas realizaciones, se pueden usar los derivados de polietilenglicol siguientes:

40 Esteres de polioxietileno: éster monosuccinimidilsuccinato de PEG monometiléter; monocarboximetiléter PEGmonometiléter; adipato de PEG; diestearato de PEG; monoestearato de PEG; hidroxiestearato de PEG; dilaurato de PEG; dioleato de PEG, monooleato de PEG, monoricinoleato de PEG; ésteres de aceite de coco de PEG.

45 Alquiléteres de polioxietileno: monometiléter de PEG o metoxiPEG (mPEG); dimetiléter de PEG.

Otros: poli(tereftalato de etilenglicol); derivados del polioxietileno y ésteres y ácidos grasos de sorbitano; copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; copolímeros de óxido de etileno con acrilamida.

50 Derivados del PEG: O, O'-bis-(2-aminoetil)polietilenglicol (DAE-PEG 2000); O, O'-bis-(2-aminopropil)polipropilenglicol-polietilenglicol-polipropilenglicol.

En algunas realizaciones de la invención, el polietilenglicol usado tiene grupos funcionales terminales diferentes del grupo hidroxilo, tales como grupos amino, fenol, aldehído, isotiocianato, grupos -SH, etc. Estos grupos, por ejemplo, pueden estar a su vez sustituidos y tener grupos funcionales. Por lo tanto, en una realización, el polietilenglicol usado en la fabricación de partículas revestidas con PEG es O, O'-bis-(2-aminoetil)polietilenglicol 2000 (DAE-PEG 2000). En este caso, se cree que la estructura de la partícula revestida con PEG no es la estructura de tipo "cepillo" porque las cadenas se unirían en los dos extremos, lo que da lugar a una forma de tipo "bucle". Los derivados del polietilenglicol pueden ser ramificados, no ramificados o una mezcla de los mismos.

60 Las estructuras químicas de algunos de los polialquilenglicoles que corresponden a los grupos mencionados anteriormente con diferentes tipos de grupos funcionales se proporcionan ilustrativamente a continuación:

- a) $H(OCH_2CH_2)_nOH$
- b) $H_3C(OCH_2CH_2)_nOH$
- 5 c) $H_2N(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2NH_2$
- d) $H_2NCHCH_3CH_2(OCHCH_3CH_2)(OCH_2CH_2)_n(OCH_2CHCH_3)NH_2$
- 10 Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a:
- a) polietilenglicol 400, 1000 o 2000 (PEG 400, PEG 1000 o PEG 2000);
- b) éter metílico de polietilenglicol 2000 (mPEG 2000);
- 15 c) O, O'-bis-(2-aminoetil)polietilenglicol 2000 (DAE-PEG 2000);
- d) O, O'-bis-(2-aminopropil)polipropilenglicolpolietilenglicol-polipropilenglicol (DAP-PEG 2000);
- 20 En algunas realizaciones, la partícula tiene un núcleo sólido que contiene un fármaco y restos poli(alquilenglicol) sobre la superficie. En algunas realizaciones, el grupo terminal hidroxilo del poli(alquilenglicol) se puede usar para fijar covalentemente moléculas biológicamente activas, o moléculas que afectan a la carga, lipofilia o hidrofilia de la partícula, sobre la superficie de la partícula.
- 25 En algunas realizaciones, se proporciona una partícula que incluye un fármaco y un copolímero dibloque, tribloque o multibloque de poli(alquilenglicol) con poli(ácido láctico-co-glicólico) o ácido poliláctico. En otra realización, se proporciona una partícula que incluye un fármaco y un copolímero de poli(alquilenglicol) con un polianhídrido, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres distintos del homopolímero del ácido láctico, polisiloxanos, policaprolactona o copolímeros preparados a partir de los monómeros de estos polímeros, donde el copolímero puede ser de estructura
- 30 dibloque, tribloque o multibloque. Alternativamente, la partícula puede incluir un fármaco y un copolímero de la forma poli(alquilenglicol)-[poli(ácido láctico-co-glicólico) o poli(ácido láctico)]-poli(alquilenglicol). En otra realización más, la partícula incluye un fármaco y un copolímero de un poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico), con dos o más restos de poli(alquilenglicol). Alternativamente, la partícula puede incluir un fármaco y un copolímero de un poli(ácido láctico-co-glicólico), poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico) con poli(alquilenglicol), donde el copolímero se mezcla con poli(ácido
- 35 láctico-co-glicólico). En otra realización, el poli(alquilenglicol) se puede unir a un compuesto que afecta a la carga o lipofilia o hidrofilia de la partícula.
- En algunas realizaciones, la partícula es biodegradable. En algunas realizaciones, las partículas son biocompatibles. En algunas realizaciones, la invención se refiere a partículas que contienen PEG formadas a partir de un polímero
- 40 biodegradable. Se pueden usar polímeros biodegradables conocidos en el estado de la técnica que dan lugar a la formación de partículas. Estos polímeros incluyen, entre otros, polihidroxiácidos tales como ácido poliláctico y poliglicólico y copolímeros de los mismos (por ejemplo, PLGA), polianhídridos, poliésteres y polisacáridos, por ejemplo, quitosano. El término "biodegradable" en esta descripción se refiere a polímeros que se disuelven o degradan en un período de tiempo que es aceptable para la aplicación deseada, en este caso, la terapia in vivo, una vez que se
- 45 exponen a una solución fisiológica de pH 6-9 y una temperatura comprendida entre 25 °C y 40 °C.
- Los métodos para fabricar partículas de fármacos que contienen PEG se conocen en la técnica. Véase, p. ej., Vauthier y col., Pharmaceutical Research, "Methods for the preparation and manufacture of polymeric particles," vol. 26, n.º 5, 2009; De Jaeghere y col., Pharmaceutical Research, "Formulation and lyophilization of poly(lactic acid-co-ethylene oxide) particles: influence on physical stability and in vitro cell uptake", vol. 16, n.º 6, 1999. A modo de ejemplo, el fármaco se mezcla con polímeros que contienen PEG, tales como PEG-PLGA, en una emulsión de agua/aceite. Esta mezcla se somete a continuación a homogeneización, por ejemplo, usando un homogeneizador de alta presión. El disolvente orgánico se puede retirar a continuación mediante evaporación, secado por atomización o dilución.
- 55 Para llevar a cabo los métodos descritos en el presente documento, se puede añadir PVA a la composición acuosa antes de la liofilización o congelación. En algunas realizaciones, se puede mezclar sucrosa y PVA con la composición de partículas antes de la liofilización o congelación.
- Los métodos para fabricar partículas que contienen PEG pueden comprender además una etapa de esterilización.
- 60 Los métodos de esterilización tales como la filtración estéril y la irradiación gamma se conocen en la técnica. El PVA se puede añadir indistintamente antes o después de la etapa de esterilización. En algunas realizaciones, una o más etapas descritas en los métodos para fabricar partículas que contienen PEG se llevan a cabo en condiciones asépticas.

El PVA se puede añadir antes, durante o después del procedimiento aséptico.

Fármacos

5 Los fármacos descritos en el presente documento incluyen fármacos solubles en agua y fármacos poco solubles en agua que pueden ser, por ejemplo, fármacos con solubilidad en agua menor de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 20-25 °C, lo que incluye, por ejemplo, fármacos con solubilidad menor de aproximadamente cualquiera de 5, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02 o 0,01 mg/ml. Los fármacos descritos en el presente documento pueden ser, por ejemplo, agentes anticancerígenos o antineoplásicos, agentes antimicrotúbulos, agentes inmunosupresores, 10 anestésicos, hormonas, agentes para uso en trastornos cardiovasculares, antiarrítmicos, antibióticos, antifúngicos, antihipertensivos, 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 antimaníacos, agentes antiartríticos, agentes antigota, anticoagulantes, agentes trombolíticos, 15 agentes antifibrinolíticos, agentes hemorreológicos, agentes antiplaquetarios, anticonvulsivos, agentes antiparkinson, antihistamínicos/antiprurícticos, agentes útiles para la regulación del calcio, agentes antivirales, antimicrobianos, antiinfecciosos, broncodilatadores, hormonas, agentes hipoglucémicos, agentes hipolipidémicos, agentes antiúlceras/antirreflujo, antinauseosos/antieméticos y vitaminas solubles en aceite-25 (p. ej., vitaminas A, D, E, K y similares). En algunas realizaciones, el fármaco es uno cualquiera de una proteína, ADN, ARN (incluso siRNA) y 20 similares.

En algunas realizaciones, el fármaco es un agente antineoplásico. En algunas realizaciones, el fármaco es un agente quimioterapéutico. Los medicamentos adecuados incluyen, pero no se limitan a, taxanos (tales como paclitaxel, docetaxel, ortataxel y otros taxanos), romidepsina, epotilonas, camptotecinas, colchicinas, geladanamicinas, 25 amiodarona, hormonas tiroideas, anfotericina, corticosteroides, propofol, melatonina, ciclosporina, rapamicina (sirolimus) y derivados, tacrolimus, ácidos micofenólicos, ifosfamida, vinorelbina, vancomicina, gemcitabina, SU5416, tiotepa, bleomicina, agentes de radiocontraste para diagnóstico y derivados de los mismos. Otros agentes farmacéuticos poco solubles en agua que son útiles en las composiciones inventivas se describen en, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.º 5,916,596, 6,096,331, 6,749,868 y 6,537,539. Los ejemplos adicionales de fármacos 30 incluyen los compuestos que son poco solubles en agua y que se enumeran en el documento "Therapeutic Category and Biological Activity Index" of The Merck Index (12ª edición, 1996).

En algunas realizaciones, el fármaco es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona del grupo que consiste en) paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otro taxano o análogo de taxano, 17-alilamino geldanamicina (17-AAG), 35 geldanamicina 18-derivatizada, camptotecina, propofol, amiodarona, ciclosporina, epotilona, radicol, combretastatina, rapamicina, anfotericina, 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 algunas realizaciones, el fármaco es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona del grupo que consiste en) paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otros taxanos, 40 geldanamicina, 17-alilamino geldanamicina, tiocolchicina y sus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicol y combretastatina. En algunas realizaciones, el fármaco es rapamicina. En algunas realizaciones, el fármaco es 17-AAG. En algunas realizaciones, el fármaco es un dímero de tiocolchicina (tal como IDN5404).

En algunas realizaciones, el fármaco es un taxano o derivado del mismo, lo que incluye, pero no se limita a, paclitaxel, 45 docetaxel e IDN5109 (ortataxel), o un derivado de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende un taxano no cristalino y/o amorfo (tal como paclitaxel o un derivado del mismo). En algunas realizaciones, la composición se prepara usando un taxano anhidro (tal como docetaxel anhidro o un derivado del mismo). El docetaxel anhidro ha demostrado producir una formulación más estable que la que se puede fabricar con un docetaxel hidratado tal como docetaxel trihidratado o hemihidratado. 50

Azúcar

Según la invención, se añade sucrosa a la composición de partículas. Los azúcares ejemplares adicionales incluyen, por ejemplo, maltosa, trehalosa, xilitol, glucosa, fructosa, lactosa, manitol y dextrina. 55

En algunas realizaciones, la concentración en peso de azúcar (sucrosa), en la composición acuosa, es al menos aproximadamente cualquiera de 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 % (p/v). En algunas realizaciones, la concentración en peso de azúcar (sucrosa), en la composición acuosa, es cualquiera de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 %, 60 aproximadamente 15 % a aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, la concentración en peso de azúcar (sucrosa), en la composición acuosa, es aproximadamente cualquiera de 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 % (p/v). En algunas realizaciones, la concentración en peso de azúcar (sucrosa), en la composición acuosa, es como máximo

aproximadamente cualquiera de 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 1 %.

En algunas realizaciones, la sucrosa está en una cantidad que es eficaz para aumentar la estabilidad química del fármaco en la composición. En algunas realizaciones, la sucrosa está en una cantidad que es eficaz para mejorar la filtrabilidad de la composición. En algunas realizaciones, la sucrosa está en una cantidad eficaz para reducir la formación de espuma durante la reconstitución de la composición seca (tal como liofilizada o congelada). Estas mejoras son en comparación con composiciones sin sucrosa.

En algunas realizaciones, la concentración en peso de azúcar (sucrosa), en la composición acuosa, está entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, la concentración en peso de sucrosa, en la composición acuosa, es al menos aproximadamente cualquiera de 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %. En algunas realizaciones, la concentración en peso de azúcar (sucrosa), en la composición acuosa, es cualquiera de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 15 % a aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, la concentración en peso de azúcar (sucrosa), en la composición acuosa, es aproximadamente cualquiera de 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 % (p/v). En algunas realizaciones, la concentración en peso de azúcar (sucrosa), en la composición acuosa, es como máximo aproximadamente cualquiera de 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 1 %.

En algunas realizaciones, se pueden añadir excipientes estabilizantes adicionales a la composición acuosa previamente liofilizada o congelada que incluyen aminoácidos tales como glutamato monosódico o histidina; metilaminas tales como betaína; sal liotrópica tal como sulfato de magnesio; polioles tales como alcoholes trihidricos o de azúcares superiores, p. ej., glicerina, eritritol, glicerol, arabitol y sorbitol; propilenglicol; Pluronic; y combinaciones de los mismos. Los excipientes se añaden a la formulación previamente liofilizada o congelada en cantidades adecuadas de tal manera que la estabilidad física y química y la integridad de las partículas se retienen tras la liofilización o congelación. En algunas realizaciones, aparte de PVA y azúcar, no se añaden otros excipientes estabilizantes.

Método para usar la composición farmacéutica

También se proporcionan en el presente documento métodos para usar las composiciones de la presente invención. En algunas realizaciones, se proporciona la composición farmacéutica para uso en un método para tratar una enfermedad o afección que es sensible a un fármaco que comprende administrar la composición como se reivindica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona la composición farmacéutica para uso en un método para tratar el cáncer en un individuo (tal como humano) que comprende administrar al sujeto la composición como se reivindica. El término "cantidad eficaz" usado en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto o una composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad especificados tal como para mejorar, paliar, disminuir y/o retardar uno o más de sus síntomas. En referencia a los cánceres u otra proliferación celular no deseada, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para hacer que un tumor se reduzca y/o para disminuir la velocidad de crecimiento del tumor (tal como suprimir el crecimiento tumoral). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retardar el desarrollo. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir la aparición y/o recurrencia. Un cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones.

Los cánceres que se van a tratar mediante las composiciones descritas en el presente documento (tales como una composición que comprende un agente antineoplásico tal como un taxano, rapamicina o 17-AAG) incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar mediante las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón (que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso del pulmón), cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago (que incluye cáncer gastrointestinal), cáncer pancreático, cáncer de vejiga, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, melanoma, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, 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 tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, linfoma de células B (que incluye linfoma no de Hodgkin (LNH) de grado bajo/folicular, LNH linfocítico pequeño (LP), LNH de grado intermedio/folicular, LNH difuso de grado intermedio, LNH inmunoblástico de grado alto, LNH linfoblástico de grado alto, LNH de células pequeñas no escindidas de grado alto, LNH con afectación masiva, linfoma de células del manto, linfoma relacionado con el SIDA, y macroglobulinemia de Waldenstrom), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), mieloma, leucemia de células pilosas, leucemia mieloblástica crónica, y trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT), así como la proliferación vascular anómala asociada a facomatosis, edema (tal como el asociado a tumores cerebrales), y síndrome de Meigs.

- En algunas realizaciones, se proporciona la composición farmacéutica para uso en un método para tratar cáncer metastásico (es decir, cáncer que ha metastatizado a partir del tumor primario). En algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir la proliferación celular y/o migración celular. En algunas realizaciones, se proporciona la composición farmacéutica para uso en un método para tratar la hiperplasia. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar el cáncer en fase(s) avanzada(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), lo que incluye, por ejemplo, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama en fase IV, cáncer de mama avanzado localmente y cáncer de mama metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón, lo que incluye, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP, tal como CPCNP avanzado), cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP, tal como CPCP 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 (lo que incluye 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 (LNH), cáncer de células renales, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer pancreático, sarcoma de tejidos blandos, 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.
- 20 Un individuo adecuado para recibir la composición descrita en el presente documento depende de la naturaleza del fármaco, así como de la enfermedad/afección/trastorno que se va a tratar y/o prevenir. Por consiguiente, el término individuo incluye cualquiera de vertebrados, mamíferos y humanos. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero, lo que incluye, pero no se limita a, un humano, bovino, equino, felino, canino, roedor o primate. En algunas realizaciones, el individuo es un humano.
- 25 Las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar solas o en combinación con otros agentes farmacéuticos, lo que incluye agentes farmacéuticos poco solubles en agua. Por ejemplo, cuando la composición contiene un taxano (tal como paclitaxel), se puede coadministrar con uno o más agentes quimioterapéuticos distintos que incluyen, pero no se limitan a, carboplatino, Navelbine® (vinorelbina), antraciclina (Doxil), lapatinib (GW57016), Herceptin, gemcitabina (Gemzar®), capecitabina (Xeloda®), alimta, cisplatino, 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida, Avastin, Velcade®, etc. En algunas realizaciones, la composición de taxano se coadministra con un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en antimetabolitos (lo que incluye análogos de nucleósidos), agentes a base de platino, agentes alquilantes, inhibidores de la tirosina quinasa, antibióticos de antraciclina, alcaloides de la vinca, inhibidores del proteasoma, macrólidos e inhibidores de la topoisomerasa. Estos otros agentes farmacéuticos pueden estar presentes en la misma composición que el fármaco (tal como taxano), o en una composición individual que se administra simultánea o secuencialmente con la composición que contiene fármaco (tal como taxano). Los métodos de terapia combinada que usan formulaciones de partículas de taxano con otros agentes (o métodos terapéuticos) se han descrito, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional n.º PCT/US06/006167, PCT/US09/067766, PCT/US10/027159 y PCT/US11/037450.
- 30 La dosis de la composición inventiva administrada a un individuo (tal como humano) variará con la composición particular, el método de administración y la enfermedad particular que se está tratando. La dosis debe ser suficiente para generar 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 intervalo de 100-400 mg/m² cuando se administra en un plan de 3 semanas, o 50-250 mg/m² cuando se administra en un plan semanal. Además, si se administra en un régimen metronómico (p. ej., diariamente o varias veces a la semana), la dosificación puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 mg/m², por ejemplo, uno cualquiera de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/m², aproximadamente 10 a aproximadamente 25mg/m², aproximadamente 25 a aproximadamente 40 mg/m², aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mg/m², aproximadamente 50 a aproximadamente 60 mg/m², aproximadamente 60 a aproximadamente 65 mg/m², aproximadamente 65 a aproximadamente 70 mg/m², aproximadamente 70 a aproximadamente 75 mg/m².
- 35 Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden administrar a un individuo (tal como humano) por medio de diversas vías, que incluyen, por ejemplo, la intravenosa, intraarterial, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosal y transdérmica. Por ejemplo, la composición inventiva se puede administrar mediante inhalación para tratar afecciones del tracto respiratorio. La composición se puede usar para tratar afecciones respiratorias tales como fibrosis pulmonar, bronqueolitis obliterante, cáncer de pulmón, carcinoma broncoalveolar y similares.
- 40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de partículas revestidas con PEG que comprenden fármacos que comprende además PVA, donde menos de 2 % del PVA total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas y donde la composición farmacéutica está contenida en un

- vial sellado. También se describen artículos de fabricación que comprenden las composiciones descritas en el presente documento en envases adecuados. Los envases adecuados para las composiciones descritas en el presente documento se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales (tales como viales sellados), recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles (p. ej., bolsas Mylar o de plástico selladas) y similares. Estos artículos de fabricación se pueden esterilizar y/o sellar adicionalmente. También se describen formas de dosificación unitaria que comprenden las composiciones descritas en el presente documento. Estas formas de dosificación unitaria se pueden almacenar en un envase adecuado en dosificaciones unitarias únicas o múltiples y también se pueden esterilizar o sellar adicionalmente.
- 10 En el presente documento también se describen kits que comprenden composiciones (o formas de dosificación unitaria y/o artículos de fabricación) descritas en el presente documento y pueden comprender además instrucciones sobre métodos para usar la composición, tales como usos descritos adicionalmente en el presente documento. El kit puede comprender el envase descrito anteriormente. El kit puede comprender el envase descrito anteriormente y un segundo envase que comprende un tampón. Los kits descritos en el presente documento pueden incluir además otros
- 15 materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, lo que incluye otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos con instrucciones para realizar cualquier método descrito en el presente documento.

También se describen en el presente documento kits que contienen dosificaciones suficientes del fármaco (tal como paclitaxel) como se desvela en el presente documento para proporcionar un tratamiento eficaz 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 incluyen múltiples dosis unitarias de los fármacos y las composiciones farmacéuticas e instrucciones de uso y se envasan en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospital y farmacias que ofrecen formulaciones magistrales.

25 Los siguientes son ejemplos de los métodos y las composiciones de la invención. Se debe entender que se pueden poner en práctica otras realizaciones diferentes, dada la descripción general proporcionada anteriormente.

EJEMPLOS

30 *Ejemplo 1*

Este ejemplo describe la investigación de excipientes para la reconstitución de partículas después de la congelación-descongelación o liofilización o congelación. Se preparó un lote de formulación de partículas usando un método de emulsión de agua/aceite (AG/AC). Brevemente, se preparó una solución de 6 ml de acetato de etilo/diclorometano que contenía 120 mg de PEG-PLGA (5K:33K), 78 mg de PLGA (L:G = 85:15) y 9 mg de paclitaxel. La mezcla orgánica se añadió a 30 ml de una fase acuosa. La mezcla se emulsionó y a continuación se sometió a homogeneización a alta presión. A continuación, se retiró el disolvente orgánico. Se prepararon tres lotes usando la misma composición de la formulación, se agruparon y se filtraron. La suspensión se lavó con agua fría y se concentró adicionalmente hasta un volumen final de 20 ml y se colocó en hielo.

Se preparó sucrosa al 50 % (500 mg/ml) en agua como solución madre. A esta solución madre, se añadieron diversas cantidades de PVA 75 % hidrolizado (Acros lote n.º AO1378570), PVP Povidone K-90 (Spectrum Labs) y PEG 6000 (Hampton Research) para producir una solución madre concentrada 5X. Se añadieron 1,33 ml de estas soluciones madre a 2 ml de la suspensión de partículas para producir las concentraciones finales de excipiente deseadas. Las composiciones de partículas se liofilizaron o congelaron. La **Tabla 1** proporciona los resultados de los experimentos de congelación-descongelación tras la adición de diversos excipientes.

Las suspensiones de partículas se analizaron usando un instrumento de dispersión dinámica de la luz (Zetasizer Nano ZS, Malvern Instruments). Las partículas que se produjeron tenían un diámetro Z_{prom} de 137 nm después de la filtración y antes de la liofilización o congelación.

Los resultados como se muestran en la **Tabla 1** indican que, incluso aunque la sucrosa y el PEG/sucrosa usados como excipientes previnieron la formación de agregados o precipitados en la suspensión de partículas, el tamaño de las partículas presentó un aumento después de un ciclo de congelación-descongelación. En comparación con eso, el uso de PVA/sucrosa como excipientes presentó una recuperación mejorada del tamaño de las partículas. El tamaño fue prácticamente idéntico al tamaño original de las partículas precongeladas. La recuperación fue mejor (136,3 nm en comparación con 174,1 nm) a concentraciones inferiores de PVA (0,5 % en comparación con 1 %). Esto indica que hay una concentración óptima de PVA que otorga buena estabilidad a la congelación-descongelación para las partículas.

Tabla 1: Resultados de los experimentos de congelación-descongelación para cribado de crioprotectores.

Excipientes usados	Diámetro Z_{prom} después de la congelación-descongelación	Observaciones*
Sucrosa al 20 %	203,5 nm	Sin inestabilidad/agregados
Sucrosa al 10 %	203,5 nm	Sin inestabilidad/agregados
PVA al 0,5 % + sucrosa al 10 %	136,3 nm	Algunos residuos
PVA al 1 % + sucrosa al 10 %	174,1 nm	Residuos
PVP al 0,5 % + sucrosa al 10 %	N/A	Precipita
PVP al 1 % + sucrosa al 10 %	N/A	Precipita
PEG al 3 % (6000) + sucrosa al 10 %	241,5	Sin inestabilidad/agregados

*: "Inestabilidad" se refiere a la presencia de un precipitado o la falta de homogeneidad física visible a simple vista. "Agregados" se refiere a partículas visibles u observables al microscopio. "Residuos" se refiere a agregados visibles grandes.

Ejemplo 2

Este ejemplo describe la investigación de diferentes grados de PVA como excipientes para la reconstitución de partículas después de la liofilización o congelación. Se preparó un lote de formulación de partículas usando un método de emulsión de agua/aceite (AG/AC). Brevemente, se preparó una solución de 30 ml de acetato de etilo/diclorometano que contenía 600 mg de PEG-PLGA (L:G = 50:50) (5K:33K), 390 mg de *d,l*/PLA (80K) y 45 mg de paclitaxel. La mezcla orgánica se añadió a 180 ml de una fase acuosa. La mezcla se emulsionó y a continuación se sometió a homogeneización a alta presión. A continuación, se retiraron los disolventes orgánicos. Se prepararon tres lotes usando la misma composición de la formulación, se agruparon y se filtraron. La suspensión se lavó con agua fría y se concentró adicionalmente hasta un volumen final de 43 ml y se colocó en hielo.

Se preparó sucrosa al 50 % en agua como solución madre 5X. Se prepararon soluciones madre con diversas cantidades de PVA 75 % hidrolizado (Acros lote n.º AO1378570) y PVA 15K (MP BioMedical) para producir una solución madre concentrada 5X de los dos PVA. Una solución madre de PVA al 5 % produjo una concentración final de PVA de 1 %, mientras que una solución madre de PVA al 1 % produjo una concentración final de PVA de 0,2 %. Se añadieron 0,66 ml de la solución madre de sucrosa y 0,66 ml de la solución madre de PVA cada una a 2 ml de la suspensión de partículas para producir las concentraciones finales de excipiente deseadas. Las partículas que se produjeron tenían un tamaño de 114,3 nm después de la filtración. La liofilización se realizó en un criodesecador a escala piloto Genesis 25 EL (SP Industries) usando el ciclo de criodesecación siguiente descrito en la **Tabla 2**.

Después de la liofilización, las partículas se reconstituyeron usando 3 ml de solución salina. Los resultados y las observaciones se presentan en la **Tabla 3**. Estos resultados indican que usar PVA en combinación con sucrosa mejora significativamente la reconstitución de las formulaciones de partículas. Con PVA 15K, hay una correlación entre la concentración de PVA y el tamaño final después de la reconstitución, como se observa para muestras liofilizadas o congeladas donde concentraciones inferiores de PVA dieron como resultado menor agregación. No se observó ningún cambio de tamaño sustancial cuando se añadió PVA.

Tabla 2: Descripción del ciclo de liofilización usado para investigar excipientes (H = retención, R = rampa)

Congelación					
Etapa	Temp (°C)	Tiempo (min)	R/H	Tiempo total de ciclo (min)	
1	25	10	H	10	
2	-48	70	R	80	
3	-48	240	H	320	
Secado primario					
Etapa	Temp (°C)	Tiempo (min)	R/H	Vac (mTorr)	Tiempo total de ciclo (min)
1	-48	30	H	50	350
2	-40	15	R	50	365
3	-40	1255	H	50	1620
4	-40	1255	H	50	2875
5	-40	1255	H	50	4130
6	-40	1255	H	50	5385
7	-40	1255	H	50	6640
Secado secundario					
Etapa	Temp (°C)	Tiempo (min)	R/H	Vac (mTorr)	Tiempo total de ciclo (min)
1	5	1255	R	50	7895
2	5	240	H	50	8135

Tabla 3: Selección de excipientes de PVA para lioprotección apropiada en diferentes concentraciones junto con sucrosa al 10 %.

Excipientes usados	Tamaño reconstituido	Observaciones*
Sucrosa al 10 %	143,9 nm	Agregados
PVA al 0,2 % (75 % hidrolizado) + sucrosa al 10 %	119,5 nm	Sin inestabilidad o agregados
PVA al 0,5% (75 % hidrolizado) + sucrosa al 10 %	118,2 nm	Sin inestabilidad o agregados
PVA al 1,0% (75 % hidrolizado) + sucrosa al 10 %	120,3 nm	Agregados mínimos
PVA al 0,2 % (15K) + sucrosa al 10 %	123,7 nm	Agregados mínimos
PVA al 0,5% (15K) + sucrosa al 10 %	128,1 nm	Sin inestabilidad o agregados
PVA al 1,0% (15K) + sucrosa al 10 %	136,2 nm	Sin inestabilidad o agregados

*: "Inestabilidad" se refiere a la presencia de un precipitado o la falta de homogeneidad física visible a simple vista. "Agregados" se refiere a partículas visibles u observables al microscopio. "Residuos" se refiere a agregados visibles grandes.

Ejemplo 3

10

Este ejemplo describe la investigación de grados de PVA de diversos pesos moleculares y sucrosa como excipientes para partículas durante la liofilización o congelación. Se preparó un lote de formulación de partículas usando un método de emulsión de agua/aceite. Brevemente, se preparó una solución de 75 ml de acetato de etilo/diclorometano que contenía 1,5 g de PEG-PLGA (L:G = 50:50) (5K:33K), 0,975 g de *d,l* PLA y 112 mg de paclitaxel. La mezcla orgánica se añadió a 375 ml de una fase acuosa. La mezcla se emulsionó y a continuación se sometió a homogeneización a alta presión. A continuación, se retiraron los disolventes orgánicos. La solución final de partículas se llevó hasta 250 ml usando agua. A continuación, se filtró la suspensión. La suspensión se lavó con agua fría y se concentró adicionalmente 4 veces y se colocó en hielo. Las partículas tenían un tamaño de 129,8 nm después de la filtración, como se mide mediante el Zetasizer Nano ZS. El PVA (85 % hidrolizado) de pesos moleculares 13 000, 31 000, 85 000 y 124 000 se obtuvo de Sigma Aldrich. Como se describe en la **Tabla 4**, se añadió PVA a las soluciones de partículas en diferentes concentraciones junto con sucrosa al 10 % (en peso).

15

20

Tabla 4: Preparación de muestras para realizar estudios de criodesecación usando PVA de diferentes pesos moleculares.

25

Etapa 1:	Preparar la solución A = sucrosa al 50 %, al menos 30 ml
Etapa 2:	Preparar soluciones de sucrosa y diversos polímeros de PVA en una concentración de PVA al 1 % + sucrosa al 50 % B = PVA _{PM} al 1 % + sucrosa al 50 %
Etapa 3:	Preparar soluciones en diferentes viales en las relaciones indicadas en la tabla que se

presenta a continuación.				
Aditivo ⇒	PVAMw al 0,02 % (5X)	PVAMw al 0,05 % (5X)	PVAMw al 0,1 % (5X)	PVAMw al 0,2 % (5X)
1) PVA (PM 13 000)	4,5 ml de A	3,75 ml de A	2,5 ml de A	B _{13 000}
	+ 0,5 ml de B _{13 000}	+ 1,25 ml de B _{13 000}	+ 2,5 ml de B _{13 000}	
2) PVA (PM 31 000)	4,5 ml de A	3,75 ml de A	2,5 ml de A	B _{31 000}
	+ 0,5 ml de B _{31 000}	+ 1,25 ml de B _{31 000}	+ 2,5 ml de B _{31 000}	
3) PVA (PM 85 000)*	4,5 ml de A	3,75 ml de A	2,5 ml de A	B _{85 000}
	+ 0,5 ml de B _{85 000}	+ 1,25 ml de B _{85 000}	+ 2,5 ml de B _{85 000}	
4) PVA (PM 124 000)	4,5 ml de A	3,75 ml de A	2,5 ml de A	B _{124 000}
	+ 0,5 ml de B _{124 000}	+ 1,25 ml de B _{124 000}	+ 2,5 ml de B _{124 000}	
*Ejemplos de referencia				

Después de preparar las soluciones de partículas con la adición de PVA/sucrosa, los viales se colocaron en un liofilizador Genesis 25EL y se sometieron al ciclo de liofilización o congelación descrito en la **Tabla 2**. Las partículas se secaron hasta una forma en polvo después de finalizar el ciclo de liofilización o congelación. Para estudiar la reconstitución de las partículas secas, se añadieron cuidadosamente 2,5 ml de agua DI a cada vial y se permitió que las partículas se equilibraran durante 5 minutos antes de realizar análisis adicionales. Tras la reconstitución, las suspensiones de partículas se analizaron usando el Zetasizer NanoZS. Los resultados obtenidos se presentan en la **Tabla 5**.

10 Se observó que todos los viales liofilizados usando PVA 85K y 124K como excipiente se reconstituyeron mal, con agregados visibles a simple vista. Los viales liofilizados usando PVA 13K y 31K en una concentración de 0,1 y 0,2 % (en peso) se reconstituyeron bien, sin partículas visibles o agregados observables al microscopio.

También se observó que los viales liofilizados usando PVA 13K y 31K en una concentración de 0,1 y 0,2 % (en peso) se reconstituyeron a un tamaño de partícula medido mediante el Zetasizer Nano ZS no más de 10 % más grande que el tamaño de partícula medido en la suspensión antes de la liofilización. En el caso en el que se añadió PVA 13K en una concentración de 0,2 % (en peso), el tamaño de partícula aumentó menos de 4 % con respecto al tamaño prelioofilizado.

20 Diámetro de partícula Z_{prom} reconstituido obtenido para PVA de diferentes pesos moleculares cuando se usa como excipiente junto con sucrosa al 10 % durante un ciclo de criodesecación. Los valores entre paréntesis representan el índice de polidispersidad correspondiente de la distribución de tamaños de partícula.

Aditivo »	0,02%	0,05%	0,10%	0,20%
PVA _{13K}	161,4 (0,230)	145,2 (0,260)	138,6 (0,255)	133,6 (0,224)
PVA _{31K}	138,2 (0,228)	142,3 (0,257)	143,1 (0,260)	136,3 (0,236)
PVA _{85K}	143,4 (0,267)	145,8 (0,262)	155,9 (0,283)	155,1 (0,287)
PVA _{124K}	141,3 (0,226)	147,9 (0,271)	174,0 (0,243)	189,9 (0,342)

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una preparación liofilizada o congelada de una composición que comprende partículas sólidas que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con polietilenglicol, 5 comprendiendo el método añadir alcohol polivinílico y sucrosa a una composición acuosa que comprende las partículas y liofilizar o congelar la composición acuosa, donde el alcohol polivinílico es 13K a 31K; donde el revestimiento con polietilenglicol comprende:
- (i) polietilenglicol fijado covalentemente a la superficie de la partícula,
 10 (ii) polietilenglicol unido a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga,
 (iii) siendo el polietilenglicol uno de los componentes estructurales de las partículas, o
 (iv) siendo parte el polietilenglicol de un copolímero que forma el núcleo de componente estructural de las partículas;
 y
 donde el alcohol polivinílico incluye:
- 15 (i) alcohol polivinílico,
 (ii) alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado,
 (iii) mezclas que contienen alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado,
 (iv) alcohol polivinílico contenido en un copolímero, donde el componente de alcohol polivinílico en el copolímero es más de aproximadamente 50 % (p/p),
 20 (v) copolímero de alcohol polivinílico-PVP o copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol, donde el componente de alcohol polivinílico en el copolímero es más de aproximadamente 50 % (p/p),
 (vi) copolímeros de alcohol polivinílico con metacrilato de metilo y/o alquenos.
2. El método de la realización 1, donde el método previene la agregación de partículas y/o el aumento del 25 tamaño de partícula tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación de una composición acuosa que comprende las partículas sólidas.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, donde el tamaño promedio de las partículas no cambia más de 10 % tras la liofilización y resuspensión o congelación y descongelación, y donde el tamaño promedio de las partículas es 30 el promedio Z de una población de las partículas determinado mediante dispersión dinámica de la luz.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la sucrosa y el alcohol polivinílico se añaden simultánea o secuencialmente a la composición de partículas.
- 35 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la composición acuosa de partículas a la que se añade el alcohol polivinílico está exenta de alcohol polivinílico.
6. Una composición farmacéutica que comprende partículas sólidas que comprenden un fármaco, donde las partículas están revestidas con polietilenglicol, donde la composición comprende además alcohol polivinílico y 40 sucrosa, donde menos de 2 % del alcohol polivinílico total en la composición farmacéutica está asociado con las partículas, donde el alcohol polivinílico es 13K a 31K, donde el revestimiento con polietilenglicol comprende:
- (i) polietilenglicol fijado covalentemente a la superficie de la partícula,
 (ii) polietilenglicol unido a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga,
 (iii) siendo el polietilenglicol uno de los componentes estructurales de las partículas, o
 45 (iv) siendo parte el polietilenglicol de un copolímero que forma el núcleo de componente estructural de las partículas;
 y donde el alcohol polivinílico incluye:
- (i) alcohol polivinílico,
 (ii) alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado,
 (iii) mezclas que contienen alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado,
 50 (iv) alcohol polivinílico contenido en un copolímero, donde el componente de alcohol polivinílico en el copolímero es más de aproximadamente 50 % (p/p),
 (v) copolímero de alcohol polivinílico-PVP o copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol, donde el componente de alcohol polivinílico en el copolímero es más de aproximadamente 50 % (p/p),
 (vi) copolímeros de alcohol polivinílico con metacrilato de metilo y/o alquenos.
- 55 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, donde la composición:
- (i) está liofilizada o congelada,
 (ii) es una suspensión acuosa resuspendida a partir de una composición liofilizada o congelada, o
 (iii) es una suspensión acuosa.
- 60 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la composición farmacéutica de la reivindicación 6 o 7, donde:

- (a) la concentración de alcohol polivinílico en la composición acuosa de partículas es (i) entre 0,05 % y 1 %, o (ii) entre 0,1 % y 0,3 %; y/o
(b) el alcohol polivinílico está (i) al menos 50 % hidrolizado, o (ii) al menos 75 % hidrolizado.

- 5 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde las partículas comprenden:
(a) un núcleo de matriz polimérica revestido con polietilenglicol, o
(b) ácido poliláctico o poli(ácido láctico-co-glicólico).
- 10 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 8 y 9 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, donde el tamaño promedio de partícula de las partículas en la composición de partículas no es mayor de 200 nm, y donde el tamaño promedio de las partículas es el promedio Z de una población de las partículas determinado mediante dispersión dinámica de la luz.
- 15 11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8-10 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, donde la concentración de sucrosa en la composición acuosa de partículas está entre 5 % y 20 % (p/v).
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8-11 o la composición farmacéutica de una
20 cualquiera de las reivindicaciones 6-11, donde el polietilenglicol se fija covalentemente a la superficie de las partículas o se une a la superficie de las partículas mediante interacciones hidrófobas o de carga.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8-11, o la composición farmacéutica de una
25 cualquiera de las reivindicaciones 6-11, donde el polietilenglicol es uno de los componentes estructurales de las partículas.
14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8-13 o la composición farmacéutica de una
30 cualquiera de las reivindicaciones 6-13, donde la relación en peso del alcohol polivinílico a las partículas es menor de 0,2:1.
15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8-14 o la composición farmacéutica de una
35 cualquiera de las reivindicaciones 6-14, donde la concentración de las partículas en la composición acuosa de partículas es 1 % a 25 % (p/v).
16. Una composición farmacéutica producida mediante el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8-
15.
17. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 6-16, donde la composición
40 farmacéutica está contenida en un vial sellado.
18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8-15 o la composición farmacéutica de una
45 cualquiera de las reivindicaciones 6-17, donde el fármaco es paclitaxel.
19. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 6-18 para uso en un método para el
tratamiento de una enfermedad.
20. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 19, donde la enfermedad es cáncer.