



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) **PI0615292-9 A2**

(22) Data de Depósito: 30/08/2006
(43) Data da Publicação: 17/05/2011
(RPI 2106)



* B R P I 0 6 1 5 2 9 2 A 2 *

(51) Int.Cl.:

A61K 9/51
A61K 31/337
A61K 47/42
A61K 9/19
A61K 9/00

(54) Título: **MÉTODO DE ESTABILIZAÇÃO DE UM AGENTE FARMACÊUTICO, COMPOSIÇÃO, MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO, FRASCO SELADO E KIT COMPREENDENDO AS DITAS COMPOSIÇÕES, BEM COMO USO DAS MESMAS**

(30) Prioridade Unionista: 31/08/2005 US 60/712,865, 14/11/2005 US 60/736,931, 14/11/2005 US 60/736,962, 31/08/2005 US 60/712,865

(73) Titular(es): ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC

(72) Inventor(es): ANDREW YANG, NEIL P. DESAI, PATRICK M. D. SOON-SHIONG, TAPAS DE, ZACHARY YIM

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006034103 de 30/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/027941 de 08/03/2007

(57) Resumo: MÉTODO DE ESTABILIZAÇÃO DE UM AGENTE FARMACÊUTICO, COMPOSIÇÃO, MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO, FRASCO SELADO E KIT COMPREENDENDO AS DITAS COMPOSIÇÕES, BEM COMO USO DAS MESMAS. A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas estáveis de agentes farmacêuticos de má solubilidade em água e agentes estabilizantes que funcionam para aumentar uma estabilidade das composições. O uso de agentes de estabilização fornece prolongada estabilidade de nanopartícula suspensões e outras formulações de agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água tal como docetaxel sob certas condições, por exemplo, em diluição para administração.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODO DE ESTABILIZAÇÃO DE UM AGENTE FARMACÊUTICO, COMPOSIÇÃO, MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO, FRASCO SELADO E KIT COMPREENDENDO AS DITAS COMPOSIÇÕES, BEM COMO USO DAS MES-**

5 **MAS**".

Referência Cruzada a Pedidos Relacionados

Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido Provisório dos Estados Unidos 60/712.865 depositado em 31 de agosto de 2005, Pedido Provisório dos Estados Unidos 60/736.962 depositado em 14 de novembro de 2005, e Pedido Provisório dos Estados Unidos 60/736.931 depositado em 14 de novembro de 2005, a totalidade dos quais são por meio do mesmo incorporados aqui através de referência em suas totalidades.

10

Antecedentes da Invenção

Existe um número sempre crescente de fármacos farmacêuticos sendo formulados que são de má solubilidade ou insolúveis em soluções aquosas. Tais fármacos fornecem desafios para liberação dos mesmos em uma forma injetável tal como por meio de administração parenteral. Uma formulação bem planejada deve, em um mínimo, ser capaz de apresentação de uma quantidade terapeuticamente eficaz do fármaco pobremente solúvel ao sítio de absorção desejado, em uma forma absorvível. Além disso, estas composições tendem a ser instáveis, com sedimentação e/ou precipitação ocorrendo em 24 horas seguinte a reidratação ou reconstituição.

15

20

Taxanos, em particular os dois fármacos de taxano correntemente disponíveis, paclitaxel e docetaxel, são agentes antitumor potentes. Paclitaxel é muito pobremente solúvel em água (menos do que 10 µg/mL), e como um resultado, não pode ser praticamente formulado com um meio aquoso para administração IV. Correntemente, paclitaxel é formulado para administração IV a pacientes com câncer em uma solução com óleo de rícino polioxetilado (Polyoxyl 35 ou Cremophor®) como o solvente/tensoativo primário, com altas concentrações de etanol empregado como co-solvente. Uma das maiores dificuldades na administração de paclitaxel é a ocorrência de reações de hipersensibilidade. Estas reações, que incluem erupções de pele

25

30

severas, urticária, eritema, dispnéia, taquicardia e outros, podem ser atribuídas pelo menos em parte às altas concentrações de etanol e Cremophor usados como solventes na formulação. Docetaxel, um análogo de paclitaxel, é semi-sinteticamente produzido de bacatina III de 10-deacetila, um precursor não citotóxico extraído das agulhas de *Taxus baccata* e esterificado com uma cadeia lateral quimicamente sintetizado (Cortes e Pazdur, 1995, J CUn. Oncol. 13(10):2643- 55). Assim como paclitaxel, docetaxel é muito pobremente solúvel em água. Correntemente, o solvente/tensoativo mais preferido usado para dissolver docetaxel é polissorbato 80 (Tween 80) (Bissery e outros 1991 Cancer Res. 51(18):4845-52; Tomiak e outros 1992). Assim como Cremophor, Tween freqüentemente causa hipersensibilidade reações em pacientes. Além disso, Tween 80 não pode ser usado com aparelho de liberação de PVC por causa de sua tendência a lixiviar ftalato de dietilhexila, que é altamente tóxico.

Purificação de paclitaxel e docetaxel semi-sintético é um problema desafiante devido à formação de vários produtos de degradação ao longo da rotina sintética. Além do mais, taxanos purificados são constatados sofrerem degradação, até sob condições de armazenagem controladas. Por esse motivo, torna-se desejável desenvolver formas estáveis destas moléculas que retêm as propriedades anticâncer desejáveis. Esforços anteriores na obtenção de docetaxel adequado foram concentrando-se em processos de preparo de formas de triidrato de docetaxel, que acreditaram possuir estabilidade substancialmente maior do que aquela do produto anidro (daqui em diante referido como anidroso). Veja, por exemplo, Patente dos Estados Unidos Nºs 6.022.985; 6.838.569.

A fim de conseguir os efeitos terapêuticos esperados de agentes pobremente solúveis em água tais como paclitaxel e docetaxel, é geralmente requerido que uma forma solubilizada ou forma nanodispersa do agente seja administrada a um paciente.

Desta forma, vários métodos foram desenvolvidos os quais são com base no uso de: solventes auxiliares; tensoativos; formas solúveis do fármaco, por exemplo, sais e solvatos; formas quimicamente modificadas do fármaco, por exemplo, pró-droga/pró-fármacos; complexos de polímero-fármaco solúveis; veículos de fármaco especiais tais como lipossomas; e

outros. Realmente, o uso de micelas de copolímero de bloco anfifílico atraiu uma grande parte de interesse como um veículo de fármaco potencialmente eficaz que é capaz de solubilização de um fármaco hidrofóbico em um ambiente aquoso.

5 Cada um dos métodos acima é impedido por um ou mais problemas particulares. Por exemplo, o método com base no uso de micelas tensoativas para solubilizar fármacos hidrofóbicos possui problemas pelo fato de que alguns dos tensoativos são relativamente tóxicos e precipitação de fármacos hidrofóbicos ocorre quando submetidos à diluição.

10 Anteriormente, formulações de lipossoma com base em fosfolípido para paclitaxel, Taxotere, e outros taxanos ativos foram desenvolvidas (Straubinger e outros 1993, J Natl. Cancer Inst. Monogr. (15):69-78; Straubinger e outros 1994; Sharma e outros 1993, Cancer Res. 53(24):557-81; Sharma e Straubinger 1994, Pharm. Res. 11(6):889-96; A. Sharma e outros
15 1995, J Pharm. Sci 84(12): 1400-4), e as propriedades físicas destas e outras formulações de taxano foram estudadas (Sharma e Straubinger 1994, Pharm. Res. 11(6):889-96; U.S. Sharma e outros 1995, J Pharm. Sci 84(10): 1223-30; Balasubramanian e Straubinger 1994, Biochemistry 33(30):8941-7; Balasubramanian e outros 1994, J Pharm. Sci 83(10):1470-6). A utilidade
20 principal destas formulações é a eliminação de toxicidade relacionada ao excipiente de Cremophor EL, e uma redução na toxicidade do taxano propriamente dito, tal como demonstrado em diversos modelos de tumor animal (Sharma e outros 1993, Cancer Res. 53(24):557- 81; A. Sharma e outros 1995, J Pharm. Sci. 84(12): 1400-4; Sharma e outros 1996, câncer Lett.
25 107(2):265-272). Esta observação é válida para diversos taxanos além de paclitaxel (A. Sharma e outros 1995, J Pharm. Sci. 84(12): 1400-4). Em alguns casos, a potência antitumor do fármaco parece ser levemente maior para as formulações com base em lipossoma (Sharma e outros 1993, Cancer Res. 53(24):557-81).

30 Estas formulações lipossômicas compreendem fosfolípidos e outros aditivos, além do taxano, e podem ser armazenadas em um estado seco. Na adição de uma fase aquosa à mistura, partículas formam-se es-

pontaneamente e podem tomar a forma de lipossomas (Straubinger e outros 1993). Lipossomas são estruturas vesiculares fechadas consistindo em uma membrana de bicamada limitante circundando um núcleo aquoso. Uma composição de formulação preferida (Sharma e Straubinger 1994) contém

5 um fosfolípido neutro (híbrido) tal como lecitina (fosfatidilcolina, 80 a 90% em relação em mol), junto com um fosfolípido negativamente carregado tal como fosfatidilglicerol (10 a 20%). O último previne agregação das partículas por meio de repulsão eletrostática. O conteúdo de taxano mais estável é na

10 faixa de 3 a 4% em mol (relativo ao conteúdo de fosfolípido total); tais lipossomas podem ser fisicamente e/ou quimicamente estáveis durante 2 meses depois de hidratação. Sob a maioria das condições, formulações de paclitaxel contendo concentrações de fármaco elevadas (por exemplo, 8% em mol) são muito instáveis e podem precipitar dentro de minutos de preparação (Sharma e Straubinger 1994).

15 O maior interesse por estas formulações tem sido o conteúdo de taxano relativamente baixo de formulações aceitavelmente estáveis (3 a 5% em mole), que necessita da administração de uma grande quantidade de fosfolípido (5 a 10 gm) a pacientes a fim de fornecer a dose prevista de fármaco. Ainda que seres humanos freqüentemente tenham fornecido grandes

20 quantidades de lipídeos intravenosamente para Nutrição Parenteral Total (TPN), um objetivo de desenvolvimento principal foi produzir lipossomas de taxano possuindo um conteúdo de taxano elevado.

Outros métodos para formulação de fármaco pobremente solúvel para liberação oral ou parenteral incluem, por exemplo, formulações nas

25 quais o fármaco pobremente solúvel é uma emulsão óleo em água, uma microemulsão, ou uma solução de micelas ou outras partículas portadoras multi-lamelares. Embora tais métodos possam ser apropriados para alguns agentes terapêuticos hidrofóbicos ionizáveis assim como não ionizáveis, eles fracassam em tirar vantagem das propriedades químicas de base de ácido

30 único, e propriedades de solubilidade associadas, de compostos ionizáveis.

Fármacos que são insolúveis em água podem possuir benefícios

significantes quando formulados como uma suspensão estável de partículas de submicron. Controle acurado de tamanho de partícula é essencial para uso seguro e eficaz destas formulações. As partículas devem ser menores do que sete microns de diâmetro para passar seguramente por meio de vasos capilares sem causar embolias (Allen e outros, 1987; Davis e Taube, 1978; Schroeder e outros, 1978; Yokel e outros, 1981, Toxicol. Lett. 9(2): 165-70).

Outro método é descrito na Patente dos Estados Unidos Nº 5.118.528 que descreve um processo para preparo de nanopartículas. O processo inclui as etapas de: (1) preparo de uma fase líquida de uma substância em um solvente ou uma mistura de solventes aos quais podem ser adicionados um ou mais tensoativos, (2) preparo de uma segunda fase líquida de um não solvente ou uma mistura de não solventes, o não solvente sendo miscível com o solvente ou mistura de solventes para a substância, (3) adição entre si das soluções de (1) e (2) com agitação e (4) remoção de solventes indesejáveis para produzir uma suspensão coloidal de nanopartículas. A patente '528 descreve que ele produz partículas da substância menores do que 500 nm sem o fornecimento de energia. Em particular a patente '528 estabelece que é indesejável usar equipamento de energia alta tal como sonicadores e homogeneizadores.

Patente dos Estados Unidos Nº 4.826.689 descreve um método para fabricação de partículas uniformemente feito sob medida de fármacos insolúveis em água ou outros compostos orgânicos. Primeiramente, um composto orgânico sólido adequado é dissolvido em um solvente orgânico, e a solução pode ser diluída com um não solvente. Em seguida, um líquido de precipitação aquoso é infundido, precipitando partículas não agregadas com diâmetro médio substancialmente uniforme. As partículas são em seguida separadas do solvente orgânico. Dependendo do composto orgânico e do tamanho de partícula desejado, os parâmetros de temperatura, relação de não solvente para solvente orgânico, taxa de infusão, taxa de agitação, e volume podem ser variados de acordo com a patente. A patente '689 descreve que este processo forma um fármaco em um estado metaestável que

é termodinamicamente instável e que eventualmente converte a um estado cristalino mais estável. A patente '689 descreve captura do fármaco em um estado metaestável no qual a energia livre situa-se entre aquela da solução de fármaco de partida e da forma cristalina estável. A patente '689 descreve
5 utilização de inibidores de cristalização (por exemplo, polivinilpirrolidinona) e agentes tensoativos (por exemplo, poli(oxietileno-co-oxipropileno)) para render o precipitado estável o bastante para ser isolado por centrifugação, filtração por membrana ou osmose reversa.

Outro método para fornecimento de fármacos insolúveis para
10 liberação parenteral é descrito na Patente dos Estados Unidos Nº 5.145.684. A patente '684 descreve a moagem úmida de um fármaco insolúvel na presença de um modificador de superfície para fornecer uma partícula de fármaco possuindo um tamanho de partícula eficaz médio de menos do que 400 nm. A patente '684 descreve que o modificador de superfície é
15 adsorvido na superfície da partícula de fármaco em uma quantidade suficiente para prevenir aglomeração em partículas maiores. Nanopartículas de fármacos insolúveis preparadas sob condições de forças de cisalhamento elevadas (por exemplo, sonicação, homogeneização por pressão alta, ou similares) com polímeros biocompatíveis (por exemplo, albumina) são descritas em, por exemplo, Patentes dos Estados Unidos Nºs 5.916.596,
20 6.506.405, e 6.537.579 e também na Publicação de Patente dos Estados Unidos 2005/0004002 A1.

Em vista dos antecedentes, há uma necessidade por composições farmacêuticas compreendendo fármacos pobremente solúveis em água com estabilidade física e química aumentada, que eliminam o uso de
25 solventes e excipientes fisiologicamente nocivos, e métodos de produção dos mesmos. É desejável que tais composições farmacêuticas não se degradem, fiquem estáveis sob condições de armazenagem e fiquem fisicamente e/ou quimicamente estáveis depois de reidratação. Também seria
30 desejável possuir uma composição farmacêutica compreendendo uma forma anidrosa de fármaco pobremente solúvel em água que possui maior solubilidade em solventes e excipientes tradicionalmente usados, assim como

em solventes e excipientes que não são fisiologicamente nocivos. A presente invenção fornece tais composições e métodos farmacêuticos.

As descrições de todas as publicações, patentes, pedidos de patente e pedidos de patente publicadas referidas aqui são por meio do mesmo incorporados aqui através de referência em suas totalidades.

Breve Sumário da Invenção

A invenção fornece composições e métodos de produção de formulações farmacêuticas estáveis de docetaxel. Em uma modalidade, a invenção fornece formulações farmacêuticas de docetaxel compreendendo citrato ou derivados dos mesmos. Em uma segunda modalidade, a invenção fornece formulações farmacêuticas de docetaxel compreendendo pirofosfato de sódio. Em uma terceira modalidade, a invenção fornece formulações farmacêuticas de docetaxel compreendendo EDTA ou derivado dos mesmos. Em uma quarta modalidade, a invenção fornece formulações farmacêuticas de docetaxel compreendendo gliconato de sódio. Em uma quinta modalidade, a invenção fornece formulações farmacêuticas de docetaxel compreendendo citrato e cloreto de sódio. Em uma sexta modalidade, a invenção fornece uma formulação de docetaxel compreendendo um tensoativo, em que o docetaxel usado para preparo da formulação está em uma forma anidrosa antes de ser incorporada na formulação.

Desse modo, em um aspecto, a invenção fornece composições (tais como composições farmacêuticas) compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água (tal como docetaxel) e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, as composições além disso compreendem um polímero biocompatível (tal como proteínas veículo descritas aqui). O agente de estabilização inclui, por exemplo, agentes de quelação (tal como citrato, ácido málico, edetato, e pentetato), pirofosfato de sódio, e gliconato de sódio. Em outro aspecto, nesse ponto são fornecidas várias composições (tais como composições farmacêuticas), compreendendo docetaxel, em que o docetaxel usado para preparação da composição está em forma anidrosa (por

exemplo, o docetaxel pode estar anidroso antes de ser incorporado na composição). Em algumas modalidades, a composição além disso compreende um polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo descrita aqui). Em algumas modalidades, a composição além disso compreende um agente de estabilização (tal como agentes de estabilização descritos aqui). Em algumas modalidades, a composição compreende tanto um polímero biocompatível (tal como proteínas veículo descritas aqui) quanto um agente de estabilização. Em algumas modalidades, a invenção fornece composições (tal como composições farmacêuticas) compreendendo docetaxel e um tensoativo, em que o docetaxel usado para preparação da composição está em forma anidrosa (por exemplo, o docetaxel pode estar anidroso antes de ser incorporado na composição). Em algumas modalidades, a composição além disso compreende um agente de estabilização (tal como agentes de estabilização descritos aqui).

Também fornecidas são formas de dosagem unitárias de composições descritas aqui, artigos de fabricação compreendendo o inventivas composições ou formas de dosagem unitárias em embalagem adequada, e *estojos* compreendendo as composições. A invenção também fornece métodos de fabricação e uso destas composições tal como descrito aqui.

Deve ser entendido que uma, algumas, ou a totalidade das propriedades das várias modalidades descritas aqui podem ser combinadas para formar outras modalidades da presente invenção.

Breve Descrição das Figuras

A Figura 1 mostra perda de peso corporal de ratos em 5 mg/kg de dose de docetaxel para uma formulação de albumina de nanopartícula de docetaxel (*Nab*-docetaxel) e Tween 80-docetaxel (Taxotere®). Dosagem ocorreu nos dias 0, 4, e 8.

A Figura 2 mostra comparação de neutropenia em ratos em 5 mg/kg de dose para *Nab*-docetaxel e Tween 80-docetaxel (Taxotere®). Dosagem ocorreu nos dias 0, 4, e 8.

As Figuras 3A a 3D mostram a comparação farmacocinética de *Nab*-docetaxel e Taxotere. As Figuras 3A a 3C mostram concentração de

plasma de *Nab*-docetaxel e Taxotere em 10 mg/kg, 20 mg/kg, e 30 mg/kg de doses, respectivamente. A Figura 3D mostra a relação linear entre AUC (Área sob Curva) e dose para *Nab*-docetaxel e relação não linear entre AUC e dose para Taxotere. *Nab*-docetaxel exibiu uma relação linear ajustada pela equação $AUC=218 \cdot Dose$; Taxotere exibiu uma curva exponencial ajustada pela equação $AUC=722 \cdot \exp(0,10 \cdot Dose)$.

A Figura 4 mostra a inibição de fármaco ligando-se a albumina na presença de tensoativo Tween 80 e Cremophor EL[®]/EtOH.

As Figuras 5A e 5B mostram atividade antitumor (5A) e perda de peso corporal (5B) com *Nab*-docetaxel em camundongos de xenoenxerto de tumor de cólon H29. Os camundongos foram dosados com *Nab*-docetaxel em 15 mg/kg, q4dx3.

As Figuras 6A e 6B mostram atividade antitumor (6A) e perda de peso corporal (6B) em um camundongo de xenoenxerto de tumor de cólon HCTI 16 dosado com salina, *Nab*-docetaxel (22 mg/kg), e Taxotere (15 mg/kg).

As Figuras 7A e 7B mostram perda de peso corporal (7A) e atividade antitumor (7B) em um camundongo de xenoenxerto de tumor de próstata PC3 dosado com salina, *Nab*-docetaxel (10, 15, 20, 30 mg/kg), e Tween 80-docetaxel (10 mg/kg).

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção em uma de suas modalidades fornece composições e métodos de preparação de docetaxel e outros agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água ou fármacos que retêm os efeitos terapêuticos desejáveis e permanecem fisicamente e/ou quimicamente estáveis em exposição a certas condições tais como armazenagem prolongadas, temperatura elevada, ou diluição para administração parenteral.

Uma composição estável é, por exemplo, uma que permaneça fisicamente e/ou quimicamente estável e por esse motivo não mostre evidência de precipitação ou sedimentação durante pelo menos cerca de 8 horas, incluindo por exemplo pelo menos cerca de qualquer de 24 horas, 48 horas, ou até cerca de 96 horas seguinte reconstituição ou re-hidratação.

Por exemplo, as composições podem permanecer estáveis durante pelo menos 24 horas seguintes a reconstituição ou re-hidratação.

A estabilidade de uma suspensão é geralmente (mas não necessariamente) avaliada em condições usuais de transporte e armazenagem esperadas durante distribuição de produto (tal como temperatura ambiente (tal como 20 a 25°C) ou condições refrigeradas (tal como 4°C)). Por exemplo, uma suspensão é estável em uma temperatura de armazenagem se ela não exibe nenhuma floculação ou aglomeração de partícula visível ao olho nu ou quando vista sob o microscópio óptico em 1000 vezes (ou outras técnicas de caracterização de partícula adequadas), em cerca de quinze minutos depois de preparação da suspensão. Estabilidade pode também ser avaliada sob condições exageradas de temperatura, umidade, luz, e/ou outras, para testar a estabilidade das composições em um teste acelerado. Por exemplo, estabilidade pode ser avaliada em uma temperatura que é maior do que cerca de 40°C. A estabilidade da composição pode também ser avaliada, por exemplo, pela capacidade da composição permanecer suspensa sem apresentação de evidência de sedimentação ou encremação, ou pela capacidade da composição permanecer não carregada (isto é, nenhuma diferença visível) em termos de cor ou consistência. A estabilidade de uma composição seca (tal como uma liofilizada) pode ser avaliada com base no comportamento da suspensão líquida resultante de reconstituição ou rehidratação da composição seca.

É um objetivo da invenção fornecer composições farmacêuticas capazes de manutenção de quantidades terapeuticamente eficazes fisicamente e/ou quimicamente estabilizadas de agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água. É outro objetivo da invenção fornecer composições farmacêuticas capazes de manutenção de agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água fisicamente e/ou quimicamente estabilizados em diluição para administração a um paciente. É um objetivo adicional da invenção fornecer composições farmacêuticas capazes de manutenção de quantidades terapeuticamente eficazes fisicamente e/ou quimicamente estabilizadas de agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água com

toxicidades reduzidas. É um objetivo adicional da invenção fornecer formulações farmacêuticas estáveis usando docetaxel anidroso, igualmente composições resultantes de uso de docetaxel anidroso.

É um objetivo adicional da invenção fornecer métodos melhorados de preparo de composições farmacêuticas capazes de manutenção de quantidades terapeuticamente eficazes fisicamente e/ou quimicamente estabilizadas de agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água. É um objetivo adicional da invenção fornecer métodos melhorados de preparo de composições farmacêuticas capazes de manutenção de um agente farmacêutico pobremente solúvel em água fisicamente e/ou quimicamente estabilizado em diluição para administração a um paciente. É um objetivo adicional da invenção fornecer métodos melhorados de preparo de composições farmacêuticas capazes de manutenção de quantidades terapeuticamente eficazes fisicamente e/ou quimicamente estabilizadas de agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água com toxicidades reduzidas.

Em uma modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica estéril para administração parenteral compreendida de um agente farmacêutico pobremente solúvel em água, que é fisicamente e/ou quimicamente estabilizado pela adição de excipientes à composição. Antes da presente invenção, a estabilidade relativa de certos agentes farmacêuticos pobremente solúveis limitou seu uso em composições farmacêuticas parenteral devido à degradação sob condições de armazenagem e/ou precipitação em diluição. Muitos agentes farmacêuticos diferentes não podem ser satisfatoriamente preparados como parenterais devido à ausência de uma composição estável.

A presente invenção envolve a descoberta surpreendente de que excipientes comuns tais como citrato são capazes de estabilização de agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água tais como docetaxel. É por esse motivo um objetivo primário da invenção fornecer composições compreendendo docetaxel (e outros agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água) e excipientes para obter composições farmacêuticas parenterais estáveis. Por esse motivo, em uma modalidade, a invenção fornece

uma composição farmacêutica compreendendo docetaxel e citrato. Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo docetaxel, citrato e cloreto de sódio.

Várias Modalidades da Invenção

- 5 A invenção fornece composições (tais como composições farmacêuticas) compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Por exemplo, a composição pode compreender docetaxel e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é
- 10 realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, as composições também compreendem um polímero biocompatível. Em algumas modalidades, o polímero biocompatível é uma proteína veículo (tal como uma albumina, por exemplo,
- 15 albumina de soro humano (HSA)). Em algumas modalidades, a estabilidade da composição é pelo menos 1,5 vezes (incluindo por exemplo pelo menos cerca de qualquer de 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 15x, 20x, 25x, 30x, ou mais) maior quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é instável em uma composição não compreendendo o agente de estabilização.
- 20

- Em algumas modalidades, nesse ponto é fornecida uma composição compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e um agente de estabilização, em que o agente de estabilização é um agente de quelação, e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, nesse ponto é fornecida uma composição compreendendo docetaxel e um agente de estabilização, em que o agente de estabilização é um agente de quelação, e em que a estabilidade da composição
- 25 é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a composição além disso compreende um polímero biocompatível. Em algumas modalidades, o polímero bio-
- 30

compatível é uma proteína veículo (tal como albumina, por exemplo, HSA). Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um agente de quelação polidentado. Em algumas modalidades, o agente de estabilização compreende um ou mais grupos de ácido carboxílico. Em algumas modalidades, o agente de quelação não é deferoxamina (isto é, é outro que não deferoxamina). Em algumas modalidades, o agente de quelação é qualquer de (e em algumas modalidades selecionadas do grupo consistindo em) edetato, citrato, ácido málico, pentetato, trometamina, derivados dos mesmos, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um citrato ou um derivado do mesmo (tal como citrato de sódio e em algumas modalidades ácido cítrico). Em algumas modalidades, a composição compreende citrato de sódio e cloreto de sódio. Em algumas modalidades, a composição compreende cerca de 200 mM de citrato e cerca de 300 mM sw cloreto de sódio. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um edetato ou um derivado dos mesmos (tal como EDTA).

Em algumas modalidades, nesse ponto é fornecida uma composição compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e um agente de estabilização, em que o agente de estabilização é gliconato de sódio, e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, nesse ponto é fornecida uma composição compreendendo docetaxel e um agente de estabilização, em que o agente de estabilização é gliconato de sódio, e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a composição além disso compreende um polímero biocompatível. Em algumas modalidades, o polímero biocompatível é uma proteína veículo (tal como albumina, por exemplo, HSA).

Em algumas modalidades, nesse ponto é fornecida uma composição compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e um agente de estabilização, em que o agente de estabilização é pirofosfato de sódio, e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização, em

algumas modalidades, nesse ponto é fornecida uma composição compreendendo docetaxel e um agente de estabilização, em que o agente de estabilização é pirofosfato de sódio, e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a composição além disso compreende um polímero biocompatível. Em algumas modalidades, o polímero biocompatível é uma proteína veículo (tal como albumina, por exemplo, HSA).

Em algumas modalidades, a composição compreende um agente farmacêutico pobremente solúvel em água, uma albumina, e um agente de estabilização, em que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição é cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a composição compreende um agente farmacêutico pobremente solúvel em água, uma albumina, e um agente de estabilização, em que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição é cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo qualquer de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, e cerca de 9:1), e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a composição compreende docetaxel, uma albumina, e um agente de estabilização, em que a relação de peso da albumina para o docetaxel na composição é cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo qualquer de cerca de 1 :1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, e cerca de 9:1), e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um agente de quelação, tal como qualquer de (e em algumas modalidades selecionadas do grupo consistindo em) edetato, citrato, ácido málico, pentetato, trometamina, derivados dos mesmos, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente de

estabilização é um citrato ou um derivado dos mesmos (tal como citrato de sódio). Em algumas modalidades, a composição compreende citrato de sódio e cloreto de sódio. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um edetato ou um derivado dos mesmos (tal como EDTA). Em algumas modalidades, o agente de estabilização é gliconato de sódio. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é pirofosfato de sódio.

Em algumas modalidades, a proteína/agente farmacêutico está em forma(s) particulada(s), que em várias modalidades podem ser de diâmetros médios tais como descrito aqui. Em algumas modalidades, a composição compreende um agente farmacêutico pobremente solúvel em água associado a proteína e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a composição compreende um docetaxel associado a proteína e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um agente de quelação, tal como qualquer de (e em algumas modalidades selecionadas do grupo consistindo em) edetato, citrato, ácido málico, pentetato, trometamina, derivados dos mesmos, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um citrato ou um derivado dos mesmos (tal como citrato de sódio). Em algumas modalidades, a composição compreende citrato de sódio e cloreto de sódio. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um edetato ou um derivado dos mesmos (tal como EDTA). Em algumas modalidades, o agente de estabilização é gliconato de sódio. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é pirofosfato de sódio.

Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistindo em ou consistindo essencialmente em) um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo, que pode ser albumina tal como HSA); e (2) um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando compa-

rada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistindo em ou consistindo essencialmente em) (1) docetaxel e polímero biocompatível (tal como proteína veículo, que pode ser albumina tal como HSA); e (2) um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, o docetaxel é revestido com o polímero biocompatível (tal como proteína veículo). Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um agente de quelação, tal como qualquer de (e em algumas modalidades selecionado do grupo consistindo em) edetato, citrato, ácido málico, pentetato, trometamina, derivados dos mesmos, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um citrato ou um derivado dos mesmos (tal como citrato de sódio). Em algumas modalidades, a composição compreende citrato de sódio e cloreto de sódio. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um edetato ou um derivado dos mesmos (tal como EDTA). Em algumas modalidades, o agente de estabilização é uma ácido málico. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é gliconato de sódio. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é pirofosfato de sódio.

Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistindo em ou consistindo essencialmente em) um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e albumina; e (2) um agente de estabilização, em que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição é cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, o agente pobremente solúvel em água é revestido com albumina.

Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistindo em ou consistindo essencialmente em) um agente farmacêutico

pobremamente solúvel em água e albumina; e (2) um agente de estabilização, em que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição é cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo qualquer de cerca de 1 : 1 a cerca de 18:1, cerca de 2 : 1 a

5 cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, e cerca de 9:1), e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, o agente pobremente solúvel em água é revestido com albumina. Em algumas modalidades, a composição compreende (1)

10 partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistindo em ou consistindo essencialmente em) docetaxel e albumina; e (2) um agente de estabilização, em que a relação de peso de albumina e o docetaxel na composição é cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma

15 composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistindo em ou consistindo essencialmente em) docetaxel e albumina; e (2) um agente de estabilização, em que a relação de peso de albumina e o docetaxel na composição é cerca de 18:1

20 ou menos (incluindo por exemplo qualquer de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, e cerca de 9:1), e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização, hi algumas modalidades, o docetaxel é revestido com albumina. Em algumas modalidades, a composição é substancialmente livre (tal como livre) de tensoativo. Em algumas modalidades, a composição compreende uma suspensão aquosa estável de partículas (tais como nanopartículas) compreendendo docetaxel e albumina (tal como partículas de docetaxel revestido com albumina), em que a composição também compreende um

25 agente de estabilização, em que a relação de peso de albumina e o docetaxel na composição é cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca

30

de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, e cerca de 9:1), e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a composição compreende uma composição seca (tal como liofilizada) que pode ser

5 reconstituída, ressuspensa, ou rehidratada para formar geralmente uma suspensão aquosa estável de partículas (tais como nanopartículas) compreendendo docetaxel e albumina (tal como docetaxel revestido com albumina), em que a composição também compreende um agente de estabilização, em que a relação de peso de albumina e o docetaxel na composição é cerca de

10 18:1 ou menos (incluindo por exemplo qualquer de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, e cerca de 9:1), e em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um

15 agente de quelação, tal como qualquer de (e em algumas modalidades selecionadas do grupo consistindo em) edetato, citrato, ácido málico, pentetato, trometamina, derivados dos mesmos, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um citrato ou um derivado dos mesmos (tal como citrato de sódio). Em algumas modalidades, a composição compreende citrato de sódio e cloreto de sódio. Em algumas moda-

20 lidades, o agente de estabilização é um edetato ou um derivado do mesmo (tal como EDTA). Em algumas modalidades, o agente de estabilização é gliconato de sódio. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é pirofosfato de sódio.

25 Em algumas modalidades, as partículas (tais como nanopartículas) na composição possuem um diâmetro mediano ou médio de não maior do que cerca de qualquer de 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, e 100 nm. Em algumas modalidades, o diâmetro mediano ou médio das partículas está entre cerca de 20 a cerca de 400 nm. Em algumas modalidades

30 o diâmetro mediano ou médio das partículas está entre cerca de 40 a cerca de 200 nm. Em algumas modalidades, as partículas ou gotas são estéreis filtráveis.

As composições descritas aqui podem ser uma suspensão aquosa estável do agente farmacêutico pobremente solúvel em água, tal como uma suspensão aquosa estável do agente farmacêutico pobremente solúvel em água em uma concentração de qualquer de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/ml, incluindo, por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/ml, cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/ml, cerca de 1 a cerca de 15 mg/ml, cerca de 1 a cerca de 10 mg/ml, cerca de 2 a cerca de 8 mg/ml, cerca de 4 a cerca de 6 mg/ml, e cerca de 5 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água é pelo menos cerca de qualquer de 1 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, e 50 mg/ml.

Em algumas modalidades, a composição é uma composição seca (tal como liofilizada) que pode ser reconstituída, ressuspensa, ou rehidratada geralmente para formar uma suspensão aquosa estável do agente farmacêutico pobremente solúvel em água. Em algumas modalidades, a composição é uma composição líquida (tal como aquosa) obtida através de reconstituição ou ressuspensão de uma composição seca. Em algumas modalidades, a composição é uma composição líquida intermediária (tal como aquosa) que pode ser seca (tal como liofilizada).

Em algumas modalidades, a composição é adequada para administração parenteral (tal como intravenosa). Em algumas modalidades, a composição é adequada para administração de multidoses. Em algumas modalidades, a composição é estéril filtrável. Em algumas modalidades, a composição não causa efeitos colaterais significantes em um indivíduo (tal como ser humano) quando administrada ao indivíduo. Em algumas modalidades, as composições descritas aqui são substancialmente livres (tal como livre) de tensoativos. O agente de estabilização contendo composições descritas aqui pode também compreender um açúcar (incluindo, por exemplo, sacarose, manitol, frutose, lactose, maltose, e trealose) ou outros auxiliares de liofilização ou reconstituição.

Em algumas modalidades, a quantidade do agente de estabili-

zação na composição está abaixo do nível que induz um efeito toxicológico (isto é, acima de um nível clinicamente aceitável de toxicidade) ou está em um nível onde um efeito colateral potencial pode ser controlado ou tolerado quando a composição é administrada a um indivíduo.

- 5 Em outro aspecto, nesse ponto são fornecidas composições (tais como composição farmacêutica) compreendendo docetaxel, em que o docetaxel usado para preparação da composição está em forma anidrosa (por exemplo, o docetaxel pode estar anidroso antes de ser incorporado na composição). Em algumas modalidades, a composição além disso compre-
- 10 ende um agente de estabilização (tal como os agentes de estabilização descritos aqui). Composições que incluem uso de docetaxel anidroso são também descritas em uma seção abaixo.

- Em algumas modalidades, a composição compreende docetaxel e um polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo, por exemplo,
- 15 albumina), em que o docetaxel usado para preparação da composição está em forma anidrosa. Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo docetaxel e um polí-
- mero biocompatível (tal como uma proteína veículo, por exemplo, albumina), em que o docetaxel usado para preparação da composição está em forma
- 20 anidrosa. Em algumas modalidades, a composição compreende nanopartículas compreendendo docetaxel e albumina, em que o docetaxel usado para preparação da composição está em forma anidrosa. Em algumas modalidades, a relação de peso de albumina e docetaxel na composição é menos
- do que cerca de 18:1, incluindo por exemplo qualquer de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca
- 25 de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 9:1. Em algumas modalidades, o docetaxel é revestido com albumina. Em algumas modalidades, as nanopartículas na composição possuem um tamanho mediano ou médio de partícula de
- não maior do que cerca de 200 nm. Em algumas modalidades, as partículas
- 30 na composição são estéreis filtráveis. Em algumas modalidades, as nanopartículas nas composições possuem duas ou mais destas propriedades.

 Em algumas modalidades, a composição compreende docetaxel

e um tensoativo, em que o docetaxel usado para preparação da composição está em forma anidrosa. Em algumas modalidades, o tensoativo usado na preparação da composição é anidroso. Em algumas modalidades, o tensoativo é um polissorbato (tal como Tween 80). Em algumas modalidades, o tensoativo é Cremophor. Em algumas modalidades, a composição além disso compreende um agente de estabilização (tal como os agentes de estabilização descritos aqui). As composições preparadas com docetaxel anidroso podem ser composições secas (tais como liofilizadas), hi algumas modalidades, a composição é uma composição líquida (tal como aquosa) obtida através de reconstituição ou ressuspensão de uma composição seca. Em algumas modalidades, a composição é uma composição líquida intermediária (tal como aquosa) que pode ser seca (tal como liofilizada).

Também fornecidas são formas de dosagem unitárias de composições descritas aqui, artigos de fabricação compreendendo as composições inventivas ou formas de dosagem unitárias em embalagem adequada (tais como frascos ou recipientes (incluindo frascos ou recipientes selados e frascos ou recipientes selados estéreis)), e *estojos* compreendendo as composições. A invenção também fornece métodos de fabricação das composições tais como descritos aqui. Também fornecidos são métodos de estabilização um agente farmacêutico pobremente solúvel em água em uma composição. Em algumas modalidades, forneceram um método de estabilização de um agente farmacêutico pobremente solúvel em água em uma composição (tal como uma composição de nanopartícula), compreendendo combinação da composição (tal como composição de nanopartícula) compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água com um agente de estabilização, em que a composição resultante é estável sob a mesma condição sob a qual a composição é instável antes da adição do agente de estabilização. Em algumas modalidades, o método além disso compreende identificação e seleção de uma composição que é instável sob uma ou mais condições. Em algumas modalidades, a composição para seleção compreende um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e uma proteína veículo (tal como albumina).

Métodos de uso das composições descritas aqui são também fornecidos. Por exemplo, em algumas modalidades, forneceram um método de tratamento de câncer em um indivíduo (tal como ser humano), compreendendo administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de uma
5 composição compreendendo um agente antineoplásico pobremente solúvel em água, uma proteína veículo (tal como albumina), e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, forneceram um método de tratamento de câncer em um indi-
10 víduo (tal como ser humano), compreendendo administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo docetaxel, uma proteína veículo (tal como albumina), e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a
15 composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo docetaxel e proteína veículo. Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo docetaxel e albumina (tal como formulações de nanopartícula compreendendo albumina de docetaxel ou *Nab*-docetaxel). Em algumas modalidades, a
20 composição compreende *Nab*-docetaxel e citrato. Em algumas modalidades, a composição compreende *Nab*-docetaxel, citrato, e cloreto de sódio (tal como cerca de 200 mM de cloreto de sódio e cerca de 300 mM de citrato de sódio). Em algumas modalidades, o câncer é qualquer de: câncer de prósta-
25 ta, câncer de cólon, câncer de cabeça e pescoço, câncer de mama, câncer pancreático, câncer de pulmão, e câncer ovariano. Em algumas modalidades, o câncer é tumor sólido. Em algumas modalidades, a composição é administrada pelo menos cerca de qualquer de uma vez a cada três sema-
30 nas, uma vez a cada duas semanas, uma vez em uma semana, duas vezes em uma semana, três vezes em uma semana, quatro vezes em uma semana, cinco vezes em uma semana, seis vezes em uma semana, ou diariamente. Em algumas modalidades, a composição é administrada (com ou sem intervalos) durante pelo menos cerca de qualquer de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 11, 12, ou mais mês(es). Em algumas modalidades, a composição é administrada por meio de quaisquer das rotinas intravenosa, intra-arterial, oral, tópica, ou inalatória.

Referência geral a "as composições" ou "composições" inclui e é aplicável a composições da invenção. A invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo os componentes descritos aqui.

Referência a docetaxel aqui aplica-se a docetaxel ou seus derivados (ou análogos) e desse modo a invenção contempla e inclui ambas estas modalidades. Referência a "docetaxel" é para simplificar a descrição e é exemplar. Derivados ou análogos de docetaxel incluem, mas não são limitados a, compostos que são estruturalmente similares a docetaxel ou estão na mesma classe química geral como docetaxel, por exemplo, taxanos. Em algumas modalidades, o derivado ou análogo de docetaxel retém propriedade biológica, farmacológica, química e/ou física (incluindo, por exemplo, funcionalidade) similar de docetaxel. Exemplos de derivados ou análogos de docetaxel incluem paclitaxel e ortataxel. Este mesmo princípio de descrição aplica-se a outros agentes fornecidos aqui tais como incluindo, por exemplo, agentes de estabilização e agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água (tais como taxano (incluindo paclitaxel, ortataxel, ou outros taxanos), geldanamicina, geldanamicina de amino de 17-alila, tiocolchicina e seus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, e combretastatina).

É entendido que aspectos e modalidades da invenção descritos aqui incluem "consistindo" e/ou "consistindo essencialmente em aspectos e modalidades.

25 Agentes de Estabilização

Várias composições descritas aqui compreendem um agente de estabilização.

"Agente de estabilização" usado aqui refere-se a um agente que realça a estabilidade da composição quando comparado a uma composição sem adição do agente de estabilização. Em algumas modalidades, a estabilidade da composição contendo agente de estabilização é pelo menos cerca de 1,5x (incluindo por exemplo pelo menos cerca de qualquer de 2x, 3x, 4x,

5x, 6, 7x, 8x, 9x, 10x, 15x, 20x, 25x, 30x, ou mais) maior quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização.

Tal como descrito acima, a estabilidade de uma composição pode ser avaliada pela capacidade do agente farmacêutico pobremente solúvel em água permanecer não precipitado ou não sedimentado (por exemplo, com base em observação visual e/ou observação microscópica) em uma suspensão líquida durante um certo período de tempo. A estabilidade de uma composição seca (tal como uma liofilizada) pode ser avaliada com base no comportamento da suspensão líquida resultante de reconstituição ou rehidratação da composição seca.

Em algumas modalidades, o agente de estabilização atrasa ou previne precipitação ou sedimentação do agente farmacêutico pobremente solúvel em água em uma suspensão líquida. Em algumas modalidades, o agente de estabilização atrasa ou previne cristalização do agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição. Em algumas modalidades quando a composição compreende partículas de agentes pobremente solúveis em água, o agente de estabilização pode prevenir ou atrasar mudanças de tamanhos de partícula na composição.

Os agentes de estabilização são particularmente úteis para composições que de outra maneira exibiriam significativa instabilidade. Por exemplo, em algumas modalidades, a composição antes da adição do agente de estabilização é estável durante menos do que cerca de 24 horas (incluindo por exemplo menos do que cerca de qualquer de 12, 10, 8, 6, 4, ou 2 horas). Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água em uma suspensão líquida antes da adição do estabilizante precipita ou sedimenta em menos do que cerca de 24 horas (incluindo por exemplo menos do que cerca de qualquer de 12, 10, 8, 6, 4, ou 2 horas). Em algumas modalidades, a composição antes da adição do agente de estabilização precipita ou sedimenta em menos do que cerca de 24 horas quando a concentração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água é mais do que cerca de 0,1 mg/ml (incluindo por exemplo mais do que cerca de qualquer de 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2mg/ml, 3

mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, ou 10 mg/ml). Em algumas modalidades, a composição antes da adição do agente de estabilização precipita ou sedimenta em diluição da composição para administração parental. Adição de agente de estabilização àquelas composições permite as composições permanecerem estáveis (por exemplo não precipitarem ou sedimentarem) sob condições similares. Desse modo, em algumas modalidades, nesse ponto é fornecida uma composição compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e um agente de estabilização, em que a composição (tal como uma composição de nanopartícula) é estável sob a mesma condição sob a qual a composição sem o agente de estabilização é instável. Em algumas modalidades, o agente de estabilização atrasa ou previne precipitação ou sedimentação do agente farmacêutico pobremente solúvel em água em uma suspensão líquida de uma composição sob uma condição onde o agente farmacêutico pobremente solúvel em água de outra maneira precipitaria ou sedimentaria.

Agentes de estabilização adequados incluem, mas não são limitados a citrato de sódio (todas as formas, 0,01 a 20% de peso/volume), pirofosfato de sódio (0,1 a 10% de peso/volume), EDTA (todas as formas, 0,01 a 20%), pentetato (todas as formas, 0,01 a 20%), gliconato de sódio (0,1 a 10% de peso/volume) e combinações adequadas dos mesmos. A porcentagem em peso (peso/volume) refere-se à porcentagem do agente de estabilização em uma composição líquida, ou, no caso de uma composição sólida, a porcentagem em peso (peso/volume) do agente de estabilização em reconstituição ou rehidratação. O agente de estabilização deve ser usado em uma quantidade suficiente para aumentar a estabilidade da formulação. De preferência, a quantidade do agente de estabilização usada fornecerá uma composição estável que não mostra evidência de precipitação ou sedimentação durante pelo menos cerca de 8 horas, mais preferivelmente pelo menos cerca de 24 horas depois de reconstituição ou rehidratação, mais preferivelmente durante pelo menos cerca de 48 horas, mais preferivelmente durante pelo menos cerca de 72 horas.

Em algumas modalidades, o agente de estabilização é um agen-

te de quelação. Estes agentes de quelação são ou específicos a um íon de metal particular (tal como cálcio, zinco, magnésio, etc.), ou mostram um amplo espectro de especificidade de íon de metal. Em algumas modalidades, o agente de quelação é um polidentado. Em algumas modalidades, o agente de quelação compreende um ou mais grupos de ácido carboxílico. Em algumas modalidades, o agente de quelação não é deferoxamina. Agentes de quelação adequados incluem, mas não são limitados a, edetato, citrato, ácido málico, pentetato, trometamina, e derivados dos mesmos.

Um agente de estabilização contemplado aqui é um edetato, isto é, ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA) e derivados dos mesmos. Edetatos adequados incluem edetato de dissódio, edetato de trissódio, edetato de tetrassódio e edetato de cálcio de dissódio. Em algumas modalidades, o edetato está presente nas composições em uma concentração de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 200 mg/ml, incluindo por exemplo cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 150 mg/ml, cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, cerca de 0,2 a cerca de 50 mg/ml, cerca de 0,5 mg/ml a cerca de 20 mg/ml, cerca de 1 mg/ml a cerca de 10 mg/ml, e cerca de 1 mg/ml a cerca de 5 mg/ml. Em algumas modalidades, a relação de peso do edetato e o agente farmacêutico pobremente solúvel em água (tal como docetaxel) na composição é cerca de 0,002:1 a cerca de 40:1, incluindo por exemplo cerca de 0,01:1 a cerca de 30:1, cerca de 0,02:1 a cerca de 20:1, cerca de 0,04:1 a cerca de 10:1, cerca de 0,1:1 a cerca de 4:1, cerca de 0,2:1 a cerca de 2:1, cerca de 0,2:1 a cerca de 1:1.

Outro agente de estabilização contemplado aqui é citrato ou um derivado do mesmo (isto é, ácido cítrico ou derivado do mesmo), tal como citrato de sódio. Concentrações adequadas de citrato incluem, por exemplo, cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 200 mg/ml, incluindo por exemplo qualquer de cerca de 0,2 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, cerca de 0,3 mg/ml a cerca de 50 mg/ml, cerca de 0,5 mg/ml a cerca de 10 mg/ml, e cerca de 1 mg/ml a cerca de 5 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração de citrato é menos do que cerca de 200 mg/ml, tal como menos do que cerca de qualquer de 100, 50, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4,

0,3, ou 0,2 mg/ml. Em algumas modalidades, a relação de peso do citrato e o agente farmacêutico pobremente solúvel em água (tal como citrato) na composição é cerca de 0,02:1 a cerca de 40:1, incluindo por exemplo qualquer de cerca de 0,04:1 a cerca de 20:1, cerca de 0,06:1 a cerca de 10:1, 5 cerca de 0,1:1 a cerca de 2:1, e cerca de 0,2:1 a cerca de 1:1. Em algumas modalidades, a relação de peso do citrato e o agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição é menos do que cerca de qualquer de 20:1, 10:1, 8:1, 5:1, 2:1, 1:1, 0,8:1, 0,5:1, 0,2:1, e 0,1:1.

Qualquer forma de citrato é aceitável para uso na presente invenção, e inclui, por exemplo, ácido cítrico e citrato de sódio. Citrato de sódio é particularmente preferido. Quando citrato de sódio é utilizado, concentrações adequadas incluem de cerca de 1 to 600 mM. quando citrato e cloreto de sódio são utilizados, concentrações adequadas incluem de cerca de 1 a 600 mM e 1 a 1000 mM, respectivamente. Em algumas modalidades, as 15 concentrações de citrato e cloreto de sódio são cerca de 50 a cerca de 200 mM e cerca de 300 a cerca de 500 mM, respectivamente. Em algumas modalidades, a composição compreende cerca de 50 mM de citrato (tal como citrato de sódio) e cerca de 500 mM de cloreto de sódio. Em algumas modalidades, a composição compreende cerca de 200 mM de citrato (tal como 20 citrato de sódio) e cerca de 300 mM de cloreto de sódio. Em algumas modalidades, a composição é uma composição seca (tal como liofilizada), em que a relação de peso do citrato para docetaxel na composição é cerca de 17:1 e, quando cloreto de sódio está presente, a relação de peso do cloreto de sódio para docetaxel é cerca de 3,5:1. Em outras modalidades, o agente de 25 estabilização não é um citrato (isto é, outro que não citrato).

O agente de estabilização pode também ser um pentetato (incluindo pentetato de trisódio de cálcio). Em algumas modalidades, a quantidade de pentetato está em uma concentração de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 200 mg/ml, incluindo por exemplo qualquer de cerca de 0,05 mg/ml a 30 cerca de 150 mg/ml, cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, cerca de 0,2 a cerca de 50 mg/ml, cerca de 0,5 mg/ml a cerca de 20 mg/ml, cerca de 1 mg/ml a cerca de 10 mg/ml, e cerca de 1 mg/ml a cerca de 5 mg/ml. Em al-

gumas modalidades, a relação de peso do pentetato e o agente farmacêutico pobremente solúvel em água (tal como docetaxel) na composição é cerca de 0,002:1 a cerca de 40:1, incluindo por exemplo qualquer de cerca de 0,01:1 a cerca de 30:1, cerca de 0,02:1 a cerca de 20:1, cerca de 0,04:1 a
5 cerca de 10:1, cerca de 0,1:1 a cerca de 4:1, cerca de 0,2:1 a cerca de 2:1, cerca de 0,2:1 a cerca de 1:1.

Outro agente de estabilização contemplado aqui é trometamina. Trometamina tal como usada aqui, refere-se a 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, também conhecido como TRIS. Em algumas modalidades,
10 trometamina está em uma concentração de cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, incluindo por exemplo, cerca de 0,5 mg/ml a cerca de 50 mg/ml, cerca de 1 mg/ml a cerca de 10 mg/ml, e cerca de 2 mg/ml a cerca de 5 mg/ml.

Em algumas modalidades, a relação de peso da trometamina e
15 o agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição é cerca de 0,02:1 a cerca de 20:1, incluindo por exemplo 0,1 :1 a cerca de 10:1, cerca de 0,2:1 a cerca de 2:1, e cerca de 0,4:1 a cerca de 1:1.

Outros agentes de estabilização de quelação de metal adequados e sua quantidade exemplar incluem, mas não são limitados a, sorbato
20 de potássio (0,5 mg/ml), ascorbato de sódio (1mg/ml), sulfoxilato de formaldeído de sódio (0,1 mg/ml), e monotioglicerol (5 mg/ml).

Em algumas modalidades, o agente de estabilização é pirofosfato de sódio. Concentração adequada de pirofosfato de sódio inclui qualquer
25 de cerca de 0,1 a cerca de 10% (peso/volume), cerca de 0,5 a cerca de 5%, e cerca de 1 a cerca de 2%. Em algumas modalidades, a relação de peso do pirofosfato de sódio e o agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição é qualquer de cerca de 0,2:1 a cerca de 20:1, cerca de 1:1 a cerca de 10:1, cerca de 2:1 a cerca de 4:1.

Em algumas modalidades, o agente de estabilização é gliconato
30 de sódio. Concentração adequada de gliconato de sódio inclui qualquer de cerca de 0,1 a cerca de 10% (peso/volume), cerca de 0,5 a cerca de 5%, e cerca de 1 a cerca de 2%. Em algumas modalidades, a relação de peso do

gliconato de sódio e o agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição é qualquer de cerca de 0,2:1 a cerca de 20:1, cerca de 1:1 a cerca de 10:1, cerca de 2:1 a cerca de 4:1.

- Em algumas modalidades, as composições descritas aqui compreendem pelo menos dois (incluindo por exemplo pelo menos qualquer de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10) agentes de estabilização diferentes (tais como agentes de estabilização descritos aqui).

Agentes Farmacêuticos Pobremente Solúveis em Água

- As composições descritas aqui compreendem agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água. Por exemplo, a solubilidade em água do agente pobremente solúvel em água em 20 a 25°C pode ser menos do que cerca de 10 mg/ml, incluindo por exemplo menos do que cerca de qualquer de 5, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02, e 0,01 mg/ml.

- Agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água contemplados para uso na prática da presente invenção incluem agentes farmacêuticamente ativos pobremente solúveis em água, agentes de diagnósticos, agentes de valor nutricional e similares. Agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água podem ser, por exemplo, analgésicos/antipiréticos, anestésicos, antiasmáticos, antibióticos, antidepressivos, antidiabéticos, agentes antifúngicos, agentes anti-hipertensivos, antiinflamatórios, antineoplásicos, agentes anti-ansiedade, agentes imunossuppressores, agentes anti-enxaqueca, sedativos, agentes antianginais, agentes antipsicóticos, agentes antimaníacos, antiarrítmicos, agentes antiartríticos, agentes antigota, anticoagulantes, agentes trombolíticos, agentes antifibrinolíticos, agentes hemorreológicos, agentes antiplaquetas, anticonvulsivantes, agentes antiparkinson, antihistaminas/antipruriginosas, agentes úteis para regulação de cálcio, agentes antibacteriais, agentes antivirais, antimicrobianos, anti-infecciosos, broncodilatadores, hormônios, agentes hipoglicêmicos, agentes hipolipidêmicos, agentes anti-úlceras/anti-refluxo, antinauseantes/antieméticos, vitaminas solúveis em óleo (por exemplo, vitaminas A, D, E, K, e outras mais).

Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é um agente antineoplásico. Em algumas modalidades, o

agente farmacêutico pobremente solúvel em água é um agente quimoterapêutico.

Agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água adequados incluem, mas não são limitados a, taxanos (tais como paclitaxel, docetaxel, ortataxel e outros taxanos), epotilonas, camptotecinas, colchicinas, geladanamicinas, amiodaronas, hormônios de tiróide, anfotericina, corticosteróides, propofol, melatonina, ciclosporina, rapamicina (sirolimus) e derivados, tacrolimus, ácidos micofenólicos, ifosfamida, vinorelbina, vancomicina, gencitabina, SU5416, tiotepa, bleomicina, agentes de radiocontraste de diagnóstico, e derivados dos mesmos. Outros agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água que são úteis nas composições inventivas são descritas em, por exemplo, Patente dos Estados Unidos Nºs 5.916.596, 6.096.331, 6.749.868, e 6.537.539. Exemplos adicionais de agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água incluem aqueles compostos que são

5
10
15

Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é qualquer de (e em algumas modalidades selecionado do grupo consistindo em) paclitaxel, docetaxel, ortataxel ou outro taxano ou análogo de taxano, geldanamicina de amino de 17-alila (17-AAG), geldanamicina 18-derivada, camptotecina, propofol, amiodarona, ciclosporina, epotilona, radicicol, combretastatina, rapamicina, anfotericina, liotironina, epotilona, colchicina, tiocolchicina e seus dímeros, hormônio de tiróide, peptídeo intestinal vasoativo, corticosteróides, melatonina, tacrolimus, ácidos micofenólicos, epotilonas, radicicóis, combretastatinas, e análogo ou derivado dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é qualquer de (e em algumas modalidades selecionado do grupo consistindo em) paclitaxel, docetaxel, ortataxel ou outros taxanos, geldanamicina, geldanamicina de amino de 17-alila, tiocolchicina e seus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, e combretastatina. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é rapamicina. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pobremente

20
25
30

solúvel em água é 17-AAG. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é um dímero de tiocolchicina (tal como IDN5404).

Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é um taxano ou derivado dos mesmos, que inclui, mas não é limitado a, paclitaxel, docetaxel e IDN5109 (ortataxel), ou um derivado dos mesmos. Em algumas modalidades, a composição compreende um taxano não cristalino e/ou amorfo (tal como paclitaxel ou um derivado dos mesmos). Em algumas modalidades, a composição é preparada através do uso de um taxano anidroso (tal como docetaxel anidroso ou um derivado do mesmo).

Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é docetaxel ou um derivado do mesmo. Em algumas modalidades, o docetaxel na composição é não cristalino ou amorfo. Em algumas modalidades, o docetaxel está em qualquer uma ou mais das seguintes formas: formas de anidrato, hemi-hidrato, diidrato, e triidrato. Docetaxel anidroso mostrou produzir formulação mais estável do que aquelas produzidas com um docetaxel hidratado tal como triidrato de docetaxel ou hemi-hidrato, e é particularmente útil para a preparação das composições de docetaxel descritas aqui.

20 Polímeros Biocompatíveis e Proteínas veículo

As composições descritas aqui podem também compreender polímeros biocompatíveis, tais como proteínas veículo também descritas aqui.

Tal como usado aqui, o termo "biocompatível" descreve uma substância que não altera ou afeta apreciavelmente de qualquer modo adverso, o sistema biológico no qual ela é introduzida. Polímero biocompatível inclui materiais biocompatíveis de ocorrência natural ou sintéticos tais como proteínas, polinucleotídeos, polissacarídeos (por exemplo, amido, celulose, dextranos, alginatos, quitosana, pectina, ácido hialurônico, e similares), e lipídeos. Polímeros biocompatíveis adequados incluem, por exemplo, proteínas de ocorrência natural ou sintéticas tais como albumina, insulina, hemoglobina, lisozima, imunoglobulinas, α -2-microglobulina, fibronectina, vitronec-

tina, fibrinogênio, caseína e similares, assim como combinações de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Polímeros sintéticos incluem, por exemplo, polialquileno glicóis (por exemplo, cadeia linear ou ramificada), álcool de polivinila, poliacrilatos, metacrilato de poli-hidroxietila, ácido poliacrílico, polietiloxazolina, poliacrilamidas, acrilamidas de poliisopropila, polivinilpirrolidona, polilactídeo/glicolídeo e similares, e combinações dos mesmos.

O termo "proteínas" refere-se a polipeptídeos ou polímeros de aminoácidos de qualquer comprimento (incluindo comprimento total ou fragmentos), os quais podem ser lineares ou ramificados, compreendem aminoácidos modificados, e/ou ser interrompidos por não aminoácidos. O termo também abrange um polímero de aminoácido que foi modificado naturalmente ou por intervenção; por exemplo, formação de ligação de dissulfeto, glicosilação, lipidação, acetilação, fosforilação, ou qualquer outra manipulação ou modificação. Também incluídos dentro do mesmo termo estão, por exemplo, polipeptídeos contendo um ou mais análogos de um aminoácido (incluindo, por exemplo, aminoácidos antinaturais, etc.), assim como outras modificações conhecidas na técnica. As proteínas descritas aqui podem ser de ocorrência natural, isto é, obtidas ou derivadas de uma fonte natural (tal como sangue), ou sintetizadas (tais como quimicamente sintetizadas ou conforme sintetizadas por técnicas de DNA recombinante).

Exemplos de proteínas adequadas incluem proteínas normalmente encontradas em sangue ou plasma, as quais incluem, mas não são limitadas a, albumina, imunoglobulina incluindo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, glicoproteína de α -ácido, β -2-macroglobulina, tireoglobulina, transferrina, fibronectina, fator VII, fator VIII, fator IX, fator X, e similares. Em algumas modalidades, a proteína veículo é proteína não sangue, tal como caseína, α -lactalbumina, β -lactoglobulina. As proteínas podem ou ser naturais na origem ou sinteticamente preparadas. Em algumas modalidades, a proteína é albumina, tal como HSA. HSA é uma proteína globular altamente solúvel de M_r 65K e consiste em 585 aminoácidos. HSA é a proteína mais abundante no plasma e é responsável por 70 a 80 % da pressão osmótica de colóide de plasma humano. A sequência de aminoácido de HSA contém um

total de 17 pontes de dissulfeto, um tiol livre (Cys 34), e um triptofano único (Trp 214). Uso intravenoso de solução de HSA tem sido indicado para a prevenção e tratamento de choque hipovolêmico (veja, por exemplo, Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) e Houser e outros, Surgery, Gynecology e Obstetrics, 150, 811-816 (1980)) e em conjunção com permuta de transfusão no tratamento de hiperbilirubinemia neonatal (veja, por exemplo, Finlayson, Seminars in Thrombosis e Hemostasis, 6, 85-120, (1980)). Outras albuminas são contempladas, tais como albumina de soro bovino. Uso de tais albuminas não humanas pode ser apropriado, por exemplo, no contexto de uso destas composições em mamífero não humano, tal como os animais de veterinária (incluindo animais domésticos e animais agrícolas).

Albumina de soro humano (HSA) possui sítios de ligação hidrofóbica múltipla (um total de oito para ácidos graxos, um ligando endógeno de HSA) e liga-se a um grupo diverso de agentes farmacêuticos, especialmente compostos hidrofóbicos neutros e negativamente carregados (Goodman e outros, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). Dois sítios de ligando de alta afinidade foram propostos em subdomínios HA e IIIA de HSA, que são bolsões hidrofóbicos altamente alongados com resíduos de lisina e arginina carregados perto da superfície a qual funciona como pontos de ligação para características de ligando polar (veja, por exemplo, Fehske e outros, Biochem. Pharmacol, 30, 687-92 (1981), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curry e outros, Nat. Struct. Biol, 5, 827-35 (1998), Sugio e outros, Protein. Eng., 12, 439-46 (1999), He e outros, Nature, 358, 209-15 (1992), e Carter e outros, Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)). Paclitaxel e propofol mostraram ligarem-se HSA (veja, por exemplo, Paal e outros, Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (2001), Purcell e outros, Biochim. Biophys. Acta, 1478(1), 61-8 (2000), Altmayer e outros, Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995), e Garrido e outros, Rev. Esp. Anestesiol. Reanim., 41, 308-12 (1994)). Além disso, docetaxel mostrou ligar-se a proteínas de plasma humano (veja, por exemplo, Urien e outros, Invest. New Drugs, 14(2), 147-51 (1996)).

Para fornecer um exemplo, proteínas veículo são também descritas abaixo. É entendido que esta descrição geralmente aplica-se a polímeros biocompatíveis. A proteína veículo (tal como albumina) na composição geralmente serve como um veículo para o agente farmacêutico pobremente solúvel em água, isto é, a proteína veículo na composição torna o agente farmacêutico pobremente solúvel em água mais facilmente suspensos em um meio aquoso ou ajuda manter a suspensão quando comparada a composições não compreendendo uma proteína veículo. Isto pode evitar o uso de solventes tóxicos para solubilização do agente farmacêutico pobremente solúvel em água, e desse modo pode reduzir um ou mais efeitos colaterais de administração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água em um indivíduo (tal como um ser humano). Desta forma, em algumas modalidades, a composição descrita aqui é substancialmente livre (tal como livre) de tensoativos (tal como Tween 20). Uma composição é "substancialmente livre de tensoativo" se a quantidade de tensoativo na composição não é suficiente para causar um ou mais efeito(s) colateral(is) em um indivíduo quando a composição é administrada ao indivíduo.

Em algumas modalidades, a proteína veículo é associada com o agente farmacêutico pobremente solúvel em água, isto é, a composição compreende agente farmacêutico pobremente solúvel em água associado à proteína veículo. "Associação" ou "associadas" é usado aqui em um sentido geral e refere-se à proteína veículo afetando o comportamento e/ou propriedade do agente farmacêutico pobremente solúvel em água em uma composição aquosa. Por exemplo, a proteína veículo e o agente farmacêutico pobremente solúvel em água são considerados como sendo "associados" se a proteína veículo torna o agente farmacêutico pobremente solúvel em água mais facilmente suspensível em um meio aquoso quando comparado a uma composição sem a proteína veículo. Como outro exemplo, a proteína veículo e o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é associado se a proteína veículo estabiliza o agente farmacêutico pobremente solúvel em água em uma suspensão aquosa. Por exemplo, a proteína veículo e o agente farmacêutico pobremente solúvel em água podem estar presentes em uma

partícula ou uma nanopartícula, que são também descritas aqui.

Um agente farmacêutico pobremente solúvel em água é "estabilizado" por uma proteína veículo em uma suspensão aquosa se ele permanece suspenso em um meio aquoso (tal como sem precipitação ou sedimentação visível) durante um período prolongada de tempo, tal como durante 5 pelo menos cerca de qualquer de 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, ou 72 horas. A suspensão é geralmente, mas não necessariamente, adequada para administração a um indivíduo (tal como ser humano). Tal como descrito acima, estabilidade da suspensão é em algumas modalidades avaliada em temperatura ambiente (tal como 20 a 10 25°C) ou condições refrigeradas (tal como 4°C). A estabilidade pode também ser avaliada sob condições de teste aceleradas, tais como em uma temperatura que é maior do que cerca de 40°C. Tal como descrito acima, a estabilidade da suspensão pode também ser realçada por adição dos agentes de estabilização descritos aqui. A proteína veículo e o agente farmacêutico 15 pobremente solúvel em água na composição pode ser associada de várias maneiras. Por exemplo, em algumas modalidades, a proteína veículo está em mistura com o agente farmacêutico pobremente solúvel em água. Em algumas modalidades, a proteína veículo encapsula ou captura o agente farmacêutico pobremente solúvel em água. Em algumas modalidades, a 20 proteína veículo é ligada (tal como não covalentemente ligada) ao agente farmacêutico pobremente solúvel em água. Em algumas modalidades, a composição pode exibir um ou mais dos aspectos acima.

Em algumas modalidades, a composição compreende partículas 25 (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistindo essencialmente em) um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e uma proteína veículo. Quando o agente farmacêutico pobremente solúvel em água está em uma forma líquida, as partículas ou nanopartículas são também referidas como gotas ou nanogotas. Em algumas modalidades, o 30 agente pobremente solúvel em água é revestido com a proteína veículo. Partículas (tais como nanopartículas) de agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água foram descritas nas, por exemplo, Patentes dos Estados Uni-

dos N^{os} 5.916.596; 6.506.405; e 6.537.579 e também na Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos N^o 2005/0004002A1.

Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) com um diâmetro mediano ou médio de não maior do que cerca de 1000 nanômetros (nm), tal como menos do que cerca de qualquer de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, e 100 nm. Em algumas modalidades, o diâmetro mediano ou médio das partículas é no maior do que cerca de 200 nm. Em algumas modalidades, o diâmetro mediano ou médio das partículas é entre cerca de 20 a cerca de 400 nm. Em algumas modalidades, o diâmetro mediano ou médio das partículas é entre cerca de 40 a cerca de 200 nm. Em algumas modalidades, as nanopartículas na composição possuem um tamanho mediano ou médio de partícula de não maior do que cerca de 200 nm. Em algumas modalidades, as partículas são estéreis filtráveis. As partículas (tais como nanopartículas) descritas aqui podem estar presentes em uma formulação seca (tal como composição liofilizada) ou suspensa em um meio biocompatível. Meios biocompatíveis adequados incluem, mas não são limitados a, água, meios aquosos tamponados, salina, salina tamponada, soluções opcionalmente tamponadas de aminoácidos, soluções opcionalmente tamponadas de proteínas, soluções opcionalmente tamponadas de açúcares, soluções opcionalmente tamponadas de vitaminas, soluções opcionalmente tamponadas de polímeros sintéticos, emulsões contendo lipídeo, e similares.

A quantidade de proteína veículo na composição descrita aqui variará dependendo do agente farmacêutico pobremente solúvel em água e outros componentes na composição. Em algumas modalidades, a composição compreende uma proteína veículo em uma quantidade que seja suficiente para estabilizar o agente farmacêutico pobremente solúvel em água em uma suspensão aquosa, por exemplo, na forma de uma suspensão coloidal estável (tal como uma suspensão estável de nanopartículas). Em algumas modalidades, a proteína veículo está em uma quantidade que reduzi a taxa de sedimentação do agente farmacêutico pobremente solúvel em água em um meio aquoso. Para composições contendo partícula, a quantidade da

proteína veículo também depende do tamanho e densidade de partículas do agente farmacêutico pobremente solúvel em água.

Em algumas modalidades, a proteína veículo está presente em uma quantidade que é suficiente para estabilizar o agente farmacêutico pobremente solúvel em água em uma suspensão aquosa em uma certa concentração. Por exemplo, a concentração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição é cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/ml, incluindo por exemplo qualquer de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/ml, cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/ml, cerca de 1 a cerca de 10 mg/ml, cerca de 2 a cerca de 8 mg/ml, e cerca de 4 a cerca de 6 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água é pelo menos cerca de qualquer de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, e 50 mg/ml. Em algumas modalidades, a proteína veículo está presente em uma quantidade que evita uso de tensoativos (tais como Tween 80 ou Cremophor), a fim de que a composição seja livre ou substancialmente livre de tensoativo (tal como Tween 80 ou Cremophor).

Em algumas modalidades, a composição, em forma líquida, compreende de cerca de 0,1% a cerca de 50% (peso/volume) (por exemplo, cerca de 0,5% (peso/volume), cerca de 5% (peso/volume), cerca de 10% (peso/volume), cerca de 15% (peso/volume), cerca de 20% (peso/volume), cerca de 30% (peso/volume), cerca de 40% (peso/volume), cerca de 50% (peso/volume)) da proteína veículo. Em algumas modalidades, a composição, em forma líquida, compreende cerca de 0,5% a cerca de 5% (peso/volume) da proteína veículo.

Em algumas modalidades, a relação de peso de proteína veículo, por exemplo, albumina, para o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é de modo que uma quantidade suficiente de agente farmacêutico pobremente solúvel em água ligue-se a, ou seja, transportado por, a célula. Embora a relação de peso de proteína veículo para agente farmacêutico deverá ser otimizada para combinações de fármaco e proteína veículo dife-

rentes, geralmente a relação de peso de proteína veículo, por exemplo, albumina, para agente farmacêutico (peso/peso) é cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, incluindo por exemplo qualquer de cerca de 0,02:1 a cerca de 50:1, cerca de 0,05:1 a cerca de 20:1, cerca de 0,1:1 a cerca de 20:1, cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1. Em algumas modalidades, a relação de peso de proteína veículo para agente farmacêutico é cerca de qualquer de 18: 1 ou menos, tal como cerca de qualquer de 15:1 ou menos, 14:1 ou menos, 13:1 ou menos, 12:1 ou menos, 11 :1 ou menos, 10:1 ou menos, 9:1 ou menos, 8:1 ou menos, 7:1 ou menos, 6:1 ou menos, 5:1 ou menos, 4:1 ou menos, e 3:1 ou menos. Em algumas modalidades, a proteína veículo permite a composição ser administrada a um indivíduo (tal como ser humano) sem significantes efeitos colaterais. Em algumas modalidades, a proteína veículo (tal como albumina) está em uma quantidade que é eficaz para reduzir um ou mais efeitos colaterais de administração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água a um humano. O termo "redução de um ou mais efeitos colaterais de administração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água" refere-se a redução, alívio, eliminação, ou evitação de um ou mais efeitos indesejáveis causados pelo agente farmacêutico pobremente solúvel em água, assim como efeitos colaterais causados por liberação de veículos (tais como solventes que administram os agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água adequados para injeção) usados para liberar o agente farmacêutico pobremente solúvel em água. Tais efeitos colaterais incluem, por exemplo, mielossupressão, neurotoxicidade, hipersensibilidade, inflamação, irritação venosa, flebite, dor, irritação de pele, neuropatia periférica, febre neutropênica, reação anafilática, trombose venosa, extravasamento, e combinações dos mesmos. Estes efeitos colaterais, no entanto, são meramente exemplares e outros efeitos colaterais, ou combinação de efeitos colaterais, associados com vários agentes farmacêuticos podem ser reduzidos.

Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consis-

tindo em ou consistindo essencialmente em) um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e uma albumina, em que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição (peso/peso) é cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, incluindo por exemplo qualquer de cerca de 0,02:1 a cerca de 50:1, cerca de 0,05:1 a cerca de 20:1, cerca de 0,1:1 a cerca de 20:1, cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9: 1. Em algumas modalidades, a relação de peso de proteína veículo para agente farmacêutico é cerca de qualquer de 18:1 ou menos, 15:1 ou menos, 14:1 ou menos, 13:1 ou menos. 12:1 ou menos, 11:1 ou menos, 10:1 ou menos, 9:1 ou menos, 8:1 ou menos, 7:1 ou menos, 6:1 ou menos, 5:1 ou menos, 4:1 ou menos, e 3:1 ou menos. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é revestido com a albumina. Em algumas modalidades, as partículas (tais como nanopartículas) compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e albumina estão suspensas em um meio aquoso (tal como um meio aquoso contendo albumina). Por exemplo, a composição pode ser uma suspensão coloidal das partículas de agente farmacêutico pobremente solúvel em água (tais como nanopartículas). Em algumas modalidades, a composição é uma composição seca (tal como liofilizada) que pode ser reconstituída ou ressuspensa a uma suspensão estável de partículas ou descrita aqui. A concentração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água na composição líquida ou composição reconstituída pode ser diluída (0,1 mg/ml) ou concentrada (100 mg/ml), incluindo por exemplo qualquer de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/ml, cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/ml, cerca de 1 a cerca de 10 mg/ml, cerca de 2 mg/ml a cerca de 8 mg/ml, cerca de 4 a cerca de 6 mg/ml, e 5 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água (tal como docetaxel) é maior do que cerca de 0,1 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água é maior do que cerca de qualquer de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, ou 50 mg/ml. Em algu-

mas modalidades, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água é um taxano ou um derivado dos mesmos (tal como docetaxel ou um derivado dos mesmos).

Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo docetaxel, tais como nanopartículas com um diâmetro mediano ou médio de entre cerca de 20 a cerca de 400 nm. Em algumas modalidades, as partículas possuem um diâmetro mediano ou médio de entre cerca de 40 a cerca de 200 nm. Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistindo essencialmente em) docetaxel e albumina. Em algumas modalidades, o docetaxel é revestido com albumina. Em algumas modalidades, a relação de peso da albumina para o docetaxel (peso/peso) na composição é cerca de 0,01 :1 a cerca de 100:1, incluindo por exemplo qualquer de cerca de 0,02:1 a cerca de 50:1, cerca de 0,05:1 a cerca de 20:1, cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1. hi algumas modalidades, a relação de albumina para docetaxel (peso/peso) é cerca de qualquer de 18:1 ou menos, 15:1 ou menos, 14:1 ou menos, 13:1 ou menos, 12:1 ou menos, 10:1 ou menos, 9:1 ou menos, 8:1 ou menos, 7:1 ou menos, 6:1 ou menos, 5:1 ou menos, 4:1 ou menos, e 3:1 ou menos.

Em algumas modalidades, as partículas (tais como nanopartículas) compreendendo docetaxel e albumina estão suspensas em um meio aquoso (tal como um meio aquoso contendo a albumina). Por exemplo, a composição pode ser uma suspensão coloidal das partículas contendo docetaxel (tais como nanopartículas). Em algumas modalidades, a composição é uma composição seca (tal como liofilizada) que pode ser reconstituída a uma suspensão aquosa das partículas contendo docetaxel. Em algumas modalidades, a concentração do docetaxel na composição é entre cerca de 0,1 mg/ml e cerca de 100 mg/ml, incluindo por exemplo qualquer de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/ml, cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/ml, cerca de 1 a cerca de 10 mg/ml, cerca de 2 a cerca de 8 mg/ml, cerca de 4 a cerca de 6 mg/ml, e cerca de 5 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração de

docetaxel é pelo menos cerca de qualquer de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, e 50 mg/ml.

Docetaxel anidroso

- 5 Além do uso de agentes de estabilização descritos aqui (tais como citrato de sódio e citrato de sódio/cloreto de sódio), foi surpreendentemente constatado que o uso de docetaxel anidroso resulta em uma formulação mais estável que pode ser produzida com um docetaxel hidratado tal como triidrato de docetaxel ou hemi-hidrato. As formulações de docetaxel
- 10 anidrosas da presente invenção também melhoram a estabilidade das suspensões de nanopartícula aquosas de modo que a estabilidade das suspensões, ou antes de ou depois de liofilização, exceda 1 dia. Além disso, os benefícios de estabilidade adicionada de docetaxel anidroso também estendem-se a formulações convencionais tais como uma formulação em Tween
- 15 80, Cremophor ou outros tensoativos conhecidos.

- Desta forma, de acordo com a presente invenção, docetaxel pode ser dissolvido em solvente farmacologicamente aceitável ou solventes em uma concentração final na faixa de cerca de 1 a 99% v/v, mais preferivelmente na faixa de cerca de 5 a 25% v/v. Solventes incluem, por exemplo,
- 20 solventes clorados, acetato de etila, etanol, tetraidrofurano, dioxano, acetonitrilo, acetona, sulfóxido de dimetila, formamida de dimetila, pirrolidinona de metila, óleos tais como óleo de soja, óleo de açafrão e outros óleos injetáveis e similares.

- Em algumas modalidades, nesse ponto é fornecida uma composição compreendendo docetaxel, em que o docetaxel usado para preparação da composição está em uma forma anidrosa. Em algumas modalidades, a invenção fornece uma composição compreendendo docetaxel, em que pelo menos alguns do docetaxel na composição está em uma forma anidrosa. Por exemplo, em algumas modalidades, pelo menos cerca de 10% (tal
- 25 como pelo menos cerca de qualquer de 20%, 30%, 40%, e 50%) do docetaxel na composição está em uma forma anidrosa. Em algumas modalidades, a composição além disso compreende um agente de estabilização (tal como
- 30

o agente de estabilização descrito aqui).

Em algumas modalidades, a composição compreende docetaxel e um polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo descrita aqui, por exemplo, albumina), em que o docetaxel usado para preparação da
5 composição está em uma forma anidrosa. Em algumas modalidades, a composição compreende docetaxel, um polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo descrita aqui, por exemplo albumina) e um agente de estabilização (tal como um agente de estabilização descrito aqui), em que o docetaxel usado para preparação da composição está em uma forma ani-
10 drosa. Em algumas modalidades, a composição é substancialmente livre (tal como livre) de tensoativos. Em algumas modalidades, a composição compreende tensoativo.

Em algumas modalidades, a invenção fornece uma composição compreendendo docetaxel e um polímero biocompatível (tal como uma pro-
15 teína veículo, por exemplo, albumina), em que pelo menos alguns do docetaxel na composição está em uma forma anidrosa. Por exemplo, em algumas modalidades, pelo menos cerca de 10% (tal como pelo menos cerca de qualquer de 20%, 30%, 40%, e 50%) do docetaxel na composição está em uma forma anidrosa. Em algumas modalidades, a composição além disso
20 compreende um agente de estabilização (tal como o agente de estabilização descrito aqui).

Em algumas modalidades, a invenção fornece uma composição compreendendo docetaxel e um tensoativo (tal como anidroso tensoativo), em que o docetaxel usado para preparação da composição está em uma
25 forma anidrosa. Em algumas modalidades, o tensoativo usado para preparação da composição está em uma forma anidrosa. Tensoativos adequados incluem, por exemplo, polissorbato (tal como Tweens) e Cremophor. Em algumas modalidades, a composição pode também compreender um agente de estabilização descrito aqui. Em algumas modalidades, a invenção forne-
30 ce uma composição compreendendo docetaxel e um tensoativo, em que pelo menos alguns do docetaxel na composição está em uma forma anidrosa. Por exemplo, em algumas modalidades, pelo menos cerca de 10% (tal

como pelo menos cerca de qualquer de 20%, 30%, 40%, e 50%) do docetaxel na composição está em uma forma anidrosa.

Em algumas modalidades, a composição descrita aqui é uma composição seca (tal como liofilizada) que pode ser reconstituída, ressuspensa, ou re-hidratada geralmente para formar uma suspensão aquosa estável do docetaxel. Em algumas modalidades, a composição é uma composição líquida (tal como aquosa) obtida através de reconstituição ou ressuspensão de uma composição seca. Em algumas modalidades, a composição é uma composição líquida intermediária (tal como aquosa) que pode ser seca (tal como liofilizada).

Em algumas modalidades, nesse ponto é fornecido um método de preparo de composições compreendendo docetaxel e um tensoativo, em que o método compreende combinação de um docetaxel anidroso com o tensoativo. Em algumas modalidades, o tensoativo usado para preparação da composição é anidroso. Em certa modalidade, nesse ponto é fornecido um método de preparo de uma composição compreendendo docetaxel e um polímero biocompatível (tal como as proteínas veículo, por exemplo, albumina), em que o método compreende combinação de um docetaxel anidroso com um polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo, por exemplo albumina). Também fornecidas são composições produzidas por métodos descritos aqui.

Outros Componentes nas Composições

As composições descritas aqui podem incluir outros agentes, excipientes, ou estabilizantes para melhorar as propriedades da composição. Exemplos de excipientes e diluentes adequados incluem, mas não são limitados a, lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma de acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, solução de salina, xarope, metilcelulose, metil- e propil-hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnésio e óleo mineral. As formulações podem adicionalmente incluir agentes lubrificantes, agentes umectantes, agentes de emulsificação e suspensão, agentes conservantes, agentes adoçantes ou agentes aromatizan-

tes. Exemplos de agentes de emulsificação incluem ésteres de tocoferol tais como succinato de polietileno glicol de tocoferila e similares, pluronic[®], emulsificantes com base em compostos de polióxido de etileno, Span 80 e compostos relacionados e outros emulsificantes conhecidos na técnica e aprovados para uso em formas de dosagem animais ou humanas. As composições podem ser formuladas a fim de fornecer liberação rápida, prolongada ou atrasada do ingrediente ativo depois de administração ao paciente por emprego de procedimentos bem conhecidos na técnica.

Composições preferidas para administração através de injeção incluem aquelas compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água como o ingrediente ativo em associação com um agente tensoativo (ou agente umectante ou tensoativo), ou na forma de uma emulsão (por exemplo, como uma emulsão água em óleo ou óleo em água). Outros ingredientes podem ser adicionados, por exemplo, manitol ou outros veículos farmacêuticamente aceitáveis, se necessário.

Em algumas modalidades, a composição é adequada para administração a um ser humano. Em algumas modalidades, a composição é adequada para administração a um mamífero tal como, no contexto veterinário, incluindo animais domésticos e animais agrícolas. Há uma larga variedade de formulações adequadas da composição inventiva (veja, por exemplo, Patente dos Estados Unidos Nºs 5.916.596 e 6.096.331). As seguintes formulações e métodos são meramente exemplares e não são de nenhum modo limitantes. Formulações adequadas para administração oral podem consistir em (a) soluções líquidas, tais como uma quantidade eficaz do composto dissolvido em diluentes, tais como água, salina, ou suco de laranja, (b) cápsulas, sachês ou comprimidos, cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, como sólidos ou grânulos, (c) suspensões em um líquido apropriado, (d) emulsões adequadas, e (e) pós. Formas de comprimido podem incluir um ou mais de lactose, manitol, amido de milho, amido de batata, celulose microcristalina, acácia, gelatina, dióxido de silício coloidal, croscarmellose sódica, talco, estearato de magnésio, ácido esteárico, e outros excipientes, corantes, diluentes, agentes de tamponamento,

agentes umectantes, conservantes, agentes aromatizantes, e excipientes farmacologicamente compatíveis. Formas de losango podem compreender o ingrediente ativo em um aromatizante, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto, assim como pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia, emulsões, géis, e similares contendo, além do ingrediente ativo, tais excipientes como são conhecidos na técnica.

Formulações adequadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis isotônicas aquosas e não-aquosas, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos, e solutos que administram a formulação compatível com o sangue do receptor planejado, e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão, solubilizantes, agentes de espessamento, estabilizantes, e conservantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes selados de dose unitária ou multidoses, tais como ampolas e frascos, e podem ser armazenadas em uma condição seca por congelamento (liofilizada) requerendo apenas a adição do excipiente líquido estéril, por exemplo, água, para injeções, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões de injeção extemporânea podem ser preparadas de pós, grânulos, e comprimidos estéreis do tipo anteriormente descrito.

Formulações adequadas para administração por aerosol compreendem a composição inventiva que incluem soluções estéreis isotônicas aquosas e não aquosas, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos, e solutos, assim como suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão, solubilizantes, agentes de espessamento, estabilizantes, e conservantes, sozinhos ou em combinação com outros componentes adequados, que podem ser produzidos em formulações de aerosol para serem administrados por meio de inalação. Estas formulações de aerosol podem ser colocadas em propelentes aceitáveis pressurizados, tais como diclorodifluorometano, propano, nitrogênio, e similares. Elas também podem ser formuladas como farmacêuticos para preparações não pressionadas, tais como em um nebulizador ou um atomizador.

Em algumas modalidades, a composição é formulada para possuir um pH na faixa de cerca de 4,5 a cerca de 9,0, incluindo por exemplo, pH nas faixas de qualquer de cerca de 5,0 a cerca de 8,0, cerca de 6,5 a cerca de 7,5, e cerca de 6,5 a cerca de 7,0. Em algumas modalidades, o pH da composição é formulado a não menos do que cerca de 6, incluindo por exemplo não menos do que cerca de qualquer de 6,5, 7, ou 8 (tal como cerca de 7,5 ou cerca de 8). A composição pode também ser produzida para ser isotônica com o sangue pela adição de um modificador de tonicidade adequado, tal como glicerol.

10 Também fornecidos são artigos de fabricação compreendendo as composições descritas aqui em embalagem adequada. Embalagem adequada para composições descritas aqui são conhecidas na técnica, e incluem, por exemplo, frascos (tais como frascos selados), recipientes (tais como recipientes selados), ampolas, garrafas, jarras, embalagem flexível (por exemplo, bolsas plásticas ou Mylar de seladas), e similares. Estes artigos de fabricação podem também ser esterilizados e/ou selados. Também fornecidas são formas de dosagem unitárias compreendendo as composições descritas aqui. Estas formas de dosagem unitárias podem ser armazenadas em uma embalagem adequada em dosagens unitárias únicas ou múltiplas e podem também ser além disso esterilizadas e seladas.

20 A presente invenção também fornece *estojos* compreendendo composições (ou formas de dosagens unitárias e/ou artigos de fabricação) descritas aqui e podem também compreender instrução(ões) em métodos de uso da composição, tais como usos também descritos aqui. Em algumas modalidades, o *estojo* da invenção compreende a embalagem descrita acima. Em outras modalidades, o *estojo* da invenção compreende a embalagem descrita acima e uma segunda embalagem compreendendo um tampão. Ela pode também incluir outros materiais desejáveis de um ponto de vista comercial e do usuário, incluindo outros tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas, e suplementos de embalagem com instruções para desempenho de quaisquer métodos descritos aqui.

Estojos podem também ser com a condição de que contenham

dosagens suficientes do agente farmacêutico pobremente solúvel em água (tal como docetaxel) tal como descrito aqui para fornecer tratamento eficaz para um indivíduo durante um período prolongada, tal como qualquer de uma 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 ou mais. *Estojos* podem também incluir doses unitárias múltiplas do agente farmacêutico pobremente solúvel em água e composições farmacêuticas e instruções para uso e embaladas em quantidades suficientes para armazenagem e uso em farmácias, por exemplo, farmácias de hospital e farmácias de composição.

10 Método de Fabricação e Uso das Composições

Também fornecidos são métodos de fabricação e uso de composições descritas aqui. Por exemplo, nesse ponto é fornecido um método de preparo de uma composição compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água (tal como um taxano, por exemplo, paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel), opcionalmente um polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo, por exemplo, albumina), e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização, compreendendo combinação de (tal como mistura) uma composição contendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e opcionalmente um polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo) com um agente de estabilização.

Também fornecidos são métodos para a formação de nanopartículas de docetaxel preparadas sob condições de forças de cisalhamento elevadas (por exemplo, sonicação, homogeneização por pressão alta ou similares). A preparação de nanopartículas de polímeros biocompatíveis (por exemplo, albumina) é descrita em, por exemplo, Patentes dos Estados Unidos Nºs 5.916.596; 6.506.405 e 6.537.579 e também na Publicação de Patente dos Estados Unidos 2005/0004002 A1, incorporadas aqui através de referência.

30 Resumidamente, o agente farmacêutico pobremente solúvel em água (tal como docetaxel) é dissolvido em um solvente orgânico, e a solução pode ser adicionada a uma solução de albumina aquosa. A mistura é sub-

metida à homogeneização por pressão alta. O solvente orgânico pode em seguida ser removido através de evaporação. A dispersão obtida pode ser também liofilizada. Solventes orgânicos adequados incluem, por exemplo, cetonas, ésteres, éteres, solventes clorados, e outros solventes conhecidos na técnica. Por exemplo, o solvente orgânico pode ser cloreto de metileno ou clorofórmio/etanol (por exemplo, com uma relação de 1 :9, 1 :8, 1 :7, 1 :6, 1 :5, 1 :4, 1 :3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, ou 9:1).

Foi surpreendentemente constatado que composições de docetaxel, tais como aquelas preparadas nas referências citadas acima, possuem estabilidade durando menos do que 1 dia. De fato, quando testadas, muitas das composições foram estáveis durante apenas 4 a 8 horas. A presente invenção permite aumento de estabilidade líquida e estabilidade pós-reconstituição através de adição de certos estabilizantes antes da formação de nanopartículas ou depois que as nanopartículas foram formadas.

Há por esse motivo métodos fornecidos de estabilização de uma composição compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água, compreendendo combinação da composição com um agente de estabilização, em que a composição resultante é estável sob a mesma condição sob a qual a composição é instável antes da adição do agente de estabilização. Em algumas modalidades, o método além disso compreende identificação e seleção de uma composição que é instável sob certas condições. Em algumas modalidades, a composição para seleção compreende um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e uma proteína veículo (tal como albumina). Em algumas modalidades, a composição para seleção compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo o agente farmacêutico pobremente solúvel em água e uma proteína veículo (tal como albumina).

Excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem também ser adicionados à composição. Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser uma solução, emulsão ou suspensão. Por exemplo, uma emulsão de propofol em óleo e estabilizada por lecitina, é bem conhecida na técnica. Outras formulações de emulsão ou nanopartícula da invenção podem

também ser preparadas. Uma emulsão é formada através de homogeneização sob forças de cisalhamento elevadas e pressão alta. Tal homogeneização é convenientemente realizada em um homogenizador por pressão alta, tipicamente operado em pressões na faixa de cerca de 20,68 até 206,84 MPa (3.000 até 30.000 psi). De preferência, tais processos são realizados em pressões na faixa de cerca de 41,37 até 172,37 MPa (6.000 até 25.000 psi). A emulsão resultante compreende muitas pequenas nanogotas do solvente não aquoso contendo o agente farmacologicamente ativo dissolvido e muitas pequenas nanogotas do agente de estabilização de proteína. Métodos aceitáveis de homogeneização incluem processos conferindo cisalhamento elevado e cavitação tal como, por exemplo, homogeneização de pressão alta, misturadores por cisalhamento elevado, sonicação, impulsores de cisalhamento elevado e similares.

Sistemas coloidais preparados de acordo com a presente invenção podem ser também convertidos em forma de pó através de remoção da água, por exemplo, através de liofilização em um perfil de temperatura-tempo adequado. A proteína (por exemplo, HSA) propriamente dita age como um crioprotetor, e o pó é facilmente reconstituído por adição de água, salina ou tampão, sem a necessidade de usar crioprotetores convencionais tais como manitol, sacarose, glicina e similares. Enquanto não requerido, é certamente entendido que crioprotetores convencionais podem ser adicionados às composições farmacêuticas se desse modo desejado.

O agente de estabilização pode ou ser misturado com o agente farmacêutico pobremente solúvel em água e/ou a proteína veículo durante preparação da composição de agente farmacêutico pobremente solúvel em água/proteína veículo, ou adicionado depois que a composição de agente farmacêutico pobremente solúvel em água/proteína veículo é preparada. Por exemplo, o agente de estabilização pode estar presente em uma proteína solução antes de formação da composição de agente farmacêutico pobremente solúvel em água/proteína veículo. O agente de estabilização pode também ser adicionado junto com um meio aquoso usado para reconstituir/suspender a composição de agente farmacêutico pobremente solúvel em água/proteína

veículo ou adicionado a uma suspensão aquosa da proteína veículo-associadas agente farmacêutico pobremente solúvel em água. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é misturado com a composição de agente farmacêutico pobremente solúvel em água/proteína veículo antes de liofilização. Em algumas modalidades, o agente de estabilização é adicionado como um componente seco à composição de agente farmacêutico/proteína veículo liofilizada. Em algumas modalidades quando a composição compreende partículas (tais como nanopartículas), o agente de estabilização pode ser adicionado ou antes ou depois que as partículas são formadas.

10 Em algumas modalidades quando a adição do agente de estabilização muda o pH da composição, o pH na composição é geralmente (mas não necessariamente) ajustado a um pH desejado. Valores de pH exemplares das composições incluem, por exemplo, cerca de 5 a cerca de 8,5. Em algumas modalidades, o pH da composição é ajustado a não menos do que 15 cerca de 6, incluindo por exemplo não menos do que cerca de qualquer de 6,5, 7, ou 8 (tal como cerca de 7,5 ou 8).

Também fornecidos são métodos de fabricação de composições farmacêuticas compreendendo combinação de quaisquer das composições descritas aqui (incluindo aquelas acima) com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

20 Também fornecidos aqui são métodos de uso das composições da presente invenção. Em algumas modalidades, forneceram um método para tratamento de uma doença ou condição que é responsiva a um agente farmacêutico pobremente solúvel em água compreendendo administração 25 de uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico pobremente solúvel em água, opcionalmente um polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo), e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Por exemplo, em algumas modalidades, forneceram um método de tratamento de câncer em um 30 indivíduo (tal como ser humano) compreendendo administração ao indivíduo de uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de uma agente

anti-neoplásico pobremente solúvel em água (tal como docetaxel), opcionalmente uma proteína veículo, e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a

5 quantidade do agente de estabilização na composição não causa quaisquer efeitos toxicológicos quando a composição é administrada em um indivíduo (tal como ser humano). Em algumas modalidades, a invenção fornece um método de tratamento de câncer em um indivíduo (tal como ser humano) compreendendo administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de

10 docetaxel, em que o docetaxel usado para preparação da composição está em forma anidrosa. Por exemplo, o docetaxel pode estar anidroso antes de ser incorporado na composição.

O termo "quantidade eficaz" usado aqui refere-se a uma quantidade de um composto ou composição suficiente para tratar um distúrbio, condição ou doença especificado tal como melhorar, paliar, diminuir, e/ou

15 atrasar um ou mais de seus sintomas. Em referência a cânceres ou outra proliferação celular indesejável, uma quantidade eficaz compreende uma quantidade suficiente para induzir um tumor encolher e/ou diminuir o taxa de desenvolvimento do tumor (tal como suprimir desenvolvimento de tumor).

20 Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para atrasar desenvolvimento. Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para prevenir ocorrência e/ou recorrência. Uma quantidade eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações.

25 Cânceres a serem tratados por composições descritas aqui (tal como uma composição compreendendo um agente anti-neoplásico pobremente solúvel em água tal como docetaxel, rapamicina, e 17-AAG) incluem, mas não são limitados a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, e leucemia. Exemplos de cânceres que podem ser tratados por composições des-

30 critas aqui incluem, mas não são limitados a, câncer de célula escamosa, câncer de pulmão (incluindo câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena, adenocarcinoma do pulmão, e carcinoma

escamoso do pulmão), câncer do peritônio, câncer hepatocelular, câncer gástrico ou de estômago (incluindo câncer gastrointestinal), câncer pancreático, glioblastoma, câncer cervical, câncer ovariano, câncer de fígado, câncer de bexiga, heptoma, câncer de mama, câncer de cólon, melanoma, carcinoma endometrical ou uterino, carcinoma de glândula salivar, câncer de rim ou renal, câncer de fígado, câncer de próstata, câncer vulval, câncer de tireóide, carcinoma hepático, câncer de cabeça e pescoço, câncer colorretal, câncer retal, sarcoma de tecido macio, sarcoma de Kaposi, linfoma de célula B (incluindo linfoma de não Hodgkin de grau baixo/folicular (NHL), NHL linfocítico pequeno (SL), NHL de grau intermediário/folicular, NHL de grau difuso intermediário, NHL imunoblástico de grau alto, NHL linfoblástico de grau alto, NHL de célula não clivada pequena de grau alto, NHL de doença volumosa, linfoma de célula de manto, linfoma relacionado a auxiliares, e macroglobulinemia de Waldenstrom), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), mieloma, leucemia de célula pilosa, leucemia mieloblástica crônica, e distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (PTLD), assim como proliferação vascular anormal associada com facomatoses, edema (tal como aquele associado com tumores cerebrais), e síndrome de Meigs. Em algumas modalidades, nesse ponto é fornecido um método de tratamento de câncer metastático (que é, câncer que metastizou do tumor primário). Em algumas modalidades, nesse ponto é fornecido um método de redução de proliferação celular e/ou migração celular. Em algumas modalidades, nesse ponto é fornecido um método de tratamento de hiperplasia.

Em algumas modalidades, nesse ponto são fornecidos métodos de tratamento de câncer em estágio(s) avançado(s). Em algumas modalidades, nesse ponto são fornecidos métodos de tratamento de câncer de mama (que podem ser positivo de HER2 ou negativo de HER2), incluindo, por exemplo, câncer de mama avançado, câncer de mama de estágio IV, câncer de mama localmente avançado, e câncer de mama metastático. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de pulmão, incluindo, por exemplo, câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC, tal como NSCLC avançado), câncer de pulmão de célula pequena (SCLC, tal como SCLC avançado).

do), e malignidade de tumor sólido avançado no pulmão. Em algumas modalidades, o câncer é câncer ovariano, câncer de cabeça e pescoço, malignidades gástricas, melanoma (incluindo melanoma metastático), câncer colorretal, câncer pancreático, e tumores sólidos (tais como tumores sólidos avançados). Em algumas modalidades, o câncer é qualquer de (e em algumas modalidades selecionadas do grupo consistindo em) câncer de mama, câncer colorretal, câncer retal, câncer de pulmão de célula não pequena, linfoma de não Hodgkins (NHL), câncer de célula renal, câncer de próstata, câncer de fígado, câncer pancreático, sarcoma de tecido macio, sarcoma de Kaposi, carcinoma carcinóide, câncer de cabeça e pescoço, melanoma, câncer ovariano, mesotelioma, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, e mieloma múltiplo. Em algumas modalidades, o câncer é um tumor sólido. Em algumas modalidades, o câncer é qualquer de (em algumas modalidades, selecionado do grupo consistindo em) câncer de próstata, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço, câncer pancreático, câncer de pulmão, e câncer ovariano.

Indivíduos adequados para recebimento destas composições depende da natureza do agente farmacêutico pobremente solúvel em água, assim como a doença/condição/distúrbio a ser tratado e/ou prevenido. Desse modo, o termo indivíduo inclui qualquer dos vertebrados, mamíferos, e seres humanos dependendo do uso adequado pretendido. Em algumas modalidades, o indivíduo é um mamífero. Em algumas modalidades, o indivíduo é qualquer um ou mais de ser humano, bovino, eqüino, felino, canino, roedor, ou primata. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano.

Em outro aspecto, nesse ponto é fornecido um método de tratamento de carcinoma (tal como carcinoma de cólon) em um indivíduo, em que o método compreende administração ao indivíduo de uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de docetaxel e uma proteína veículo (tal como albumina). Em algumas modalidades, a composição além disso compreende um agente de estabilização descrito aqui, tal como citrato. Em algumas modalidades, o docetaxel usado para preparação da composição que é administrada ao indivíduo está em uma forma anidrosa. O docetaxel e

a proteína veículo podem estar presentes na formas de nanopartículas (tais como nanopartículas descritas aqui).

As composições descritas aqui podem ser administradas sozinhas ou em combinação com outros agentes farmacêuticos, incluindo agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água. Por exemplo, quando a composição compreende um taxano (tal como docetaxel), ela pode ser co-administrada com um ou mais outros agentes quimoterapêuticos incluindo, mas não são limitados a, carboplatina, navelbine[®] (vinorelbina), antraciclina (Doxil), lapatinib (GW57016), Herceptin, gencitabina (Gemzar[®]), capecitabina (Xeloda[®]), alimta, cisplatina, 5-fluorouracila, epirubicina, ciclofosfamida, avastina, velcade[®], etc. Em algumas modalidades, a composição de taxano é co-administrada com um agente quimoterapêutico selecionado do grupo consistindo em anti-metabólitos (incluindo análogos de nucleosídeo), agentes com base em platina, agentes de alquilação, inibidores de tirosina cinase, antibióticos de antraciclina, alcalóides de vinca, inibidores de proteassoma, macrolídeos, e inibidores de topoisomerase. Estes outros agentes farmacêuticos podem estar presentes na mesma composição como o fármaco (tal como taxano), ou em uma composição separada que é administrada simultaneamente ou seqüencialmente com a composição contendo fármaco (tal como taxano).

Métodos de terapia de combinação usando formulações de nanopartícula de taxano com outros agentes (ou métodos terapêuticos) foram descritos no Pedido de Patente Internacional Nº PCT/US2006/006167.

A dose da composição inventiva administrada a um indivíduo (tal como ser humano) variará com a composição particular, o método de administração, e a doença particular que está sendo tratada. A dose deve ser suficiente para efetuar uma resposta desejável, tal como uma resposta terapêutica ou profilática contra uma doença ou condição particular. Por exemplo, a dosagem de docetaxel administrada pode ser cerca de 1 a cerca de 300mg/m², incluindo por exemplo cerca de 10 a cerca de 300 mg/m², cerca de 30 a cerca de 200 mg/m², e cerca de 70 a cerca de 150 mg/m². tipicamente, a dosagem de docetaxel na composição pode ser na faixa de cerca de 50 a cerca de 200 mg/m² quando dada em uma programação de 3 semanas, ou

cerca de 10 a cerca de 100 mg/m² quando dada em uma programação semanal. Além disso, se dada em um regime metronômico (por exemplo, diariamente ou algumas vezes por semana), a dosagem pode ser na faixa de cerca de 1 a 50 mg/m².

- 5 Freqüência de dosagem para a composição inclui, mas não é limitado a, pelo menos cerca de qualquer de uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, uma vez em uma semana, duas vezes em uma semana, três vezes em uma semana, quatro vezes em uma semana, cinco vezes em uma semana, seis vezes em uma semana, ou diariamente. Em algumas modalidades, o intervalo entre cada administração é menor do que
- 10 cerca de uma semana, tal como menor do que cerca de qualquer de 6, 5, 4, 3, 2, ou 1 dia. Em algumas modalidades, o intervalo entre cada administração é constante. Por exemplo, a administração pode ser realizada diariamente, a cada dois dias, a cada três dias, a cada quatro dias, a cada cinco dias, ou
- 15 semanalmente. Em algumas modalidades, a administração pode ser realizada duas vezes diariamente, três vezes diariamente, ou mais freqüente.

A administração da composição pode ser prolongada durante um período prolongado de tempo, tal como de cerca de um mês até cerca de três anos. Por exemplo, o regime de dosagem pode ser prolongado durante um período de qualquer de cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,

20 18, 24, 30, e 36 meses. Em algumas modalidades, não há nenhum intervalo na programação de dosagem. Em algumas modalidades, o intervalo entre cada administração é não mais do que cerca de uma semana.

As composições descritas aqui podem ser administradas a um indivíduo (tal como ser humano) por meio de várias rotinas, incluindo, por exemplo, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inalação, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutânea, intra-ocular, intratecal, transmucosal, e transdérmica. Por exemplo, a composição inventiva pode ser administrada por inalação para tratar condições do trato respiratório. A composição pode ser usada para tratar condições respiratórias tal

25 como fibrose pulmonar, bronquiolite obliterante, câncer de pulmão, carcinoma broncoalveolar, e similares. Em uma modalidade da invenção, nanopar-

30

tículas (tais como nanopartículas de albumina) dos compostos inventivos podem ser administrados por qualquer rotina aceitável incluindo, mas não limitado a, oral, intramuscular, transdérmica, intravenosamente, por meio de um inalador ou outros sistemas de liberação originada do ar e similares.

- 5 Quando prepara-se a composição para injeção, particularmente para liberação intravenosa, a fase contínua de preferência compreende uma solução aquosa de modificadores de tonicidade, tamponada a uma faixa de pH de cerca de 5 a cerca de 8,5. O pH pode também ser abaixo de 7 ou abaixo de 6. Em algumas modalidades, o pH da composição é não menos do
10 que cerca de 6, incluindo por exemplo não menos do que cerca de qualquer de 6,5, 7, ou 8 (tal como cerca de 7,5 ou 8).

- As nanopartículas desta invenção podem ser fechadas em uma cápsula dura ou macia, podem ser prensadas em comprimidos, ou podem ser incorporadas com bebidas ou alimento ou de outra maneira incorpora-
15 das na dieta. Cápsulas podem ser formuladas por mistura das nanopartículas com um diluente farmacêutico inerte e inserção da mistura em uma cápsula de gelatina dura do tamanho apropriado. Se cápsulas macias são desejadas, uma suspensão das nanopartículas com um óleo vegetal aceitável, petróleo leve ou outro óleo inerte pode ser encapsulada por máquina em
20 uma cápsula de gelatina.

- Também fornecidos aqui são métodos de redução de efeitos colaterais associados com administração de um agente farmacêutico pobremente solúvel em água a um ser humano, compreendendo administração a um ser humano de uma composição farmacêutica compreendendo o
25 agente farmacêutico pobremente solúvel em água, um polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo), e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização. Por exemplo, a invenção fornece métodos de redução de vários efeitos colaterais associados com administração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água, incluindo, mas
30 não limitado a, mielossupressão, neurotoxicidade, hipersensibilidade, inflamação, irritação venosa, flebite, dor, irritação de pele, neuropatia periférica,

febre neutropênica, reação anafilática, toxicidade hematológica, e toxicidade cerebral ou neurológica, e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, nesse ponto é fornecido um método de redução de reações de hipersensibilidade associado com administração do agente farmacêutico pobremente solúvel em água, incluindo, por exemplo, erupções de pele severas, urticária, eritema, dispnéia, taquicardia, e outros.

Além disso, há um método de realce de estabilidade de composição compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água e opcionalmente um polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo), compreendendo adição à composição de um agente de estabilização em uma quantidade que é eficaz para realçar estabilidade da composição. Em algumas modalidades, forneceram um método de preparo de uma composição compreendendo um agente pobremente solúvel em água (tal como docetaxel), um polímero biocompatível (tal como uma proteína veículo, por exemplo, albumina), e um agente de estabilização, compreendendo combinação do (tal como mistura) agente pobremente solúvel em água e do polímero biocompatível com o agente de estabilização. Em algumas modalidades, a composição é uma composição líquida. Em algumas modalidades, a composição é uma composição pós-reconstituição.

O agente de estabilização pode ou ser misturado com o agente farmacêutico pobremente solúvel em água e/ou a proteína veículo durante preparação da composição de agente farmacêutico pobremente solúvel em água/proteína veículo, ou adicionado junto com um meio aquoso usado para reconstituir a composição farmacêutica/de proteína veículo. Em um aspecto adicional da invenção é fornecido uso das composições descritas aqui na fabricação de um medicamento. Particularmente, a fabricação de um medicamento para uso no tratamento de condições descritas aqui. Além disso, a composição farmacêutica dos mesmos, variavelmente descritos aqui, é também pretendida para uso na fabricação de um medicamento para uso em tratamento das condições e, de acordo com os métodos, descritos aqui, a não ser que de outra maneira mencionada.

Aqueles versados na técnica reconhecerão que diversas varia-

ções são possíveis dentro do escopo e espírito desta invenção. A invenção agora será descrita em maior detalhe através de referência aos seguintes exemplos não limitantes. A não ser que de outra maneira indicado, as estabilidades das composições nos exemplos abaixo são avaliadas ou em 25°C ou 4°C.

Exemplo 1

Este exemplo demonstra a instabilidade de uma preparação de composições farmacêuticas compreendendo docetaxel e albumina preparada tal como descrito na Publicação de Patente dos Estados Unidos 2005/0004002 A1.

30 Mg de docetaxel foram dissolvidos em 2 mL de clorofórmio/etanol. A solução foi em seguida adicionada em 27,0 mL de solução de HSA (3% de peso/volume). A mistura foi homogeneizada durante 5 minutos em RPM baixo (Vitrís homogenizer model Tempest LQ.) a fim de formar uma emulsão bruta, e em seguida transferida em um homogenizador por pressão alta (Avestin). A emulsificação foi desempenhada em 62,05 a 275,79 MPa (9000 a 40.000 psi). O sistema resultante foi transferido em um Rotavap e o solvente foi rapidamente removido em pressão reduzida. A dispersão resultante era translúcida e o diâmetro médio típico das partículas resultantes era na faixa 50 a 220 nm (Z-average, Malvern Zetasizer). A dispersão foi também liofilizada durante 48 horas. O bolo resultante foi facilmente reconstituído à dispersão original por adição de água estéril ou salina. O tamanho de partícula depois de reconstituição era o mesmo tal como antes de liofilização. Quando a suspensão líquida antes de liofilização foi armazenada, foi surpreendentemente constatado que, enquanto a suspensão estava estável em cerca de 4 a 8 horas depois de preparação, em 24 horas, houve alguma sedimentação indicando instabilidade. Similarmente, para a suspensão reconstituída liofilizada foi surpreendentemente constatado que, enquanto a suspensão estava estável em cerca de 4 a 8 horas depois de preparação, em 24 horas, houve alguma sedimentação indicando instabilidade. Esta instabilidade em 24 horas não foi anteriormente observada pelos inventores quando o período de monitoramento depois de preparação e reconstituição

de formulação inicial foi tipicamente apenas 4 a 8 horas.

Exemplo 2

Este exemplo demonstra a instabilidade de nanopartículas de docetaxel preparadas por sonicação.

- 5 25,9 Mg de docetaxel foram adicionados a um frasco de cintilação de 20 mL e dissolvidos em 0,3 mL de clorofórmio. 4,7 mL de HSA (3,0%, peso/volume) foram adicionados à mistura dissolvida em docetaxel. A composição que foi sonicada (Sonic Dismembrator, model 550, Fisher Scientific Company, Pittsburgh, PA 155275) em 50% de capacidade durante 1
- 10 minuto. A mistura foi transferida em um evaporador giratório, e clorofórmio-etanol foi rapidamente removido em 45°C, em pressão reduzida. O diâmetro das partículas de docetaxel resultantes era 250 a 300 nm (Z- average, Malvern Zetasizer). A suspensão precipitou-se em menos do que 1 dia.

Exemplo 3

- 15 Este exemplo demonstra a instabilidade de nanopartículas de docetaxel preparadas por sonicação de óleo de soja teste como um estabilizante.

- 18,0 Mg de docetaxel foram adicionados a um frasco de cintilação de 20 mL e dissolvidos em 0,1 mL de mistura de clorofórmio-etanol.
- 20 0,05 mL de óleo de soja e 2,35 mL de HSA (5,0%, peso/volume) foram adicionados ao solvente orgânico acima. A amostra foi sonicada (Sonic Dismembrator, model 550, Fisher Scientific Company, Pittsburgh, PA 155275) durante 2 minutos. A mistura é transferida em um evaporador giratório, e clorofórmio-etanol é rapidamente removido em 45°C, em pressão reduzida.
- 25 O diâmetro das partículas de docetaxel resultantes foi ~270 nm (Z-average, Malvern Zetasizer). A suspensão precipitou-se em menos do que 1 dia.

Exemplo 4

- Este exemplo demonstra a instabilidade de nanopartículas de docetaxel preparadas por sonicação usando uma mistura de acetato de etila-
- 30 acetato de n-butila. 22,7 mg de docetaxel foram adicionados a um frasco de cintilação de 20 mL e dissolvidos em 1,0 mL de mistura de acetato de etila-
- acetato de n-butila. 2,4 mL de HSA (5,0%, peso/volume) foram adicionados

ao docetaxel dissolvido em solvente orgânico. A amostra foi sonicada (Sonic Dismembrator, model 550, Fisher Scientific Company, Pittsburgh, PA 155275) em 50% de capacidade durante 1 minuto. A mistura foi transferida em um evaporador giratório, e acetato de etila e acetato de n-butila são removidos em
5 pressão reduzida. A composição precipitou-se dentro de uma hora.

Exemplo 5

Este exemplo demonstra a instabilidade de nanopartículas de docetaxel preparadas através de homogeneização por pressão alta.

49,0 Mg de docetaxel foram dissolvidos em 0,56 mL de cloro-
10 fórmio. A solução foi adicionada a 9,6 mL de HSA (5%, peso/volume). A mistura foi pré-homogeneizada para formar uma emulsão bruta, e em seguida transferida em um homogenizador por pressão alta (Avestin). A emulsificação foi desempenhada em 1.265 kg/cm² a 1.406 kg/cm². O sistema resultante foi transferido em um evaporador giratório, e clorofórmio e álcool de
15 t-butila foram removidos em pressão reduzida. O diâmetro das partículas de docetaxel resultantes era 160 a 175 nm (Z-average, Malvern Zetasizer). Precipitação foi observada em < 1 dia. Em exame microscópico, os precipitados cristalinos foram vistos.

Exemplo 6

20 Este exemplo demonstra a instabilidade de nanopartículas de docetaxel preparadas através de homogeneização por pressão alta usando lecitina.

55,3 Mg de docetaxel e 48,8 mg de lecitina de ovo foram dissolvidos em 0,56 mL de mistura de álcool de t-butila estéril de clorofórmio. A
25 solução foi adicionada a 9,6 mL de HSA (5%, peso/volume). A mistura foi pré-homogeneizada para formar uma emulsão bruta, e transferida em um homogenizador por pressão alta (Avestin). A emulsificação foi desempenhada em 1.265 kg/cm² a 1.406 kg/cm². O sistema resultante foi transferido em um evaporador giratório, e clorofórmio e álcool de t-butila foram removidos
30 em pressão reduzida. O diâmetro das partículas de docetaxel resultantes era 190 a 220 nm (Z-average, Malvern Zetasizer). Precipitação foi observada em < 24 horas.

Exemplo 7

Este exemplo demonstra a instabilidade de nanopartículas de docetaxel preparadas através de homogeneização por pressão alta de ácido polilaticoglicólico teste (PLGA). 56,3 mg de docetaxel e 40,8 mg de PLGA (50:50) foram dissolvidos em 0,56 mL de clorofórmio. A solução foi adicionada a 9,6 mL de HSA (5%, peso/volume). A mistura foi pré-homogeneizada para formar uma emulsão bruta, e transferida em um homogenizador por pressão alta (Avestin). A emulsificação foi desempenhada em 1.265 kg/cm² a 1.406 kg/cm². O sistema resultante foi transferido em um evaporador giratório, e clorofórmio e álcool de t-butila foram removidos em pressão reduzida. O diâmetro das partículas de docetaxel resultantes era 575 nm (Z-average, Malvern Zetasizer). Precipitação foi observada em < 24 horas.

Exemplo 8

Este exemplo demonstra a instabilidade de nanopartículas de docetaxel preparadas através de homogeneização por pressão alta de ácido benzóico de teste.

50,3 Mg de docetaxel e 3,0 mg de ácido benzóico foram dissolvidos em 0,56 mL de mistura de clorofórmio e álcool de t-butila. A solução foi adicionada a 10,0 mL de HSA (5%, peso/volume). A mistura foi pré-homogeneizada para formar uma emulsão bruta, e transferida em um homogenizador por pressão alta (Avestin). A emulsificação foi desempenhada em 1.265 kg/cm² a 1.406 kg/cm². A emulsão resultante foi transferida em um evaporador giratório, e clorofórmio e álcool de t-butila foram removidos em pressão reduzida. O diâmetro das partículas de docetaxel resultantes era 160 nm (Z-average, Malvern Zetasizer). A composição precipitou-se em < 24 horas.

Exemplo 9

Este exemplo demonstra a instabilidade de nanopartículas de docetaxel preparadas através de homogeneização por pressão alta de colesterol de teste.

51,0 Mg de docetaxel e 16,5 mg de colesterol foram dissolvidos em 0,56 mL de mistura de clorofórmio e álcool de t-butila. A solução foi adi-

cionada a 10,0 mL de HSA (5%, peso/volume). A mistura foi pré-homogeneizada para formar uma emulsão bruta, e transferida em um homogenizador por pressão alta (Avestin). A emulsificação foi desempenhada em 1.265 kg/cm² a 1.406 kg/cm². A emulsão resultante foi transferida em um evaporador giratório, e clorofórmio e álcool de t-butila foram removidos em pressão reduzida. Precipitação ocorreu em < 24 horas.

Exemplo 10

Este exemplo demonstra a estabilidade de nanopartículas de docetaxel preparadas através de homogeneização por pressão alta de citrato de sódio de teste.

50,0 mg de docetaxel foram dissolvidos em 0,56 mL de mistura de clorofórmio e álcool de t-butila (10,2: 1 (v/v)). A solução foi adicionada a 9,6 mL de HSA (5%, peso/volume) contendo 100 mM (2,94% de peso/volume) de tricitrato de sódio. A mistura foi pré-homogeneizada para formar uma emulsão bruta, e transferida em um homogenizador por pressão alta (Avestin). A emulsificação foi desempenhada em 1.265 kg/cm² a 1.406 kg/cm² (18.000 – 20.000 psi). A emulsão resultante foi transferida em um evaporador giratório, e clorofórmio e álcool de t-butila foi removido em pressão reduzida. O diâmetro das partículas de docetaxel resultantes foi de 150 a 225 nm (Z-average, Malvern Zetasizer). A formulação foi surpreendentemente estável >24 horas sem precipitado observável.

Exemplo 11

Este exemplo demonstra a estabilidade de preparação de nanopartícula de docetaxel com citrato (3,9%, 133 mM) e cloreto de sódio (1,75%, 300 mM). A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso), citrato de sódio (3,9% em peso) e cloreto de sódio (1,75% em peso) em água para injeção e agitada até que dissolveu-se. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel (7% em peso) em uma mistura de solvente (6% em volume) contendo clorofórmio e etanol e agitada até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e misturada com um misturador rotoestator. O tamanho da batelada era 20 mL. A emulsão bruta foi homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm²

(20.000 psi). O clorofórmio e etanol na emulsão foram em seguida removidos usando um evaporador giratório em uma pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtração em série (1,2 µm, 0,8 µm, e 0,45 µm) e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

- 5 A suspensão líquida é homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas tinham um tamanho médio de 165,6 nm. A amostra foi também examinada através de microscopia e a maior parte das partículas era < 0,5 µm. A suspensão foi armazenada em tanto 4°C quanto 25°C. Surpreendentemente, a suspensão estava estável até 3 dias em 4°C e > 1 dia em 25°C. A suspensão não exibiu qualquer sedimentação ou precipitação, e não mudou a cor ou consistência. Além do mais, o produto liofilizado apareceu como uma torta sólida. A reconstituição da torta liofilizada empregou < 5min. Depois de reconstituição, as partículas tinham um tamanho médio de
- 10 partícula de 164,6 nm. A suspensão reconstituída foi armazenada em 4°C e surpreendentemente permaneceu estável > 1 dia.
- 15

Exemplo 12

- Este exemplo demonstra a estabilidade de preparação de nanopartícula de docetaxel com citrato (2,9%, 100 mM) e cloreto de sódio
- 20 (1,75%, 300 mM). A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso), citrato de sódio (2,9% em peso) e cloreto de sódio (1,75% em peso) em água para injeção e agitada até que dissolveu-se. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel (7% em peso) em uma mistura de solvente (6% em volume) contendo clorofórmio e etanol e agitada até
- 25 que dissolveu-se. A fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador rotoestator. A emulsão bruta foi homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000 psi). O clorofórmio e etanol na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtração em série (1,2µm, 0,8µm, e
- 30 0,45µm) e liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

 A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer.

As partículas tinham um tamanho médio de 157,1 nm. A amostra foi também examinada através de microscopia e a maior parte das partículas era < 0,5 µm. A suspensão foi armazenada em tanto 4°C quanto 25°C. Surpreendentemente, a suspensão estava estável até 3 dias em 4°C e > 1 dia em 25°C. A suspensão não exibiu qualquer sedimentação ou encremação, e não mudou a cor ou consistência.

O produto liofilizado apareceu como uma torta sólida. A reconstituição da torta liofilizada empregou < 5 min. Depois de reconstituição, as partículas tinham um tamanho médio de partícula de 150,9 nm. A suspensão reconstituída foi armazenada em 4°C e permaneceu estável > 1 dia.

Exemplo 13

Este exemplo demonstra a estabilidade de preparação de nanopartícula de docetaxel com citrato (3,9%, 133 mM).

A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso) e citrato de sódio (3,9% em peso) em água para injeção e agitada até que dissolveu-se. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel (5% em peso) em uma mistura de solvente (6% em volume) contendo clorofórmio e etanol e agitada até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador rotoestator. O tamanho da batelada era 20 ml. A emulsão bruta foi homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000 psi). O clorofórmio e etanol na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtração em série (1,2 µm, 0,8 µm, 0,45 µm e 0,22 µm) e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas tinham um tamanho médio de 131 nm. A amostra foi também examinada através de microscopia e a maior parte das partículas era < 0,5 µm. Surpreendentemente a suspensão de nanopartícula estava estável durante > 1 dia.

Exemplo 14

Este exemplo demonstra a estabilidade de preparação de nanopartícula de docetaxel com citrato (11,7%, 400 mM).

A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso) e citrato de sódio (11,7% em peso) e em água para injeção e agitada até que dissolveu-se. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel (5% em peso) em uma mistura de solvente (6% em volume) contendo clorofórmio e etanol e agitada até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador roto-restator. O tamanho da batelada era 20 ml. A emulsão bruta foi homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000 psi). O clorofórmio e etanol na emulsão foram em seguida removidos usando um evaporador giratório em uma pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtragem em série (1,2 µm, 0,8 µm, 0,45 µm e 0,22 µm) e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS). A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas tinham um tamanho médio de 143,5 nm. A amostra foi também examinada através de microscopia e a maior parte das partículas era < 0,5 µm. A suspensão foi armazenada em tanto 4°C quanto 25°C. Surpreendentemente, a suspensão estava estável até 3 dias em 4°C e >1 dia em 25°C. A suspensão não exibiu qualquer sedimentação ou encremação, e não mudou a cor ou consistência.

O produto liofilizado apareceu como uma torta sólida. A reconstituição da torta liofilizada empregou < 5 min. Depois de reconstituição, as partículas tinham um tamanho médio de partícula de 151,8 nm. Surpreendentemente, a suspensão reconstituída foi armazenada em 4°C e permaneceu estável > 1 dia.

Exemplo 15

Este exemplo demonstra a estabilidade de preparação de nanopartícula de docetaxel com citrato (7,7%, 200 mM).

A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso) e citrato de sódio (7,7% em peso) e em água para injeção e agitada até que

dissolveu-se. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel (5% em peso) em uma mistura de solvente (6% em volume) contendo clorofórmio e etanol e agitada até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador roto-
5 restator. O tamanho da batelada era 20 ml. A emulsão bruta foi homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm^2 (20.000 psi). O clorofórmio e etanol na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtragem em série (1,2 μm , 0,8 μm , 0,45 μm e 0,22 μm) e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).
10

A suspensão líquida é homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas possuem um tamanho médio de 226,4 nm. A amostra foi também examinada através de microscopia e a maior parte das partículas era <
15 0,5 μm . A suspensão foi armazenada em tanto 4°C quanto 25°C. Surpreendentemente, a suspensão estava estável até 3 dias em 4°C e > 1 dia em 25°C. A suspensão não exibiu qualquer sedimentação ou encremação, e não mudou a cor ou consistência.

O produto liofilizado apareceu como uma torta sólida. A reconstituição da torta liofilizada empregou < 5 min. Depois de reconstituição, as partículas tinham um tamanho médio de partícula de 211,4 nm. A suspensão reconstituída foi armazenada em 4°C e permaneceu estável > 1 dia.
20

Exemplo 16

Este exemplo demonstra a estabilidade de preparação de nanopartícula de docetaxel com citrato/NaCl.
25

A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso) e citrato de sódio (5,88%, 200 mM) e NaCl (1,75%, 300 mM) e em água para injeção e agitada até que dissolveu-se. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel (5% em peso) em uma mistura de solvente
30 (6% em volume) contendo clorofórmio e etanol e agitada até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador rotoestator. O tamanho da batelada era 20 ml. A

emulsão bruta foi homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000 psi). Os solventes na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtragem em série e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

- 5 A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas tinham um tamanho médio de < 200 nm. A amostra foi também examinada através de microscopia e a maior parte das partículas era < 0,5µm. A suspensão foi armazenada e surpreendentemente, a suspensão
10 estava estável sem precipitados ou sedimento durante > 1 dia.

O produto liofilizado apareceu como uma torta sólida. A reconstituição da torta liofilizada empregou < 5min. A suspensão reconstituída foi armazenada e surpreendentemente permaneceu estável > 1 dia.

Exemplo 17

- 15 Este exemplo demonstra a estabilidade de uma preparação de nanopartícula de docetaxel com citrato/NaCl.

- A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso) e citrato de sódio (2,94%, 100 mM) e NaCl (2,9%, 500 mM) e em água para injeção e agitada até que dissolveu-se. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel (5% em peso) em uma mistura de solvente
20 (6% em volume) contendo clorofórmio e etanol e agitada até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador rotoestator. O tamanho da batelada era 20 ml. A emulsão bruta foi homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000
25 psi). Os solventes na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtragem em série e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

- A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer.
30 As partículas tinham um tamanho médio de < 200 nm. A amostra foi também examinada através de microscopia e a maior parte das partículas era < 0,5µm. A suspensão foi armazenada e surpreendentemente, a suspensão

estava estável sem precipitados ou sedimento durante > 1 dia.

O produto liofilizado apareceu como uma torta sólida. A reconstituição da torta liofilizada empregou < 5 min. A suspensão reconstituída foi armazenada e surpreendentemente permaneceu estável > 1 dia.

5 Exemplo 18

Este exemplo demonstra a estabilidade de uma preparação de nanopartícula de docetaxel com citrato/NaCl.

A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso) e citrato de sódio (2,94%, 100 mM) e NaCl (3,5%, 600 mM) e em água para
10 injeção e agitada até que dissolveu-se. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel (5% em peso) em uma mistura de solvente (6% em volume) contendo clorofórmio e etanol e agitada até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador rotoestator. O tamanho da batelada era 20 ml. A
15 emulsão bruta foi homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000 psi). Os solventes na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtragem em série e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise
20 de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas tinham um tamanho médio de < 200 nm. A amostra foi também examinada através de microscopia e a maior parte das partículas era < 0,5 µm. A suspensão foi armazenada e surpreendentemente, a suspensão estava estável sem precipitados ou sedimento durante > 1 dia.

25 O produto liofilizado apareceu como uma torta sólida. A reconstituição da torta liofilizada empregou < 5 min. A suspensão reconstituída foi armazenada e surpreendentemente permaneceu estável > 1 dia.

Exemplo 19

30 Este exemplo demonstra a estabilidade de uma preparação de nanopartícula de docetaxel com citrato/NaCl.

A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso) e citrato de sódio (1,47%, 50 mM) e NaCl (2,9%, 500 mM) e em água para

injeção e agitada até que dissolveu-se. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel (5% em peso) em uma mistura de solvente (6% em volume) contendo clorofórmio e etanol e agitada até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador rotoestator. O tamanho da batelada era 20 ml. A emulsão bruta foi homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000 psi). Os solventes na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtragem em série e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

10 A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas tinham um tamanho médio de < 200 nm. A amostra foi também examinada através de microscopia e a maior parte das partículas era < 0,5µm. A suspensão foi armazenada e surpreendentemente, a suspensão
15 estava estável sem precipitados ou sedimento durante > 1 dia.

O produto liofilizado apareceu como uma torta sólida. A reconstituição da torta liofilizada empregou < 5 min. A suspensão reconstituída foi armazenada e surpreendentemente permaneceu estável > 1 dia.

Exemplo 20

20 Este exemplo demonstra o efeito de preparação de nanopartícula de docetaxel anidrosa versus hidratada com citrato/NaCl.

A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso) e citrato de sódio (200 mM) e NaCl (300mM) e em água para injeção e agitada até que dissolveu-se. A fase orgânica para três diferentes formulações foi preparada através de dissolução de ou docetaxel anidroso, triidrato de docetaxel ou hemi-hidrato de docetaxel (hidrato parcial) (5% em peso) em uma
25 mistura de solvente (6% em volume) contendo clorofórmio e etanol e agitada até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador rotoestator. A emulsão bruta foi
30 homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000 psi). Os solventes na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtragem em série e em

seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas possuem um tamanho médio de < 200 nm. As três suspensões foram armazenadas e surpreendentemente, a suspensão contendo o docetaxel anidroso foi a mais estável sem precipitado ou sedimento durante > 1 dia. Ambas as preparações de docetaxel hidratado mostraram precipitado ou sedimento em < 1 dia. A mesma observação foi vista para a suspensão liofilizada em reconstituição. Desta forma foi determinado que a forma anidrosa de docetaxel foi mais adequada para uma preparação de docetaxel de nanopartícula.

Exemplo 20A

Este exemplo fornece uma comparação de docetaxel anidroso, triidrato de docetaxel e hemi-hidrato de docetaxel através de Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC). Os três diferentes tipos de docetaxel foram submetidos a DSC usando técnicas padrão. AU mostraram uma endoterma de fusão em cerca de 162 a 166°C . No entanto apenas os 2 materiais hidratados mostraram uma endoterma de desidratação de água entre cerca de 74 a 80°C .

Exemplo 20B

Este exemplo fornece uma comparação de docetaxel anidroso, triidrato de docetaxel e hemi-hidrato de docetaxel através de Difração de Pó de Raios X (XRD). Os três diferentes tipos de docetaxel foram submetidos a XRD usando técnicas padrão. Os três materiais mostraram totalmente uma variedade de picos agudos indicando cristalinidade. No entanto, o material anidroso mostrou um espectro diferente quando comparado aos dois materiais hidratados. Em particular era um pico ocorrendo em 2-teta de $7\text{-}8$ para a amostra anidrosa que estava ausente do material hidratado. Isto indicou uma estrutura de cristal diferente para o docetaxel anidroso versus os docetaxels hidratados.

Exemplo 21

Este exemplo demonstra que o grau de hidratação afeta a solu-

bilidade de docetaxel e fornece uma comparação da solubilidade de docetaxel anidroso, triidrato de docetaxel e hemi-hidrato de docetaxel.

Para comparar se os diferentes tipos de materiais de docetaxel tinham perfis de solubilidade diferentes como um resultado de suas estruturas diferentes, suas taxas de solubilidade foram comparadas no acetonitrilo solvente. Acetonitrilo foi adicionado a uma quantidade fixa de docetaxel de diferentes fornecedores para obter uma concentração de 5 mg/mL (base anidrosa). A taxa na qual dissolução dos docetaxels diferentes ocorreu foi observada. Foi observado que o docetaxels anidrosos (de 2 diferentes fornecedores) dissolveram completamente em menos do que 1 minuto. Em contraste os materiais hidratados (triidrato e hidrato parcial de 2 diferentes fornecedores) não dissolveram facilmente e solvente adicional devia ser adicionado a uma concentração final de 2,5 mg/mL. Sob estas condições diluídas adicionais, o tempo para dissolver foi entre 5 e 10 minutos para os materiais hidratados. Uma observação similar foi feita quando usando o clorofórmio solvente. Desta forma, é surpreendentemente constatado que o grau de hidratação ou natureza anidrosa pode substancialmente afetar a solubilidade de docetaxel.

Exemplo 22

Este exemplo demonstra que o grau de hidratação de docetaxel afeta a estabilidade e fornece uma comparação das formulações de triidrato de docetaxel, hemiidrato e docetaxel anidroso em Tween 80.

É bem conhecido que docetaxel é formulado com Tween 80 como um solubilizante ou emulsificante para o produto comercial Taxotere. Os diferentes docetaxels foram dissolvidos em Tween 80 em uma concentração de 40 mg/mL (em base anidrosa). 2 mL destas soluções foram observadas quanto a estabilidade durante o tempo. Foi surpreendentemente constatado que depois de algumas dias, um sedimento ou precipitado foi observado para o docetaxel hidratado mas nenhum precipitado foi observado com o docetaxel anidroso. Desta forma, o docetaxel anidroso é preferido na formulação de Tween. Além disso ele pode ser útil para usar um Tween 80 ou tensoativo equivalente que é anidroso ou muito baixo em conteúdo de

água quando a forma anidrosa de docetaxel pode absorver água para formar a forma hidratada que resultaria em precipitação.

Exemplo 23

Este exemplo demonstra a estabilidade de uma preparação de nanopartícula de docetaxel com docetaxel anidroso e sem estabilizantes adicionados. A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso) a água para injeção. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel anidroso (5% em peso) em uma mistura de solvente (6% em volume) contendo clorofórmio e etanol e agitada até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador rotoestator. A emulsão bruta foi homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000 psi). Os solventes na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtração em série e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas tinham um tamanho médio de < 200 nm. A amostra foi também examinada através de microscopia e a maior parte das partículas era < 0,5 µm. A suspensão foi armazenada e surpreendentemente, a suspensão estava estável sem precipitados ou sedimento durante aproximadamente 1 dia. Desta forma, na ausência de estabilizantes, Nab-docetaxel preparado com docetaxel anidroso parece ser mais estável do que quando preparado com uma forma hidratada de docetaxel para a qual a estabilidade é muito menor do que 1 dia, tipicamente apenas algumas horas.

Exemplo 24

Este exemplo demonstra a preparação de preparado de nanopartícula de docetaxel anidroso com citrato/NaCl.

A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (8,5% em peso) e citrato de sódio (200 mM) e NaCl (300 mM) e em água para injeção e agitada até que dissolveu-se. O orgânico foi preparado através de dissolução de docetaxel anidroso (133 mg/ml) em uma mistura de solvente contendo

clorofórmio e etanol (1:1) e agitação até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica (6% em volume) foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador rotoestator. O tamanho da batelada era 200 ml. A emulsão bruta foi homogeneizada por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000 psi). Os solventes na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtragem em série e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas tinham um tamanho médio de < 200 nm. A suspensão foi armazenada e surpreendentemente, mostraram nenhum precipitado ou sedimento durante > 1 dia. A mesma observação foi vista para a suspensão liofilizada em reconstituição.

Exemplo 25

Este exemplo demonstra a preparação de preparado de nanopartícula de docetaxel anidroso com citrato/NaCl.

A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso) e citrato de sódio (200 mM) e NaCl (300 mM) e em água para injeção e agitada até que dissolveu-se. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel anidroso (160 mg/ml) em uma mistura de solvente contendo clorofórmio e etanol (1:1) e agitação até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica (8% em volume) foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador rotoestator. O tamanho da batelada era 200 ml. A emulsão bruta foi submetida à homogeneização por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000 psi). Os solventes na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. A suspensão foi filtrada através de filtragem em série e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas tinham um tamanho médio de menos do que 200 nm. A suspensão foi armazenada e, surpreendentemente, mostraram nenhuma preci-

pitação ou sedimentação para mais do que um dia. A mesma observação foi vista para a suspensão liofilizada em reconstituição.

Exemplo 26

5 Este exemplo demonstra a preparação de preparado de nanopartícula de docetaxel anidroso com citrato/NaCl.

A fase aquosa foi preparada por adição de HSA (5% em peso) e citrato de sódio (200 mM) e NaCl (300 mM) e em água para injeção e agitada até que dissolveu-se. A fase orgânica foi preparada através de dissolução de docetaxel anidroso (160 mg/ml) em uma mistura de solvente contendo clorofórmio e etanol (1:1) e agitação até que dissolveu-se. Lentamente, a fase orgânica (8% em volume) foi adicionada à fase aquosa e misturada usando um misturador rotoestator. O tamanho da batelada era 200 ml. A emulsão bruta foi submetida a homogeneização por pressão alta em 1.406 kg/cm² (20.000 psi). Os solventes na emulsão foram removidos usando um evaporador giratório em pressão reduzida. Albumina adicional foi adicionada à suspensão evaporada para aumentar a albumina: relação de fármaco a 8:1 em peso. A suspensão foi filtrada através de filtragem em série e em seguida liofilizada (Secador por Congelamento de Bandeja FTS).

20 A suspensão líquida era homogênea e esbranquiçada. A análise de tamanho de partícula foi desempenhada usando um Malvern Zetasizer. As partículas tinham um tamanho médio de menos do que 200 nm. A suspensão foi armazenada e, surpreendentemente, não mostrou nenhum precipitado ou sedimento durante mais do que um dia. A mesma observação foi vista para suspensão liofilizada em reconstituição.

25 Exemplo 27

Este exemplo demonstra efeito de pH em estabilidade da suspensão de nanopartícula assim como em degradação química de docetaxel.

Formulações de docetaxel de nanopartícula foram preparadas tais como descrito nos exemplos acima. O efeito de pH nestas formulações foi testado entre pH 4 e pH 9. Aumento de pH acima de pH 6 foi constatado aumentar estabilidade física medida em termos de tamanho de nanopartícula e sedimentação da formulação enquanto ao mesmo tempo aumentando a

- quantidade de degradação de docetaxel a 7-epi docetaxel em temperatura ambiente. Uma faixa de pH ideal na qual tanto a estabilidade física quanto estabilidade química era aceitável foi desta forma constatada ser entre 6 a 8,5. Uma faixa mais preferível de pH era 6,5 a 8 e uma faixa mais preferível foi constatada ser pH 7,25 a 7,75.

Exemplo 28

Este exemplo compara a estabilidade de *Nab*-docetaxel preparado com ou formas hidratadas de docetaxel ou docetaxel anidroso na presença ou ausência de estabilizantes adequados.

- 10 A estabilidade destas preparações foi examinada visualmente antes de liofilização e bem como em reconstituição das preparações liofilizadas. Além disso, a estabilidade de preparações liofilizadas (contendo estabilizantes) em reconstituição foi avaliada em diferente concentração de docetaxel na suspensão reconstituída. Os resultados são apresentados nas
- 15 Tabelas 1 a 3 abaixo.

Tabela 1. Avaliação de estabilidade de suspensão de nanopartícula de *Nab*-docetaxel antes de liofilização

Estado de Hidratação de Docetaxel	Observações de Estabilidade <i>Nab</i> -docetaxel sem estabilizantes	Observações de Estabilidade <i>Nab</i> -docetaxel com estabilizante (200 mM de citrato/300 mM de NaCl)
Hemihidrato (Batelada 1)	Sedimentação imediata (<15 minutos) de suspensão de nanopartícula uma vez formada	Dados não obtidos
Tri-hidrato (Batelada 1)	Sedimentação de suspensão de nanopartícula em aproximadamente uma hora	Sedimentação de suspensão de nanopartícula no dia 1 em 4°C
Anidroso (Batelada 1)	Sedimentação de filtrado de nanopartícula no dia 1 em 4°C	Nenhuma sedimentação de filtrado de nanopartícula durante 2 dias em 4°C
Anidroso (Batelada 1)	Sedimentação de filtrado de nanopartícula no dia 1 em 4°C	Nenhuma sedimentação de filtrado de nanopartícula durante 2 dias em 4°C

Tal como mostrado na Tabela 1, estabilidade de *Nab*-docetaxel

- preparado usando docetaxel anidroso foi significativamente melhor do que *Nab*-docetaxel preparado usando formas hidratadas de docetaxel se os estabilizantes estavam presentes na formulação ou não. Adição de estabilizantes (200 mM citrato/300 mM NaCl) significativamente melhorou estabilidade de preparações de *Nab*-docetaxel contendo nenhum estabilizante.

Adição de estabilizantes melhorou estabilidade de preparações de *Nab*-docetaxel feitas de triidrato de docetaxel.

- Tabela 2.** Reconstituição de estabilidade de pó liofilizado de *Nab*-docetaxel contendo estabilizante (200 mM de citrato/300 mM de NaCl) reconstituído a 5 mg/mL de docetaxel em água para injeção

Tabela 1. Avaliação de estabilidade de suspensão de nanopartícula de *Nab*-docetaxel antes de liofilização

Tipo de docetaxel: Trihidrato/Anidroso	15 min	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h
Triidrato (25°C)	1	2	2	3	4	4
Anidroso (25°C)	1	1	1	1	1	1
Triidrato (40°C)	1	2	4	4	4	4
Anidroso (40°C)	1	1	1	1	1	1

Código: 1 - Nenhuma sedimentação

2 - Leve sedimentação

3 - Mais sedimentação

4 - Sedimentação espessa

5 - Sedimentação completa

Tabela 3. Reconstituição de estabilidade de pó liofilizado de *Nab*-docetaxel contendo estabilizante (200mM de citrato/300mM de NaCl) reconstituída a 1 mg/mL de docetaxel em água para injeção

Tipo de docetaxel: Trihidrato/Anidroso	15 min	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h
Trihidrato (4°C)	2	3	5	5	5	5
Anidroso (4°C)	1	3	5	5	5	5
Trihidrato (25°C)	2	3	5	5	5	5
Anidroso (25°C)	1	3	5	5	5	5
Trihidrato (40°C)	3	3	5	5	5	5
Anidroso (40°C)	2	3	15	5	5	5

Código: 1 - Nenhuma sedimentação

- 5 2 - Leve sedimentação
 3 - Mais sedimentação
 4 - Sedimentação espessa
 5 - Sedimentação completa

10 Tal como mostrado nas Tabelas 2 e 3, estabilidade de *Nab*-docetaxel reconstituído contendo estabilizante é significativamente melhorada em uma concentração elevada de 5 mg/ml de docetaxel versus uma concentração inferior de cerca de 1 mg/ml de docetaxel. Estabilidade da formulação de *Nab*-docetaxel reconstituída contendo estabilizante preparado com docetaxel anidroso é significativamente melhor do que *Nab*-docetaxel preparado com triidrato de docetaxel.

15

Exemplo 29

Este exemplo demonstra os perfis de toxicidade de formulação de albumina de nanopartícula de docetaxel (*Nab*-docetaxel) versus Taxotere.

20 Dose Tolerada Máxima (MTD) para *Nab*-docetaxel e Taxotere® (Tween 80- docetaxel) foram determinadas durante um estudo de escalada de dose em camundongos nus. Camundongos nus, tamanho de grupo de 10 por grupo, foram tratados com aumento de dose de Taxotere (0 mg/kg, 7

mg/kg, 15 mg/kg, 22 mg/kg, 33 mg/kg, e 50 mg/kg) usando uma programação q4dx3. Camundongos nus, tamanho de grupo de 6 por grupo, foram tratados com aumento de dose de *Nab*-docetaxel (0 mg/kg, 15 mg/kg, 22 mg/kg, 33 mg/kg, 50 mg/kg, e 75 mg/kg) usando uma programação de q4dx3. Os animais foram pesados a cada outro dia. A perda de peso corporal máxima foi plotada versus dose e ajustada usando uma equação de Hill. A MTD definida como perda de peso igual a 20% foi calculada usando os dados ajustados. A MTD foi 2,3 vezes maior para *Nab*-docetaxel versus Taxotere (Tween 80 docetaxel). As MTDs foram 47,2 mg/kg e 20,6 mg/kg para *Nab*-docetaxel e Taxotere, respectivamente.

Exemplo 30

Este exemplo demonstra a eficácia antitumor da invenção docetaxel de nanopartícula (*Nab*-docetaxel) com estabilizante versus Taxotere.

A eficácia de *Nab*-docetaxel (preparado com 200mM de citrato e 300mM de NaCl) foi comparada contra Taxotere em um modelo de tumor de xenoenxerto em camundongos nus portando tumor de cólon de HCT-116 humano. 10 camundongos por grupo foram usados para o estudo. Taxotere foi dosado em 15 mg/kg e *Nab*-docetaxel foi dosado em 22 mg/kg, ambas em uma programação de q4dx3. *Nab*-docetaxel (22 mg/kg) foi mais eficaz em supressão de tumor do que Taxotere (15 mg/kg, MTD) com $p < 0,0001$. Além disso, *Nab*-Docetaxel exibiu maior índice terapêutico do que Taxotere quando perda de peso máxima no grupo de Taxotere foi 20%, enquanto que para *Nab*-docetaxel foi cerca de 17%, a despeito de uma dose superior a 50%.

Exemplo 31

Este exemplo demonstra um estudo de infusão de *Nab*-docetaxel (200mM de citrato/300mM de NaCl).

Um estudo em ratos foi conduzido com infusão de 5 minutos de *Nab*-docetaxel, com aumento de taxas de infusão de formulação de *Nab*-docetaxel contendo aproximadamente 200mM de citrato/300mM de NaCl. Uma infusão de 5 minutos em ratos pode ser considerada equivalente a infusão de 30 minutos em seres humanos.

Taxa de infusão segura máxima foi ~0,5 ml/minuto. Isto é equi-

valente a 0,23 mmol/kg/minuto ou 68 mg/kg/minuto de citrato para infusão de 5 minutos em ratos. Traduzida a dose humana, esta foi equivalente a aproximadamente 170 mg de docetaxel/m em uma infusão de 30 minutos.

Exemplo 32

5 Este exemplo demonstra a biocompatibilidade de sangue de 5 mg/ml de Nab- docetaxel (200mM de citrato/300mM de NaCl).

Um estudo de hemólise *in vitro* em sangue de rato foi conduzido usando uma formulação de placebo (todos os componentes exceto docetaxel) e a formulação de Nab-docetaxel. O placebo não causaria hemólise até
10 na relação de sangue de rato:placebo mais alta de 1 : 1. A formulação de Nab-docetaxel interferiu com a leitura de absorção devido à difusão de luz característica por nanopartículas, mas quando fundamentos/controles apropriados foram desempenhados, nenhuma hemólise foi detectada na relação de sangue de rato: Nab-docetaxel mais alta de 1 : 1. Isto demonstra que
15 Nab-docetaxel com estabilizante tal como indicado é compatível com sangue de rato.

Exemplo 33

Este exemplo fornece um estudo de escalada de dose múltipla piloto em ratos. Todas as formulações de Nab-docetaxel descritas aqui con-
20 têm 200 mM de citrato e 300 mM de NaCl.

Para comparar a segurança da formulação de Nab-docetaxel com a formulação de Taxotere, ratos foram dosados com ou docetaxel de Tween 80 (mesma formulação como Taxotere) ou Nab-docetaxel em 5,0, 10,0, 15,0, 30,0, e 50 mg/kg usando uma infusão de 10 minutos por meio de
25 cateteres de jugular de demora nos dias 0, 4, e 8 para um total de três tratamentos. Salina (1ml/kg/minuto) foi usada como um controle.

Cada animal foi observado e pesado diariamente durante dias 0 a 25. O peso corporal foi registrado diariamente para cada animal tratado. Sinais de sofrimento clínico foram registrados diariamente. Sangue foi cole-
30 tado nos dias 13, 16, e dia 25 em tubos tratados por EDTA e submetidos a análise diferencial. Necropsia foi conduzida no dia 25.

O resultado do estudo é mostrado na Tabela 4. Tal como mos-

- trado na tabela, animais em todos os grupos de dose toleraram o primeiro tratamento sem toxicidades relacionadas à infusão ou aguda até na mais alta dose de 50 mg/kg. No entanto, apenas os animais no nível de dose inferior de 5 mg/kg e a salina de controle sobreviveram até o término do experimento (todos os três tratamentos). Todos os animais recebendo doses elevadas, morreram ou entre a segunda e terceira doses ou seguinte a terceira dose.

Tabela 4: Perda de peso e Mortalidade em estudo de escala de dose

Grupos	Perda de peso em % máxima	Observações de Mortalidade
Tween 80-docetaxel		
50 mg/kg	N/A	3/3 mortes entre 2ª e 3ª dose
30 mg/kg	N/A	3/3 mortes entre 2ª e 3ª dose
15 mg/kg	N/A	3/3 mortes entre 2ª e 3ª dose
10 mg/kg	N/A	2/3 mortes entre 2ª e 3ª dose ; 1/3 morte depois da 3ª dose
5 mg/kg	24%	0/3 morte
Nab-docetaxel		
50 mg/kg	N/A	3/3 mortes entre 2ª e 3ª dose
30 mg/kg	N/A	3/3 mortes entre 2ª e 3ª dose
15 mg/kg	N/A	3/3 mortes entre 2ª e 3ª dose
10 mg/kg	N/A	2/3 mortes entre 2ª e 3ª dose; 1/3 morte depois da 3ª dose
5 mg/kg	15%	0/3 morte
Salina de controle	3%	0/3 morte

Perda de peso dos animais tratados é mostrada na Figura 1.

- 10 Comparação de neutropenia em 5 mg/kg de dose de docetaxel para *Nab*-docetaxel e Tween 80-docetaxel é mostrado na Figura 2. Perda de peso para o grupo sobrevivente de 5 mg/kg de *Nab*-docetaxel foi significativamente menor do que aquela do grupo de 5 mg/kg de Tween-docetaxel ($p=0,02+$, ANOVA). Isto foi paralelo por neuropenia severa significativamente elevada

para Tween-docetaxel (5 mg/kg) versus *Nab*-docetaxel (5 mg/kg), $p0,0001$, ANOVA, Figura 2) no dia 13. Necropsia no término do experimento (dia 25) nos grupos de 5 mg/kg sobreviventes revelou anormalidades em 2/3 dos animais no grupo de Tween-docetaxel (um caso de acúmulo de fluido leitoso na cavidade torácica e um caso de aderência de baço anormal à parede abdominal, estômago, e pâncreas). Animais de *Nab*-docetaxel (5 mg/kg) e salina estavam normais.

Este estudo piloto mostrou significativa melhora em segurança para *Nab*- docetaxel em termos de perda de peso corporal total. Neutropenia era significativamente elevada para Tween-docetaxel.

Exemplo 34

Este exemplo demonstra a cinética sangüínea de *Nab*-docetaxel. Todas as formulações de *Nab*- docetaxel descritas aqui contêm 200 mM de citrato e 300 de mMNaCl. Os ratos foram divididos em seis grupos (3 por grupo). No dia 1, cada animal foi pesado e administrado uma dose intravenosa única do artigo apropriado mostrado abaixo:

Grupo A: Taxotere, 10 mg/kg

Grupo B: Taxotere, 20 mg/kg

Grupo C: Taxotere, 30 mg/kg

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

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

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

Os artigos de teste foram administrados durante um período de infusão de 10 +/- 1 minuto. Amostras de sangue (200 µL) foram coletadas da veia da cauda de cada rato nos seguintes intervalos: antes da infusão (linha de base); durante infusão (5 minutos em infusão, $t = -5$ minutos); e no término da infusão ($t = 0$). O sangue foi também coletado nos seguintes pontos do tempo depois de término da infusão: 5, 10, e 20 minutos; 40 + 3 minutos; duas horas + 5 minutos; 3 horas + 10 minutos; 4 horas + 10 minutos; 8 horas + 10 minutos; 24 + uma hora; 48 + uma hora; e 120 + 2 horas. Amostras de sangue foram coletadas em tubos de topo verde (heparina de sódio) e processadas para coleta de plasma através de centrifugação em

aproximadamente 2.000 rpm durante aproximadamente 10 minutos. Amostras de plasma foram armazenadas congeladas até serem expedidas em gelo seco para ALTA Analytical (El Dorado Hills, CA) para análise de LC/MS de níveis de docetaxel.

- 5 Os resultados dos experimentos são mostrados na Figura 3 e Tabela 5. Não houveram nenhuma diferenças significantes entre os perfis de PK de *Nab*-docetaxel versus Taxotere em 10 mg/kg. No entanto, as diferenças entre *Nab*-docetaxel e Taxotere foram significantes em 20 mg/kg com Cmax e AUC, 53% e 70% de Taxotere respectivamente e Vz e Vss foram 177% e 243% de Taxotere respectivamente. Em 30 mg/kg, de novo as diferenças foram significantes com Cmax e AUC para *Nab*-docetaxel 46% e 47% de Taxotere respectivamente e Vz e Vss foram 225% e 375% de Taxotere respectivamente.
- 10

Tabela 5: Parâmetros de PK para *Nab*-docetaxel e Taxotere

Parâmetros de PK	<i>Nab</i> -docetaxel	Taxotere	p-valor
DOSE: 10 mg/kg			
HL (h)	8,3 + 0,3	9,0 + 3,2	ns
Tmax (h)	0,11 + 0,05	0,14 + 0,05	ns
Cmax (ng/ml)	4,330 + 358	4953 + 1,014	ns
AUC inf (h*ng/ml)	1,588 + 77	2,069 + 615	ns
Vz (L/kg)	76 + 6	63 + 14	ns
Cl (L/h/kg)	6,3 + 0,3	5,1 + 1,5	ns
Vss (L/kg)	28 + 1	26 + 9	ns
DOSE: 20 mg/kg			
HL (h)	6,3 + 1,8	5,1 + 0,31	ns
Tmax (h)	0,11 + 0,05	0,14 + 0,05	ns
Cmax (ng/ml)	8,543 + 1,545	16,167 + 2,804	0,01
AUC inf (h*ng/ml)	3,953 + 419	5,664 + 500	0,01
Vz (L/kg)	46 + 10	26 + 1	0,02
Cl (L/h/kg)	5,1 + 0,5	3,5 + 0,3	0,01
Vss (L/kg)	17 + 4	7 + 1	0,01

Parâmetros de PK	<i>Nab</i> -docetaxel	Taxotere	p-valor
DOSE: 30 mg/kg			
HL (h)	7,3 + 1,0	6,9 + 2,9	ns
Tmax (h)	0,17 + 0,00	0,14 + 0,05	ns
Cmax (ng/ml)	15,800 + 5,408	34,467 + 14,221	0,1
AUC inf (h*ng/ml)	7,049 + 896	14,881 + 1,169	0,0008
Vz (L/kg)	45 + 10	20 + 8	0,03
Cl (L/h/kg)	4,3 + 0,5	2,0 + 0,2	0,002
Vss (L/kg)	15 + 4	4 + 1	0,01

Quando AUC foi plotada versus dose, a não linearidade para Taxotere era claramente evidente, com AUC de *Nab*-docetaxel sendo linear com respeito a dose (Figura 3D). Isto pode ser explicado pela propriedade de formação de micela de Tween 80, a solubilidade alta de docetaxel no núcleo de micela hidrofóbica e correspondente seqüestro de docetaxel no plasma (6). Além do mais, a rápida distribuição de tecido para *Nab*-docetaxel pode também ser explicada por utilização da transcitose mediada por albumina/caveolae por meio de células endoteliais, um processo anteriormente descrito para Abraxano (*Nab*-paclitaxel).

- 5 O dado de PK sugere que Tween 80 em Taxotere exibiu seqüestro de docetaxel em plasma similar àquele visto com Cremophor EL no caso de Taxol. Isto resultou em Cmax e AUC elevados e volumes inferiores de distribuição para Taxotere do que para *Nab*-docetaxel. O PK de *Nab*-docetaxel é linear enquanto que para Tween 80-docetaxel (Taxotere) é não linear com respeito a dose. As dosagens descritas aqui, isto é, 10 mg/kg, 20 mg/kg, e 30 mg/kg, são equivalentes a uma dosagem humana de cerca de 60 mg/m², cerca de 120 mg/m², e cerca de 180 mg/m². Tipicamente, a faixa linear de PK do *Nab*-docetaxel é cerca de 10 a 180 mg/m².

Exemplo 35

- 20 Este exemplo demonstra a inibição de interação de fármaco-albumina por tensoativos tais como Tween 80. O experimento foi feito usando um paclitaxel rotulado por fluorescente (Flutax) como um substituto para

paclitaxel/docetaxel. Flutax foi mostrado possuir ligando similar a albumina como paclitaxel.

HSA foi imobilizada em microplaca plástica de 96 cavidades. A albumina imobilizada foi reagida durante uma hora com concentração constante de Flutax e aumento de concentração de solventes (Cremophor EL/EtOH, Tween 80, e TPGS). Os ligantes não ligados foram lavados com tampão. Ligantes ligados foram quantificados usando um fluorômetro. O IC50 foi determinado usando uma equação de desintegração exponencial.

Os resultados do experimento foram mostrados na Figura 4. Tal como mostrado na Figura 4, interação de albumina-paclitaxel foi inibida por solvente comumente usado na formulação de fármaco insolúvel em água tal como Cremophor EL/EtOH, Tween 80, e TPGS (IC50 de 0,009%, 0,003%, e 0,008%, respectivamente). Inibição completa ocorreu em 0,02% ou 0,2 µl de Tween 80/ml. Isto é clinicamente relevante quando pacientes tratados por Taxotere exibiram 0,07 a 0,41 µl de Tween 80/ml de sangue no término de infusão de fármaco.

Este experimento demonstra que Tween 80 na formulação de Taxotere pode inibir ligação de docetaxel a albumina e prevenir sua transci-tose endotelial por meio do mecanismo gp60/caveolar. Os dados de PK nos estudos acima também sustentam esta observação.

Exemplo 36

Este exemplo fornece avaliação de atividade antitumor de *Nab*-docetaxel contra xenoenxerto de carcinoma de cólon de H29 em camundongos nus atímicos. Os camundongos foram divididos no grupo de controle e no grupo de *Nab*-docetaxel (N = 4 camundongos por grupo, cada com tumores bilaterais). Todas as formulações de *Nab*-docetaxel descritas aqui contêm 200 mM de citrato e 300 mM de NaCl.

Resumidamente, tumores de H29 foram implantados subcutaneamente em camundongos nus atímicos, deixados desenvolver a 100 mm³ e em seguida tratados com ou o controle (nenhum fármaco) ou *Nab*-docetaxel (15 mg/kg, q4dx3, bolo iv). Avaliações de tamanho de tumor e peso corporal foram obtidas três vezes semanalmente e plotadas na Figura 5.

Tal como mostrado na Figura 5, houve inibição de significante de tumor de HT29 *in vivo*, $p < 0,0001$ versus controle, ANOVA. Na dose de 15 mg/kg de *Nab*-docetaxel, perda de peso média entre 10 a 20% sugerindo que esta dose pode estar perto da MTD para *Nab*-docetaxel. A MTD para Taxotere foi relatada ser 15 mg/kg nesta programação.

Exemplo 37

Este exemplo compara a atividade antitumor de *Nab*-docetaxel e Taxotere usando o xenoenxerto de carcinoma de cólon de HCTI 16 em camundongos nus atímicos com uma dose superior a 50% de *Nab*-docetaxel quando comparado a Taxotere. Os camundongos foram divididos no grupo de controle, no grupo de *Nab*-docetaxel, e no grupo de Taxotere (N = 10 camundongos por grupo). Todas as formulações de *Nab*-docetaxel descritas aqui contêm 200 mM de citrato e 300 mM de NaCl.

Resumidamente, atividade antitumor de *Nab*-docetaxel e Taxotere foram comparadas em doses de 22 mg/kg de q4x3 e 15 mg/kg de q4x3, respectivamente no xenoenxerto de carcinoma de cólon de HCTI 16. Os resultados dos experimentos são mostrados na Figura 6.

Tal como mostrado na Figura 6, tanto *Nab*-docetaxel quanto Taxotere mostraram inibição de tumor com respeito ao controle. Tal como mostrado abaixo, inibição de tumor foi melhorada com *Nab*-docetaxel versus Taxotere ($p = 0,03$, ANOVA) e perda de peso foi um pouco inferior mas não estatisticamente significativa ($p = ns$, ANOVA) entre os dois grupos.

Neste estudo piloto, a atividade antitumor de *Nab*-docetaxel foi superior àquela de Taxotere. Os camundongos toleraram dose superior a 50% de docetaxel para *Nab*-docetaxel com perda de peso corporal total um pouco inferior comparado a Taxotere.

Exemplo 38

Este exemplo compara a toxicidade de preparação de *Nab*-docetaxel com estabilizantes (citrato/NaCl) versus Taxotere (Tween-docetaxel) em ratos dado uma dose única de cada preparação.

Ratos Sprague-Dawley machos (160 a 180 g, $n = 3$ /grupo) foram infundidos com Taxotere, ou tempo de infusão de *Nab*-docetaxel (citrato/NaCl)

foi 10 minutos e os seguintes níveis de dose de docetaxel foram usados: 25, 50, 75, 100, e 125 mg/kg. Os animais foram pesados e monitorados diariamente quanto a sinais de toxicidade/mortalidade. Mortalidade em porcentagem (%) em 7 dias seguinte ao tratamento foi mostrada na Tabela 6.

- 5 Tabela 6. Mortalidade em porcentagem em ratos tratados por Taxotere e *Nab*-docetaxel.

	Dose (mg/kg)				
	125	100	75	50	25
Taxotere	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Nab</i> -docetaxel (+ citrato)	66%	66%	100%	33%	0%

- Tal como mostrado na Tabela 6, a formulação de *Nab*-docetaxel foi significativamente menos tóxico do que Taxotere (Tween-docetaxel). Este efeito foi particularmente pronunciado em doses de 25 e 50 mg/kg. O LD50 foi calculado ser 63 mg/kg para *Nab*-docetaxel versus aproximadamente 12,5 mg/kg para Tween-docetaxel.
- 10

Exemplo 39

- Este exemplo mostra a eficácia de *Nab*-docetaxel no tratamento de câncer de próstata em um modelo de tumor de xenoenxerto de próstata de PC3.
- 15

Tumor de PC3 foi implantado subcutaneamente em camundongos nus atímicos, deixados desenvolver a 100 mm³ e em seguida tratados q4 x 3, i.v. com ou a salina ou *Nab*-docetaxel (10, 15, 20, ou 30 mg/kg) ou Tween-docetaxel (10 mg/kg). Seis camundongos em cada grupo foram avaliados.

- Os resultados do estudo são mostrados na Figura 7. Todos os seis camundongos tratados por Tween-docetaxel morreram durante o curso do estudo. Por contraste, *Nab*-docetaxel foi bem tolerado em todos os níveis de dose. Houve apenas uma morte em 15 mg/kg, e nenhuma foi observada nos níveis de dose elevados de 20 mg/kg e 30 mg/kg. Supressão de tumor foi observada em todos os níveis de dose de *Nab*-docetaxel. Em particular, em dose de 30 mg/kg, houveram seis fora das seis regressões completas.
- 20
- 25

Ainda que a invenção antecedente fosse descrita em algum deta-

Ihe a título de ilustração e exemplo para propósitos de clareza de entendimento, é aparente àqueles versados na técnica que certas mudanças e modificações menores serão praticadas. Por esse motivo, a descrição e exemplos não devem ser interpretados como limitante do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição caracterizada pelo fato de que compreende docetaxel, em que o docetaxel usado para a preparação da composição está em uma forma anidra, e em que a composição é uma composição farmacêutica.
5
2. Composição caracterizada pelo fato de que compreende docetaxel, em que pelo menos algum do docetaxel na composição está em uma forma anidra, e em que a composição é uma composição farmacêutica.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente de estabilização.
10
4. Composição caracterizada pelo fato de que compreende docetaxel e um agente de estabilização, em que a estabilidade da composição é realçada quando comparada àquela de uma composição sem o agente de estabilização.
5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, caracterizada pelo fato de que o docetaxel usado para a preparação da composição está em uma forma anidra.
15
6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um polímero biocompatível.
20
7. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o polímero biocompatível é uma proteína veículo.
8. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a proteína veículo é albumina.
9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que a albumina é albumina sérica humana.
25
10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que compreende nanopartículas de docetaxel.
11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 10, caracterizada pelo fato de que compreende nanopartículas compreendendo docetaxel revestido com um polímero biocompatível.
30

12. Composição de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizada pelo fato de que as nanopartículas possuem um tamanho médio de aproximadamente cerca de 200 nm.
13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizada pelo fato de que a relação em peso de albumina para docetaxel na composição é de cerca de 18:1 ou menos.
14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um tensoativo.
15. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o tensoativo é Tween 80.
16. Composição de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizada pelo fato de que o tensoativo é anidro.
17. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 16, caracterizada pelo fato de que o agente de estabilização é diferente de deferoxamina.
18. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 17, caracterizada pelo fato de que o agente de estabilização é um agente de quelação.
19. Composição de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o agente de quelação é qualquer um de citrato, edetato, ácido málico, pentetato, trometamina, derivados dos mesmos, e misturas dos mesmos.
20. Composição de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o agente de estabilização é citrato.
21. Composição de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que citrato é citrato de sódio.
22. Composição de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizada pelo fato de que compreende ainda cloreto de sódio.
23. Composição de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 200 mM de citrato de sódio e cerca de 300 mM de cloreto de sódio.
24. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações

ções 3 a 16, caracterizada pelo fato de que o agente de estabilização é pirofosfato de sódio ou gliconato de sódio.

25. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizada pelo fato de que é uma suspensão líquida.

5 26. Composição de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que é uma suspensão líquida de docetaxel em uma concentração de pelo menos cerca de 1 mg/ml.

27. Composição de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que é uma suspensão líquida de docetaxel em uma concentração de pelo menos cerca de 15 mg/ml.

10 28. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizada pelo fato de que é uma composição seca que pode ser reconstituída a uma suspensão líquida com pelo menos cerca de 1 mg/ml de docetaxel.

15 29. Composição de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que é uma composição seca que pode ser reconstituída a uma suspensão líquida com pelo menos cerca de 15 mg/ml de docetaxel.

30. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, 28 e 29, caracterizada pelo fato de que a referida composição seca é uma composição liofilizada.

20 31. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizada pelo fato de que é fisicamente estável e é isenta de evidências de precipitação ou sedimentação por pelo menos cerca de 8 horas após a reconstituição ou re-hidratação.

25 32. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizada pelo fato de que o pH da composição é de no mínimo 7.

33. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizada pelo fato de que é uma composição farmacêutica.

30 34. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizada pelo fato de que é estéril.

35. Composição de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 1 a 34, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um açúcar.

36. Composição de acordo com a reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que o açúcar é sacarose.

37. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, caracterizada pelo fato de que é adequada para administração parenteral.

38. Frasco selado caracterizado pelo fato de que compreende uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 37.

39. Kit caracterizado pelo fato de que compreende uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 38, e que compreende ainda instruções para uso da composição para tratar câncer.

40. Método de preparar uma composição compreendendo docetaxel e um polímero biocompatível, caracterizado pelo fato de que o compreende combinar docetaxel anidro com um polímero biocompatível.

41. Método de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que compreende:

- 1) dissolver docetaxel anidro em um solvente orgânico;
- 2) adicionar a solução de docetaxel a uma solução aquosa que compreende o polímero biocompatível; e
- 3) submeter a mistura da solução de docetaxel e solução aquosa compreendendo o polímero biocompatível a homogeneização por alta pressão.

42. Método de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que compreende ainda remover o solvente orgânico da mistura por evaporação.

43. Método de preparar uma composição compreendendo docetaxel e um tensoativo, caracterizado pelo fato de que compreende combinar docetaxel anidro com um tensoativo.

44. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que o tensoativo é Tween 80.

45. Método de acordo com a reivindicação 43 ou 44, caracterizado pelo fato de que o tensoativo é anidro.

46. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 45, caracterizado pelo fato de que compreende ainda adicionar um agente de estabilização à composição.

5 47. Método de estabilização de um agente farmacêutico pobremente solúvel em água em uma composição, caracterizado pelo fato de que compreende combinar a composição compreendendo um agente farmacêutico pobremente solúvel em água com um agente de estabilização, em que a composição resultante é estável sob a mesma condição sob a qual a composição é instável antes da adição do agente de estabilização.

10 48. Método de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a identificação e seleção de uma composição que é instável sob uma ou mais condições.

15 49. Método de acordo com a reivindicação 47 ou 48, caracterizado pelo fato de que a composição compreende nanopartículas que compreendem o agente farmacêutico pobremente insolúvel em água.

50. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 49, caracterizado pelo fato de que o agente pobremente insolúvel em água é docetaxel.

20 51. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 50, caracterizado pelo fato de que a composição compreende ainda um polímero biocompatível.

52. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 42 e 51, caracterizado pelo fato de que o polímero biocompatível é uma proteína de veículo.

25 53. Método de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que a proteína de veículo é albumina.

54. Método de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que a albumina é albumina sérica.

30 55. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 46 a 54, caracterizado pelo fato de que o agente de estabilização é diferente de deferomoxamina.

56. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 46

a 55, caracterizado pelo fato de que o agente de estabilização é um agente de quelatação.

57. Método de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que o agente de estabilização é qualquer um de citrato, edetato, ácido málico, pentetato, trometamina, derivados dos mesmos, e misturas dos mesmos.

58. Método de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o agente de estabilização é citrato.

59. Método de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que o citrato é citrato de sódio.

60. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 59, caracterizado pelo fato de que composição compreende ainda cloreto de sódio.

61. Método de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que composição compreende cerca de 200 mM de citrato de sódio e cerca de 300 mM de cloreto de sódio.

62. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 46 a 55, caracterizado pelo fato de que o agente de estabilização é pirofosfato de sódio ou gliconato de sódio.

63. Uso de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

64. Uso de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que o câncer é qualquer um de câncer de próstata, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço, câncer pancreático, câncer de pulmão, e câncer ovariano.

RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO DE ESTABILIZAÇÃO DE UM AGENTE FARMACÊUTICO, COMPOSIÇÃO, MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO, FRASCO SELADO E KIT COMPREENDENDO AS DITAS COMPOSIÇÕES, BEM COMO USO DAS MESMAS".

5 A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas estáveis de agentes farmacêuticos de má solubilidade em água e agentes estabilizantes que funcionam para aumentar uma estabilidade das composições. O uso de agentes de estabilização fornece prolongada estabilidade de
10 nanopartícula suspensões e outras formulações de agentes farmacêuticos pobremente solúveis em água tal como docetaxel sob certas condições, por exemplo, em diluição para administração.