(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 980 123**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2018 PCT/US2018/036587**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2018 WO18227037**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2018 E 18735083 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 3615145**

(54) Título: **Composiciones para uso en el tratamiento de quistes epiteliales mediante inyección intraquística de partículas antineoplásicas**

(30) Prioridad:

09.06.2017 US 201762517711 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2024

(73) Titular/es:

CRITITECH, INC. (100.0%)
1849 E. 1450 Road
Lawrence, KS 66044, US

(72) Inventor/es:

DIZEREGA, GERE;
BALTEZOR, MICHAEL;
DECEDUE, CHARLES;
CAMPBELL, SAM;
MCCLOREY, MATTHEW;
IACOBUCCI, MARC y
MAULHARDT, HOLLY

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para uso en el tratamiento de quistes epiteliales mediante inyección intraquística de partículas antineoplásicas

Referencia cruzada

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. No. de Serie 62/517,711 presentada el 9 de junio de 2018.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición para uso en el tratamiento de neoplasias quísticas epiteliales (quistes).

Antecedentes

Una neoplasia quística (quiste) es un saco anormal en el cuerpo que puede estar lleno de una sustancia líquida o semisólida. Un quiste puede formarse en cualquier parte del cuerpo, incluyendo huesos, órganos y tejidos blandos. Por lo general, los quistes no son cancerígenos (benignos), sin embargo, un quiste benigno puede ser precanceroso y transformarse en un crecimiento maligno. Los quistes epiteliales son quistes que tienen un recubrimiento epitelial interno. Ejemplos de quistes epiteliales incluyen quistes gastrointestinales como quistes hepáticos, quistes pancreáticos, quistes esplénicos, quistes de colon; quistes urológicos como quistes renales, quistes epididimarios, quistes prostáticos; quistes ginecológicos como quistes ováricos y quistes vaginales; quistes de cabeza y cuello como quistes tiroideos, quistes paratiroideos y otros quistes de cabeza y cuello; así como también otros quistes como quistes de Baker, quistes pulmonares, quistes linfáticos y quistes pericárdicos.

Las neoplasias quísticas pancreáticas se detectan cada vez con mayor frecuencia debido a la mejora de la imagenología transversal y los exámenes de rutina (Pitman 2010). Las neoplasias quísticas mucinosas pancreáticas representan aproximadamente 75% de todas las neoplasias quísticas pancreáticas y se dividen en dos categorías: neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN) y neoplasias quísticas mucinosas (MCN). Ambos tipos de neoplasias mucinosas pancreáticas pueden presentarse con síntomas como dolor abdominal, pancreatitis, ictericia, pérdida de peso, malabsorción, náusea, vómito y masa abdominal palpable (Tanaka 2005; Muthusamy 2016). A menudo, los quistes no presentan ningún síntoma y se detectan por casualidad gracias a la mejora de la imagenología cuando se examina a los pacientes por otras razones.

Las neoplasias quísticas mucinosas pancreáticas tienen potencial maligno, por lo que cada paciente diagnosticado está en riesgo de desarrollar cáncer de páncreas (Farrell 2015; Sarr 2000). En un estudio de 401 pacientes con quistes pancreáticos, 11% de los quistes resecados contenían cáncer invasivo (Ferrone 2009). Los pacientes diagnosticados con IPMN tienen un 40% de probabilidades de padecer cáncer invasivo y 58% presentan características malignas subyacentes, mientras que aquellos con MCN tienen un riesgo de malignidad que varía entre 10% y 50% (Greer 2016; Allen 2007). Para evitar la progresión a cáncer de páncreas, una enfermedad agresiva y rápidamente mortal, todos los pacientes con quistes pancreáticos mucinosos deben ser evaluados cuidadosamente y se les debe ofrecer tratamiento (National Cancer Institute 2016; Fernández-del Castillo 1995).

Un tratamiento emergente para los quistes mucinosos pancreáticos es la aspiración del fluido del quiste mediante aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (EUS-FNA) seguida de lavado con etanol guiado por ultrasonido endoscópico (guiado por EUS) como un agente ablativo para poder inducir la muerte celular mediante lisis membranal, desnaturalización de proteínas y oclusión vascular (Jani 2011; DeWitt 2009). Sin embargo, estudios que examinaron la respuesta del volumen del quiste a la inyección de etanol fallaron en estandarizar sus técnicas y la concentración/volumen de etanol, y un estudio de diez años realizado por Gómez 2016 demostró que sólo 9% de los pacientes experimentaron resolución completa del quiste (Gomez 2016; Kirtane 2016). Ha habido cierta controversia respecto a los métodos y prácticas actuales para el tratamiento de los quistes pancreáticos (Farrell 2013, Tanaka 2016, McGrath 2017).

Los métodos actuales para determinar la malignidad dentro de los quistes mucinosos ofrecen resultados poco fiables. Es difícil identificar la histología del quiste sin resección. Aproximadamente 25% de los diagnósticos histológicos no operatorios son inexactos. Los médicos compensan para este déficit recomendando que los pacientes con quistes con características como síntomas, citología positiva, nódulos murales o mayores de 3 cm se sometan a resección quirúrgica (Pitman 2010). Debido a las preocupaciones sobre fugas de mucina, fístulas pancreáticas y recurrencia, el tratamiento quirúrgico estándar para MCN invasivas y no invasivas e IPMN es la pancreatectomía con disección de ganglios linfáticos, en lugar de resecciones focales no anatómicas o resecciones sin linfadenectomía o esplenectomía (Tanaka 2012). En un estudio de 37 centros de alto volumen (2694 pacientes), se reportó de que la tasa de mortalidad de la pancreatectomía era de 1.3%, aumentando a 3.0% en pacientes de 80 años de edad o más, con tasas de complicaciones generales que oscilaban de 20.0% a 72.2% (Tamirisa 2016). En pacientes que pueden ser diagnosticados con una tasa de

malignidad menor que 3%, el riesgo de muerte por pancreatectomía es mayor que el de malignidad (Allen 2007). Incluso después de la cirugía, las tasas de recurrencia de los quistes pueden ser tan altas como 20% (Tanaka 2012). Sin embargo, los quistes no tratados pueden evolucionar a enfermedad maligna mientras están bajo observación (Allen 2007).

WO 2007/027941 divulga una composición que comprende docetaxel y un agente estabilizador, en el que la estabilidad de la composición se aumenta en comparación con la de una composición sin el agente estabilizador.

WO 2017/053920 divulga una partícula, que comprende una pluralidad de conjugados polisacárido-vitamina; y un agente activo encapsulado en la pluralidad de conjugados polisacárido-vitamina.

WO 2016/197091 divulga una composición, que comprende partículas que incluyen al menos 95% en peso de un taxano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que las partículas tienen una o ambas de las siguientes características: (i) una densidad aparente media entre alrededor de 0.050 g/cm^3 y alrededor de 0.15 g/cm^3, y/o (ii) tienen un área de superficie específica (SSA) de al menos 18 m^2/g.

Oh et al. (Gastrointestinal Endoscopy 67(4), 2008, doi:10.1016/j.gie.2007.09.038, divulga un tratamiento para los tumores quísticos del páncreas, que comprende lavados de etanol guiados por EUS con inyección de paclitaxel.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona soluciones a las limitaciones y deficiencias antes mencionadas en la técnica relacionadas al tratamiento de neoplasias quísticas (quistes), particularmente al tratamiento de quistes epiteliales incluyendo quistes pancreáticos, mediante la inyección de partículas antineoplásicas, siendo partículas de taxano, directamente en los quistes (inyección intraquística). Cuando una composición de partículas antineoplásicas, como partículas de taxano (por ejemplo, partículas de paclitaxel o partículas de docetaxel), se inyecta en un quiste, las partículas antineoplásicas persistirán en el quiste durante más tiempo que una solución de agente antineoplásico inyectada en el quiste porque las soluciones son eliminadas más fácil y rápidamente de los quistes por el cuerpo. Aunque no está limitado por la teoría, se hipotetiza que el uso de partículas antineoplásicas resulta en mayor eficacia y menor toxicidad en comparación con soluciones de agentes antineoplásicos, al menos en parte, debido a la lenta liberación del agente antineoplásico de la partícula suspendida. También se hipotetiza que, debido a las características físicas de las partículas antineoplásicas, éstas pueden embeberse dentro o sobre el recubrimiento epitelial interno del quiste, lo que resulta en un tiempo de residencia más largo que con soluciones o partículas recubiertas de albúmina. La instilación de una suspensión de partículas antineoplásicas directamente en el quiste pancreático crea un efecto de depósito en el que el agente antineoplásico se libera lentamente de las partículas al quiste, lo que resulta en una exposición local prolongada del agente antineoplásico. La eliminación del páncreas se reduce, con niveles sistémicos más bajos del agente antineoplásico, lo que limita aún más la toxicidad sistémica. En una realización preferible, las partículas antineoplásicas son partículas de taxano, como partículas de paclitaxel o partículas de docetaxel.

Se divulgan composiciones para uso en el tratamiento de quistes epiteliales, los métodos comprenden inyectar una composición que comprende una cantidad eficaz de partículas antineoplásicas directamente en el quiste (inyección intraquística) tratando así al quiste epitelial, en el que la composición comprende (i) partículas antineoplásicas que incluyen al menos 95% en peso de un taxano, en el que las partículas tienen un tamaño medio de partículas basado en una distribución numérica de 0.1 micrones a 5 micrones cuando se miden mediante oscurecimiento por luz o difracción láser, y (ii) un portador acuoso que comprende un tensioactivo a una concentración de 1% o menos en términos p/p o p/v; en el que la composición comprende una suspensión de las partículas antineoplásicas dispersas en el portador. En algunas realizaciones, las partículas del agente antineoplásico tienen un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a 1.5 micrones. En algunas realizaciones, las partículas de taxano son partículas de paclitaxel. En algunas realizaciones, la composición y partículas de taxano excluyen albúmina. En otras realizaciones, las partículas de taxano son partículas de docetaxel. En algunas realizaciones, el quiste epitelial es un quiste pancreático, como un quiste mucinoso pancreático. En algunas realizaciones, el quiste epitelial se reduce en volumen/tamaño, tiene una tasa de crecimiento reducida, se elimina o se ablaciona después el tratamiento mediante inyección de la composición. En algunas realizaciones, el dolor asociado con un quiste epitelial se reduce después de la inyección de la composición.

Se describen en la presente, pero no se reivindican, kits que comprenden: (a) un primer vial que comprende partículas de taxano; (b) un segundo vial que comprende un portador acuoso farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo; y (c) instrucciones para reconstituir las partículas antineoplásicas en una suspensión útil para inyección intraquística mediante: combinar el contenido del primer vial y del segundo vial para formar la suspensión y, opcionalmente, diluir la suspensión con un diluyente. Las partículas de taxano pueden tener un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a 1.5 micrones. El tensioactivo puede ser un polisorbato.

Las partículas de taxano pueden ser partículas de paclitaxel. Las partículas de taxano pueden ser partículas de docetaxel.

El término "agentes antineoplásicos", como se utiliza en la presente, son fármacos utilizados para tratar neoplasias, incluyendo neoplasias no cancerosas y neoplasias malignas, e incluyen "agentes quimioterapéuticos", que son fármacos utilizados para tratar el cáncer. De acuerdo con la invención, el agente antineoplásico es un taxano.

Los términos "partículas de agente antineoplásico", "partículas antineoplásicas" o "partículas de un agente antineoplásico", como se utilizan en la presente son partículas de un agente antineoplásico y tienen un tamaño medio de partícula basado en una distribución numérica de 0.1 micrones a 5 micrones (100 nm a 5000 nm) de diámetro, cuando se miden mediante oscurecimiento por luz o difracción láser. Las partículas antineoplásicas son partículas de taxano.

Como se utilizan en la presente, los términos "neoplasia quística" y "quiste" se pueden utilizar indistintamente y significan un saco anormal en el cuerpo que puede estar lleno de una sustancia líquida o semisólida. Una neoplasia quística "epitelial" o un quiste "epitelial", tiene un recubrimiento interno epitelial. En algunas realizaciones, el quiste epitelial es benigno. En algunas realizaciones, el quiste es precanceroso.

Como se utilizan en la presente, los términos "tratar", "tratamiento", "tratado" o "tratando" con respecto a las neoplasias quísticas (quistes) significan lograr uno o más de los siguientes: (a) reducir el volumen/tamaño del quiste; (b) reducir la tasa de crecimiento del quiste; (c) eliminar un quiste; (d) ablación de un quiste; o (e) reducir el dolor asociado con el quiste.

Como se utiliza en la presente, el término "suspensión" significa a una composición en forma de dosificación en suspensión en la que las partículas antineoplásicas están dispersas (suspendidas) dentro de un portador continuo o una mezcla de portador continuo/diluyente. Las partículas antineoplásicas pueden estar completamente dispersas, parcialmente dispersas y parcialmente disueltas, pero no completamente disueltas en el portador o la mezcla portador/diluyente.

Los términos "sujeto" o "paciente", como se utilizan en la presente se refieren a un animal vertebrado. En algunas realizaciones, el animal vertebrado puede ser un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero puede ser un primate, incluyendo un humano.

El término "temperatura ambiente" (RT) como se utiliza en la presente, significa 20-25°C.

El término "tensioactivo" o "agente tensioactivo", como se utiliza en la presente, significa a un compuesto o un material o una sustancia que muestra la capacidad de disminuir la tensión superficial del agua o de reducir la tensión interfacial entre dos sustancias inmiscibles.

Como se utilizan en la presente, las formas singulares "un", "una, uno" y "el, la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. "Y", como se utiliza en la presente, se emplea indistintamente con "o" a menos que se indique expresamente lo contrario.

Los términos "alrededor de" o "aproximadamente" como se utilizan en la presente significan +/- cinco por ciento (5%) de la unidad de medida recitada.

Para esta solicitud, un valor numérico con uno o más lugares decimales puede redondearse al número entero más cercano utilizando directrices de redondeo estándar, es decir, redondear hacia arriba si el número que se redondea es 5, 6, 7, 8 o 9; y redondear hacia abajo si el número que se redondea es 0, 1, 2, 3 o 4. Por ejemplo, 3.7 se puede redondear a 4.

A menos que el contexto requiera claramente lo contrario, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, las palabras "comprende", "que comprende" y similares deben interpretarse en un sentido inclusivo o abierto en contraposición a un sentido exclusivo o exhaustivo; es decir, en el sentido de "incluyendo, pero no se limita a". Las palabras que utilizan el número singular o plural también incluyen el número plural y singular, respectivamente. Además, las palabras "en la presente", "anteriormente" y "a continuación" y palabras de significado similar, cuando se utilicen en esta solicitud, se referirán a esta solicitud como un conjunto y no a porciones particulares de la solicitud. Las composiciones y métodos para su uso pueden "comprender", "consistir esencialmente en" o "consistir en" cualquiera de los ingredientes o pasos divulgados a lo largo de la memoria descriptiva. Con respecto a la expresión "consisten esencialmente en", una propiedad básica y novedosa de los métodos de la presente invención son su capacidad para tratar neoplasias quísticas epiteliales mediante inyección intraquística de composiciones de partículas antineoplásicas.

Descripción breve de las Figuras

FIG. 1 es una gráfica del flujo de paclitaxel (dosis administrada del fármaco activo paclitaxel a través de una membrana de vejiga porcina a lo largo del tiempo) a partir de diversas formulaciones de paclitaxel.

FIG. 2 es una gráfica del flujo de paclitaxel (dosis administrada del fármaco activo paclitaxel a través de una membrana intestinal porcina a lo largo del tiempo) a partir de diversas formulaciones de paclitaxel.

FIG. 3 es una gráfica del flujo de docetaxel (dosis administrada del fármaco activo docetaxel a través de una membrana de vejiga porcina a lo largo del tiempo) a partir de diversas formulaciones de docetaxel.

Descripción detallada de la invención

Se divulgan composiciones para uso en el tratamiento de quistes epiteliales, los métodos comprenden inyectar una composición que comprende una cantidad eficaz de partículas antineoplásicas directamente en el quiste (inyección intraquística), tratando así al quiste, en el que la composición comprende (i) partículas antineoplásicas que incluyen al menos 95% en peso de un taxano, en el que las partículas tienen un tamaño medio de partícula basado en una distribución numérica de 0.1 micrones a 5 micrones cuando se miden mediante oscurecimiento por luz o difracción láser. y (ii) un portador acuoso que comprende un tensioactivo a una concentración de 1% o menos en términos p/p o p/v; en el que la composición comprende una suspensión de las partículas antineoplásicas dispersas en el portador. En algunas realizaciones, el portador comprende un tensioactivo que puede ser un polisorbato, como el polisorbato 80. En otras realizaciones, la composición comprende además un portador y un diluyente, en el que el portador y el diluyente forman una mezcla. En algunas realizaciones, la composición es una suspensión en la que las partículas antineoplásicas están suspendidas en el portador o la mezcla de portador/diluyente. En algunas realizaciones, las partículas del agente antineoplásico tienen un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a 1.5 micrones. En algunas realizaciones, las partículas de taxano son partículas de paclitaxel. En otras realizaciones, las partículas de taxano son partículas de docetaxel. En diversas realizaciones, los métodos comprenden además la extracción del fluido del quiste antes de inyectar la composición e inyectar un volumen de la composición igual al volumen del fluido extraído del quiste. En algunas realizaciones, el quiste epitelial es un quiste pancreático, como un quiste mucinoso pancreático. En algunas realizaciones, la inyección de la composición se lleva a cabo mediante inyección con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (EUS-FNI). En algunas realizaciones, el quiste epitelial se reduce en volumen/tamaño, tiene una tasa de crecimiento reducida, se elimina o se ablaciona después del tratamiento mediante inyección de la composición. En algunas realizaciones, se reduce el dolor asociado con el quiste epitelial.

Se describen en la presente, pero no se reivindican, kits que comprenden: (a) un primer vial que comprende partículas de taxano; (b) un segundo vial que comprende un portador acuoso farmacéuticamente aceptable y un polisorbato; y (c) instrucciones para reconstituir las partículas antineoplásicas en una suspensión útil para inyección intraquística mediante: combinar el contenido del primer vial y del segundo vial para formar la suspensión y, opcionalmente, diluir la suspensión con un diluyente. Las partículas de taxano pueden tener un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a 1.5 micrones. Las partículas de taxano pueden ser partículas de paclitaxel. Las partículas de taxano pueden ser partículas de docetaxel.

Partículas de agentes antineoplásicos

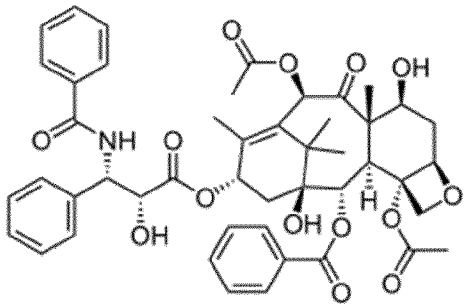
Los agentes antineoplásicos son fármacos utilizados para tratar neoplasias, incluyendo neoplasias malignas, precancerosas y no malignas, e incluyen "agentes quimioterapéuticos", que son fármacos utilizados para tratar el cáncer. Ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos incluyen taxanos como paclitaxel, derivados de paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel; epotilonas; alcaloides de Vinca como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina; camptotecinas como topotecán; complejos de platino como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino; podofilotoxinas como etopósido y tenipósido; y 5-fluorouracilo. Se pueden encontrar otros ejemplos no limitantes enlistados en el " Ashgate Handbook of Antineoplastic Agents", publicado por Gower Publishing Limited, 2000. De acuerdo con la invención, los agentes antineoplásicos incluyen al menos 95% por peso de un taxano. Las partículas del agente antineoplásico tienen un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a 5 micrones (100 nm a 5000 nm) de diámetro cuando se miden mediante oscurecimiento por luz o difracción láser. En algunas realizaciones, las partículas del agente antineoplásico tienen un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a alrededor de 1.5 micrones/100 nm a alrededor de 1500 nm) de diámetro. En algunas realizaciones, las partículas del agente antineoplásico tienen un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a menos de 1 micrón (100 nm a menos de 1000 nm) de diámetro.

En realizaciones preferibles, las partículas antineoplásicas son partículas individuales sólidas, sin recubrimiento ("puras" o "desnudas"). En algunas realizaciones, las partículas antineoplásicas no están unidas a ninguna sustancia. En algunas realizaciones, ninguna sustancia es absorbida o adsorbida en la superficie de las partículas antineoplásicas. En algunas realizaciones, los agentes antineoplásicos o las partículas antineoplásicas no están encapsulados, contenidos, encerrados o embebidos dentro de ninguna sustancia. En algunas realizaciones, las partículas antineoplásicas no están recubiertas con ninguna sustancia. En algunas realizaciones, las partículas antineoplásicas no son microemulsiones, nanoemulsiones, microesferas o liposomas que contengan un agente antineoplásico. En algunas realizaciones, las partículas antineoplásicas no están unidas a, encapsuladas en o recubiertas con un monómero, un polímero (o polímero biocompatible), una proteína, un tensioactivo o albúmina. En algunas realizaciones, un monómero, un polímero (o polímero biocompatible), una proteína, un tensioactivo o albúmina no se absorbe o adsorbe en la superficie de las

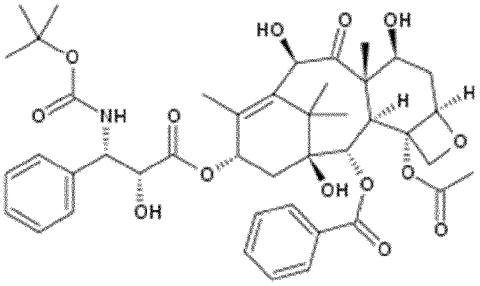
partículas antineoplásicas. En algunas realizaciones, las partículas antineoplásicas están en forma cristalina. En otras realizaciones, las partículas antineoplásicas están en forma amorfa, o una combinación tanto de forma cristalina como amorfa. En algunas realizaciones, las partículas antineoplásicas de la invención contienen trazas de impurezas y subproductos que se encuentran típicamente durante la preparación del agente antineoplásico. Las partículas antineoplásicas comprenden al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% del agente antineoplásico, lo que significa que las partículas antineoplásicas consisten de o consisten esencialmente en agente antineoplásico sustancialmente puro.

Las partículas antineoplásicas son partículas de taxano. Los taxanos son compuestos poco solubles en agua que generalmente tienen una solubilidad inferior o igual a 10 mg/mL en agua a temperatura ambiente. Los taxanos se utilizan ampliamente como agentes antineoplásicos y agentes quimioterapéuticos. El término "taxanos", como se utiliza en la presente, incluye paclitaxel (I), docetaxel (II), cabazitaxel (III) y cualquier otro taxano o derivados de taxano, ejemplos no limitantes de los cuales son taxol B (cefalomanina), taxol C, taxol D, taxol E, taxol F, taxol G, taxadieno, baccatina III, 10-deacetilbaccatina, taxquinina A, brevifoliol y taxuspina D, y también incluye sales farmacéuticamente aceptables de taxanos.

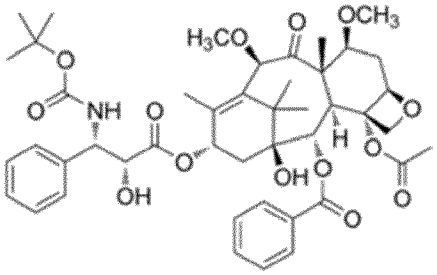
(I) paclitaxel



(II) docetaxel



(III) cabazitaxel



Los ingredientes farmacéuticos activos (API) de paclitaxel y docetaxel están disponibles comercialmente en Phyton Biotech LLC, Vancouver, Canadá. El API de docetaxel contiene no menos que 95%, o no menos que 97.5% de docetaxel calculado sobre la base anhidro, libre de solventes. El API de paclitaxel contiene no menos que 95%, o no menos que 97% de paclitaxel calculado sobre la base anhidro, libre de solventes. En algunas realizaciones, el API de paclitaxel y el API de docetaxel son grado USP y/o EP. El API de paclitaxel se puede preparar a partir de un proceso químico semisintético o de una fuente natural como la fermentación o extracción de células vegetales. A veces también se hace referencia a paclitaxel con el nombre comercial TAXOL, aunque se trata de una denominación errónea porque TAXOL es el nombre comercial de una solución de paclitaxel en aceite de castor polioxietilado y etanol destinada para dilución con un fluido parenteral adecuado antes de la infusión intravenosa. Los API de taxano se pueden utilizar para fabricar partículas de taxano. Las partículas de

taxano pueden ser partículas de paclitaxel, partículas de docetaxel o partículas de cabazitaxel, o partículas de otros derivados de taxano, incluyendo partículas de sales farmacéuticamente aceptables de taxanos.

Las partículas de taxano tienen un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a 5 micrones (100 nm a 5000 nm) de diámetro cuando se miden mediante oscurecimiento por luz o difracción láser. En algunas realizaciones, las partículas de taxano tienen un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a alrededor de 1.5 micrones (100 nm a alrededor de 1500 nm) de diámetro. En algunas realizaciones, las partículas de taxano tienen un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a menos de micrón (100 nm a menos de 1000 nm) de diámetro. En realizaciones preferibles, las partículas de taxano son partículas individuales sólidas, sin recubrimiento (puras). En algunas realizaciones, las partículas de taxano no están unidas a ninguna sustancia. En algunas realizaciones ninguna sustancia es absorbida o adsorbida en la superficie de las partículas de taxano. En algunas realizaciones, el taxano o las partículas de taxano no están encapsulados, contenidos, encerrados o embebidos dentro de ninguna sustancia. En algunas realizaciones, las partículas de taxano no están recubiertas con ninguna sustancia. En algunas realizaciones, las partículas de taxano no son microemulsiones, nanoemulsiones, microesferas o liposomas que contengan un taxano. En algunas realizaciones, las partículas de taxano no están unidas a, encapsuladas en o recubiertas con un monómero, un polímero (o polímero biocompatible), una proteína, un tensioactivo o albúmina. En algunas realizaciones, un monómero, un polímero (o polímero biocompatible), una proteína, un tensioactivo o albúmina no se absorben o adsorben en la superficie de las partículas de taxano. En algunas realizaciones, las partículas de taxano excluyen albúmina. En algunas realizaciones, las partículas de taxano son partículas de paclitaxel y excluyen albúmina. En algunas realizaciones, las partículas de taxano están en forma cristalina. En otras realizaciones, las partículas de taxano están en forma amorfa, o una combinación de ambas formas, cristalina y amorfa. En algunas realizaciones, las partículas de taxano de la invención contienen trazas de impurezas y subproductos que se encuentran típicamente durante la preparación del taxano. Las partículas de taxano comprenden al menos 95% del taxano. En algunas realizaciones, las partículas de taxano comprenden al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% del taxano, lo que significa que las partículas de taxano consisten de o consisten esencialmente en taxano sustancialmente puro.

Las partículas antineoplásicas o partículas de taxano (incluyendo partículas de paclitaxel, partículas de docetaxel o partículas de cabazitaxel) tienen un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a 5 micrones cuando se miden mediante oscurecimiento por luz o difracción láser. Las partículas antineoplásicas o partículas de taxano (incluyendo partículas de paclitaxel, partículas de docetaxel o partículas de cabazitaxel) también pueden tener un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a 2 micrones, o de 0.1 micrones a 1.5 micrones, o de 0.1 micrones a 1.2 micrones, o de 0.1 micrones a 1 micrón, o de 0.1 micrones a menos de 1 micrón, o de 0.1 micrones a 0.9 micrones, o de 0.1 micrones a 0.8 micrones, o de 0.1 a 0.7 micrones, o de 0.2 micrones a 5 micrones, o de 0.2 micrones a 2 micrones, o de 0.2 micrones a 1.5 micrones, o de 0.2 micrones a 1.2 micrones, o de 0.2 micrones a 1 micrón, o de 0.2 micrones a menos de 1 micrón, o de 0.2 micrones a 0.9 micrones, o de 0.2 micrones a 0.8 micrones, o de 0.2 micrones a 0.7 micrones, de 0.3 micrones a 5 micrones, o de 0.3 micrones a 2 micrones, o de 0.3 micrones a 1.5 micrones, o de 0.3 micrones a 1.2 micrones, o de 0.3 micrones a 1 micrón, o de 0.3 micrones a menos de 1 micrón, o de 0.3 micrones a 0.9 micrones, o de 0.3 micrones a 0.8 micrones, o de 0.3 micrones a 0.7 micrones, o de 0.4 micrones a 5 micrones, o de 0.4 micrones a 2 micrones, o de 0.4 micrones a 1.5 micrones, o de 0.4 micrones a 1.2 micrones, o de 0.4 micrones a 1 micrón, o de 0.4 micrones a menos de 1 micrón, o de 0.4 micrones a 0.9 micrones, o de 0.4 micrones a 0.8 micrones, o de 0.4 micrones a 0.7 micrones, o de 0.5 micrones a 5 micrones, o de 0.5 micrones a 2 micrones, o de 0.5 micrones a 1.5 micrones, o de 0.5 micrones a 1.2 micrones, o de 0.5 micrones a 1 micrón, o de 0.5 micrones a menos de 1 micrón, o de 0.5 micrones a 0.9 micrones, o de 0.5 micrones a 0.8 micrones, o de 0.5 micrones a 0.7 micrones, o de 0.6 micrones a 5 micrones, o de 0.6 micrones a 2 micrones, o de 0.6 micrones a 1.5 micrones, o de 0.6 micrones a 1.2 micrones, o de 0.6 micrones a 1 micrón, o de 0.6 micrones a menos de 1 micrón, o de 0.6 micrones a 0.9 micrones, o de 0.6 micrones a 0.8 micrones, o de 0.6 micrones a 0.7 micrones.

El tamaño de las partículas antineoplásicas, incluyendo partículas de taxano, se puede determinar mediante un instrumento analizador del tamaño de partículas y la medición se expresa como el diámetro medio basado en una distribución numérica (número). Un instrumento analizador del tamaño de partículas adecuado es uno que emplea la técnica analítica de oscurecimiento por luz, también denominada fotozona o detección óptica de una sola partícula (SPOS). Un instrumento adecuado analizador del tamaño de partículas mediante oscurecimiento por luz es el ACCUSIZER, como el ACCUSIZER 780 SIS, disponible en Particle Sizing Systems, Port Richey, Florida. Otro instrumento analizador del tamaño de partículas adecuado es uno que emplea difracción láser, como el SALD-7101 de Shimadzu.

Las partículas de agentes antineoplásicos, incluyendo partículas de taxano, pueden fabricarse utilizando diversos métodos de reducción del tamaño de partículas y equipos conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, métodos convencionales de reducción del tamaño de partículas, como la molienda húmeda o seca, micronización, desintegración y pulverización. Otros métodos incluyen "precipitación con antisolventes comprimidos" (PCA), como con dióxido de carbono supercrítico. En diversas realizaciones, las partículas antineoplásicas y/o de taxano se fabrican mediante métodos de PCA como se divulga en las patentes de EE.UU US 5874029, US 5833891, US 6113795, US 7744923, US 8778181, US 9233348;

publicaciones de EE.UU US 2015/0375153, US 2016/0354336, US 2016/0374953; y publicaciones internacionales de solicitud de patente WO 2016/197091, WO 2016/197100, y WO 2016/197101.

En los métodos de reducción del tamaño de partículas de PCA que utilizan dióxido de carbono supercrítico, se emplea dióxido de carbono supercrítico (antisolvente) y solvente, por ejemplo, acetona o etanol, para generar partículas antineoplásicas o de taxano sin recubrimiento tan pequeñas como de 0.1 a 5 micrones dentro de una distribución del tamaño de partículas bien caracterizada. El dióxido de carbono y el solvente se eliminan durante el procesamiento (puede permanecer hasta 0.5% de solvente residual), dejando las partículas antineoplásicas o de taxano como un polvo. Los estudios de estabilidad demuestran que el polvo de partículas de paclitaxel es estable en forma de dosis en vial cuando se almacena a temperatura ambiente por hasta 59 meses y bajo condiciones aceleradas (40°C/75% de humedad relativa) por hasta seis meses.

Las partículas de taxano producidas por diversos métodos de reducción del tamaño de partículas de dióxido de carbono supercrítico pueden tener características físicas únicas en comparación con las partículas de taxano producidas por métodos convencionales de reducción del tamaño de partículas utilizando impacto físico o trituración, por ejemplo, molienda húmeda o seca, micronización, desintegración, conminución, microfluidización o pulverización. Como se divulga en la publicación de EE.UU 2016/0374953, tales características únicas incluyen una densidad aparente (no compactada) de entre 0.05 g/cm^3 y 0.15 g/cm^3 y un área de superficie específica (SSA) de al menos 18 m^2/g de partículas de taxano (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel), que se producen mediante los métodos de reducción del tamaño de partículas de dióxido de carbono supercrítico descritos en la publicación de EE.UU 2016/0374953 y como se describe a continuación. Este rango de densidad aparente es generalmente inferior a la densidad aparente de las partículas de taxano producidas por medios convencionales, y el SSA es generalmente superior al SSA de las partículas de taxano producidas por medios convencionales. Estas características únicas resultan en aumentos significativos de las tasas de disolución en medio agua/metanol en comparación con los taxanos producidos por medios convencionales. Tal como se utiliza en la presente, el "área de superficie específica" (SSA) es el área de superficie total de la partícula de taxano por unidad de masa de taxano, medida mediante la isoterma de Brunauer-Emmett-Teller ("BET") por el método siguiente: se añade una masa conocida de entre 200 y 300 mg del analito a un tubo de muestra de 30 mL. A continuación, el tubo cargado se monta en un SORPTOMETER® de Porous Materials Inc., modelo BET-202A. A continuación, se realiza la prueba automatizada utilizando el paquete de software BETWIN® y posteriormente se calcula el área de la superficie de cada muestra. Como entenderán los expertos en la técnica, las "partículas de taxano" pueden incluir tanto partículas de taxano aglomeradas como partículas de taxano no aglomeradas; dado que el SSA se determina en términos por gramos, tiene en cuenta tanto las partículas de taxano aglomeradas como las no aglomeradas en la composición. El procedimiento de ensayo del área de superficie específica BET es un método compendial incluido tanto en la United States Pharmaceopeia como en la European Pharmaceopeia. La medición de la densidad aparente se puede realizar vertiendo las partículas de taxano en una probeta graduada sin golpear a temperatura ambiente, midiendo la masa y el volumen, y calculando la densidad aparente.

Como se divulga en la publicación de EE.UU 2016/0374953, los estudios mostraron un SSA de 15.0 m^2/g y una densidad aparente de 0.31 g/cm^3 para partículas de paclitaxel producidas por molienda de paclitaxel en un molino de bola Deco-PBM-V-0.41 usando un tamaño de bola de 5 mm, a 600 RPM durante 60 minutos a temperatura ambiente. También divulgado en la publicación de EE.UU 2016/0374953, un lote de partículas de paclitaxel tuvo un SSA de 37.7 m^2/g y una densidad aparente de 0.085 g/cm^3 cuando se produjo mediante un método de dióxido de carbono supercrítico utilizando el siguiente método: se preparó una solución de 65 mg/mL de paclitaxel en acetona. Se posicionaron en la cámara de cristalización una boquilla de niebla BETE MicroWhirl® (BETE Fog Nozzle, Inc.) y una sonda sónica (Qsonica, número de modelo Q700) separadas aproximadamente 8 mm. Se unió un filtro de malla de acero inoxidable con orificios de aproximadamente 100 nm en la cámara de cristalización para recolectar las partículas de paclitaxel precipitadas. El dióxido de carbono supercrítico se colocó en la cámara de cristalización del equipo de fabricación y se llevó a aproximadamente 1200 psi a alrededor de 38 °C y una tasa de flujo de 24 kg/hora. La sonda sónica se ajustó al 60% de la potencia de salida total a una frecuencia de 20 kHz. La solución de acetona que contenía el paclitaxel se bombeó a través de la boquilla a una tasa de flujo de 4.5 mL/minuto durante aproximadamente 36 horas. Los lotes adicionales de partículas de paclitaxel producidos por el método de dióxido de carbono supercrítico descrito anteriormente tenían valores de SSA de: 22.27 m^2/g, 23.90 m^2/g, 26.19 m^2/g, 30.02 m^2/g, 31.16 m^2/g, 31.70 m^2/g, 32.59 m^2/g, 33.82 m^2/g, 35.90 m^2/g, 38.22 m^2/g, y 38.52 m^2/g.

Como se divulga en la publicación de EE.UU 2016/0374953, los estudios mostraron un SSA de 15.2 m^2/g y una densidad aparente de 0.44 g/cm^3 para partículas de docetaxel producidas por molienda de docetaxel en un molino de bola Deco-PBM-V-0.41 usando un tamaño de bola de 5 mm, a 600 RPM durante 60 minutos a temperatura ambiente. También divulgado en la publicación de EE.UU 2016/0374953, las partículas de docetaxel tenían un SSA de 44.2 m^2/g y una densidad aparente de 0.079 g/cm^3 cuando se producían mediante un método de dióxido de carbono supercrítico utilizando el siguiente método: Se preparó una solución de 79.32 mg/mL de docetaxel en etanol. La boquilla y una sonda sónica se colocaron en la cámara presurizable separadas aproximadamente 9 mm. Se unió un filtro de malla de acero inoxidable con orificios de aproximadamente 100 nm a la cámara presurizable para recolectar las partículas de docetaxel precipitadas. El dióxido de carbono supercrítico se colocó en la cámara presurizable del equipo de fabricación y se llevó a

aproximadamente 1200 psi a alrededor de 38 °C y una tasa de flujo de 68 slpm. La sonda sónica se ajustó al 60% de la potencia de salida total a una frecuencia de 20 kHz. La solución de etanol que contenía el docetaxel se bombeó a través de la boquilla a una tasa de flujo de 2 mL/minuto durante aproximadamente 95 minutos). A continuación, se recolectaron los aglomerados y partículas de docetaxel precipitados del dióxido de carbono supercrítico al bombear la mezcla a través del filtro de malla de acero inoxidable. El filtro que contenía las partículas de docetaxel se abrió y el producto resultante se recolectó del filtro.

Como se divulga en la publicación de EE.UU 2016/0374953, los estudios de disolución mostraron una mayor tasa de disolución en medio metanol/agua de las partículas de paclitaxel y docetaxel fabricadas mediante los métodos de dióxido de carbono supercrítico descritos en la publicación de EE.UU 2016/0374953 en comparación con las partículas de paclitaxel y docetaxel fabricadas mediante molienda de paclitaxel y docetaxel utilizando un molino de bola Deco-PBM-V-0.41 usando un tamaño de bola de 5 mm, a 600 RPM durante 60 minutos a temperatura ambiente. Los procedimientos utilizados para determinar las tasas de disolución son los siguientes. Para paclitaxel, se recubrieron aproximadamente 50 mg de material sobre aproximadamente 1.5 gramos de perlas de vidrio de 1 mm haciendo girar el material y las perlas en un vial durante aproximadamente 1 hora. Las perlas se transfirieron a un contenedor de malla de acero inoxidable y se colocaron en el baño de disolución que contiene medio metanol/agua 50/50 (v/v) a 37 °C, pH 7 y un Aparato USP II (Paleta), operando a 75 rpm. A los 10, 20, 30, 60 y 90 minutos, se extrajo una alícuota de 5 mL, se filtró a través de un filtro de 0.22 µm y se analizó en un espectrofotómetro UV/VIS a 227 nm. Los valores de absorbancia de las muestras se compararon con los de soluciones estándar preparadas en medios de disolución para determinar la cantidad de material disuelto. Para docetaxel, se colocaron aproximadamente 50 mg de material directamente en el baño de disolución que contenía medio metanol/agua 15/85 (v/v) a 37 °C, pH 7 y un Aparato USP II (Paleta), operando a 75 rpm. A los 5, 15, 30, 60, 120 y 225 minutos, se extrajo una alícuota de 5 mL, se filtró a través de un filtro de 0.22 µm y se analizó en un espectrofotómetro UV/VIS a 232 nm. Los valores de absorbancia de las muestras se compararon con los de soluciones estándar preparadas en medios de disolución para determinar la cantidad de material disuelto. Para paclitaxel, la tasa de disolución fue 47% disuelto en 30 minutos para las partículas fabricadas por el método de dióxido de carbono supercrítico frente a 32% disuelto en 30 minutos para las partículas fabricadas por molienda. Para docetaxel, la tasa de disolución fue 27% disuelto en 30 minutos para las partículas fabricadas por el método de dióxido de carbono supercrítico frente a 9% disuelto en 30 minutos para las partículas fabricadas por molienda.

En algunas realizaciones, las partículas antineoplásicas tienen un SSA de al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25, al menos 26, al menos 27, al menos 28, al menos 29, al menos 30, al menos 31, al menos 32, al menos 33, al menos 34 o al menos 35 m^2/g. En una realización, las partículas antineoplásicas tienen un SSA de entre alrededor de 10 m^2/g y alrededor de 50 m^2/g. En algunas realizaciones, las partículas antineoplásicas tienen una densidad aparente entre alrededor de 0.050 g/cm^3 y alrededor de 0.20 g/cm^3.

En realizaciones adicionales, las partículas antineoplásicas tienen un SSA de:

(a) entre 16 m^2/g y 31 m^2/g o entre 32 m^2/g y 40 m^2/g;

(b) entre 16 m^2/g y 30 m^2/g o entre 32 m^2/g y 40 m^2/g;

(c) entre 16 m^2/g y 29 m^2/g o entre 32 m^2/g y 40 m^2/g;

(d) entre 17 m^2/g y 31 m^2/g o entre 32 m^2/g y 40 m^2/g;

(e) entre 17 m^2/g y 30 m^2/g o entre 32 m^2/g y 40 m^2/g;

(f) entre 17 m^2/g y 29 m^2/g, o entre 32 m^2/g y 40 m^2/g;

(g) entre 16 m^2/g y 31 m^2/g o entre 33 m^2/g y 40 m^2/g;

(h) entre 16 m^2/g y 30 m^2/g o entre 33 m^2/g y 40 m^2/g;

(i) entre 16 m^2/g y 29 m^2/g o entre 33 m^2/g y 40 m^2/g;

(j) entre 17 m^2/g y 31 m^2/g o entre 33 m^2/g y 40 m^2/g;

(k) entre 17 m^2/g y 30 m^2/g o entre 33 m^2/g y 40 m^2/g;

(l) entre 17 m^2/g y 29 m^2/g, o entre 33 m^2/g y 40 m^2/g;

(m) entre 16 m^2/g y 31 m^2/g, o ≥32 m^2/g;

(h) entre 17 m^2/g y 31 m^2/g, o ≥ 32 m^2/g;

(i) entre 16 m^2/g y 30 m^2/g, o ≥ 32 m^2/g;

(j) entre 17 m^2/g y 30 m^2/g, o ≥ 32 m^2/g;

(k) entre16 m^2/g y 29 m^2/g, o ≥ 32 m^2/g;

(l) entre17 m^2/g y 29 m^2/g, o ≥ 32 m^2/g;

(m) entre 16 m^2/g y 31 m^2/g, o ≥33 m^2/g;

(n) entre17 m^2/g y 31 m^2/g, o ≥ 33 m^2/g;

(o) entre 16 m^2/g y 30 m^2/g, o ≥ 33 m^2/g;

(p) entre17 m^2/g y 30 m^2/g, o ≥ 33 m^2/g;

(q) entre 16 m^2/g y 29 m^2/g, o ≥ 33 m^2/g; o

(r) entre17 m^2/g y 29 m^2/g, o ≥ 33 m^2/g.

Las partículas antineoplásicas son partículas de taxano. En algunas realizaciones, las partículas antineoplásicas o partículas de taxano son partículas individuales no aglomeradas y no son agrupamientos de múltiples partículas antineoplásicas o de taxano.

En algunas realizaciones, las partículas de taxano son partículas de paclitaxel y tienen un SSA de al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25, al menos 26, al menos 27, al menos 28, al menos 29, al menos 30, al menos 31, al menos 32, al menos 33, al menos 34, o al menos 35 m^2/g. En otras realizaciones, las partículas de paclitaxel tienen un SSA de 18 m^2/g a 50 m^2/g, o 20 m^2/g a 50 m^2/g, o 22 m^2/g a 50 m^2/g, o 25 m^2/g a 50 m^2/g, o 26 m^2/g a 50 m^2/g, o 30 m^2/g a 50 m^2/g, o 35 m^2/g a 50 m^2/g, o 18 m^2/g a 45 m^2/g, o 20 m^2/g a 45 m^2/g, o 22 m^2/g a 45 m^2/g, o 25 m^2/g a 45 m^2/g, o 26 m^2/g a 45 m^2/g o 30 m^2/g a 45 m^2/g, o 35 m^2/g a 45 m^2/g, o 18 m^2/g a 40 m^2/g, o 20 m^2/g a 40 m^2/g, o 22 m^2/g a 40 m^2/g, o 25 m^2/g a 40 m^2/g, o 26 m^2/g a 40 m^2/g, o 30 m^2/g a 40 m^2/g, o 35 m^2/g a 40 m^2/g.

En algunas realizaciones, las partículas de paclitaxel tienen una densidad aparente (no compactada) de 0.05 g/cm^3 a 0.15 g/cm^3, o 0.05 g/cm^3 a 0.20 g/cm^3.

En algunas realizaciones, las partículas de paclitaxel tienen una tasa de disolución de al menos 40% p/p disueltas en 30 minutos o menos en una solución de 50% metanol/50% agua (v/v) en un aparato con paleta USP II operando a 75 RPM, a 37°C y a un pH de 7.

En algunas realizaciones, las partículas de taxano son partículas de docetaxel y tienen un SSA de al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25, al menos 26, al menos 27, al menos 28, al menos 29, al menos 30, al menos 31, al menos 32, al menos 33, al menos 34, al menos 35, al menos 36, al menos 37, al menos 38, al menos 39, al menos 40, al menos 41, o al menos 42 m^2/g. En otras realizaciones, las partículas de docetaxel tienen un SSA de 18 m^2/g a 60 m^2/g, o 22 m^2/g a 60 m^2/g, o 25 m^2/g a 60 m^2/g, o 30 m^2/g a 60 m^2/g, o 40 m^2/g a 60 m^2/g, o 18 m^2/g a 50 m^2/g, o 22 m^2/g a 50 m^2/g, o 25 m^2/g a 50 m^2/g, o 26 m^2/g a 50 m^2/g, o 30 m^2/g a 50 m^2/g, o 35 m^2/g a 50 m^2/g, o 40 m^2/g a 50 m^2/g.

En algunas realizaciones, las partículas de docetaxel tienen una densidad aparente (no compactada) de 0.05 g/cm^3 a 0.15 g/cm^3.

En algunas realizaciones, las partículas de docetaxel tienen una tasa de disolución de al menos 20% p/p disueltas en 30 minutos o menos en una solución de 15% metanol/85% agua (v/v) en un aparato con paleta USP II operando a 75 RPM, a 37°C y a un pH de 7.

Las partículas antineoplásicas, incluyendo las partículas de taxano, pueden empacarse en cualquier contenedor adecuado, como viales de vidrio o plástico. Un ejemplo no limitante de contenedor adecuado es un vial de vidrio transparente de tipo 1, USP, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo y un sello de engarce de aluminio. Las partículas antineoplásicas se pueden esterilizar después de que las partículas estén en el contenedor utilizando métodos de esterilización conocidos en la técnica, como irradiación gamma o autoclave.

Composiciones

Las composiciones de la invención comprenden partículas de taxano. Las composiciones comprenden además un portador acuoso. Entre los ejemplos no limitantes de portadores acuosos adecuados se incluyen agua, como agua estéril para inyección USP; solución salina al 0.9% (salina normal), como cloruro de sodio al 0.9% para inyección USP; solución de dextrosa, como dextrosa al 5% para inyección USP; y solución de Ringer lactato para inyección USP. Se pueden utilizar portadores líquidos de base no acuosa y otros portadores líquidos de base acuosa. El portador puede ser un portador farmacéuticamente aceptable, es decir, adecuado para la administración a un sujeto mediante inyección.

El portador puede ser cualquier otro tipo de líquido, como emulsiones o semisólidos fluidos. Ejemplos no limitantes de semisólidos fluidos incluyen geles y geles termoestables. La composición comprende una suspensión, es decir, una composición en forma de dosificación en suspensión en la que las partículas antineoplásicas, siendo partículas de taxano, están dispersas (suspendidas) dentro de un portador continuo/y o diluyente. Las partículas antineoplásicas pueden estar completamente dispersas, parcialmente dispersas y parcialmente disueltas, pero no completamente disueltas en el portador. En algunas realizaciones, la composición es una suspensión de partículas de taxano dispersas dentro de un portador continuo. El portador es un portador farmacéuticamente aceptable. En realizaciones preferibles, la composición es estéril. En diversas realizaciones, la composición comprende, consiste esencialmente en o consiste en partículas antineoplásicas y un portador líquido, en el que la composición es una suspensión de las partículas antineoplásicas dispersas dentro del portador líquido. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en o consiste en partículas antineoplásicas y un portador, en el que el portador es un portador acuoso y en el que la composición es una suspensión.

Opcionalmente, la composición de partículas antineoplásicas y un portador puede comprender además un diluyente adecuado para diluir la composición con la finalidad de alcanzar una concentración deseada (dosis) de partículas antineoplásicas. En algunas realizaciones, el portador puede servir como el diluyente; dicho de otro modo, la cantidad de portador en la composición proporciona la concentración deseada de partículas antineoplásicas en la composición y no se necesita dilución adicional. Un diluyente adecuado puede ser un fluido, como un fluido acuoso. Ejemplos no limitantes de diluyentes acuosos adecuados incluyen agua, como agua estéril para inyección USP; solución salina al 0.9% (salina normal), como cloruro de sodio al 0.9% para inyección USP; solución de dextrosa, como dextrosa al 5% para inyección USP; y solución de Ringer lactato para inyección USP. Pueden utilizarse otros diluyentes líquidos y de base acuosa adecuados para la administración mediante inyección y pueden incluir opcionalmente sales, agentes amortiguadores y/u otros excipientes. En algunas realizaciones, el diluyente es estéril. La composición se puede diluir con el diluyente en una proporción que provea una dosis de concentración deseada de las partículas antineoplásicas. Por ejemplo, la proporción de volumen de la composición al diluyente puede estar en el intervalo de 1:1 - 1:100 v/v u otras proporciones adecuadas. En algunas realizaciones, la composición comprende partículas antineoplásicas, un portador y un diluyente, en la que el portador y el diluyente forman una mezcla, y en la que la composición es una suspensión de partículas antineoplásicas dispersas en la mezcla portador/diluyente. En algunas realizaciones, la mezcla portador/diluyente es una fase continua y las partículas antineoplásicas son una fase dispersa.

El portador acuoso comprende un tensioactivo. La composición, el portador y/o diluyente pueden comprender además ingredientes funcionales como amortiguadores, sales, agentes osmóticos, tensioactivos, modificadores de la viscosidad, modificadores reológicos, agentes de suspensión, agentes de ajuste del pH como agentes alcalinizantes o agentes acidificantes, agentes de ajuste de la tonicidad, conservantes, agentes antimicrobianos, incluyendo compuestos de amonio cuaternario como cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio, demulcentes, antioxidantes, agentes antiespumantes, alcoholes como etanol, agentes quelantes y/o colorantes. Por ejemplo, la composición puede comprender partículas de taxano y un portador que comprende agua, una sal, un tensioactivo y, opcionalmente, un amortiguador. El portador es un portador acuoso y comprende un tensioactivo, en el que la concentración del tensioactivo es 1% o menos en términos p/p o p/v; en otras realizaciones, el tensioactivo es menor que 0.5%, menor que 0.25%, menor que 0.1% o alrededor de 0.1%. En otras realizaciones, el portador acuoso excluye los tensioactivos GELUCIRE® (glicéridos de polietilenglicol compuestos de mono-, di- y triglicéridos y mono- y diésteres de polietilenglicol) y/o CREMOPHOR® (aceite de castor polietoxilado). En algunas realizaciones, la composición o el portador excluye polímeros, proteínas (como albúmina), aceite de castor polietoxilado y/o glicéridos de polietilenglicol compuestos de mono-, di- y triglicéridos y mono- y diésteres de polietilenglicol.

La composición y/o el diluyente pueden comprender uno o más tensioactivos. El portador comprende uno o más tensioactivos. Los tensioactivos adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, polisorbatos, lauril sulfatos, monoglicéridos acetilados, monoglicéridos diacetilados y poloxámeros, como poloxámero 407. Los polisorbatos son ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenados que son una serie de ésteres de ácidos grasos de sorbitol parciales y sus anhídridos copolimerizados con aproximadamente 20, 5 o 4 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y sus anhídridos. Ejemplos no limitantes de polisorbatos son polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85 y polisorbato 120. Los polisorbatos que contienen aproximadamente 20 moles de óxido de etileno son tensioactivos no iónicos hidrofílicos. Ejemplos de polisorbatos que contienen aproximadamente 20 moles de óxido de etileno incluyen polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 85 y polisorbato 120. Los polisorbatos están disponibles comercialmente en Croda bajo la marca comercial TWEEN™. La designación numérica del polisorbato corresponde a la designación numérica del TWEEN, por ejemplo, polisorbato 20 es TWEEN 20, polisorbato 40 es TWEEN 40, polisorbato 60 es TWEEN 60, polisorbato 80 es TWEEN 80, etc. Los grados USP/NF de polisorbato incluyen polisorbato 20 NF, polisorbato 40 NF, polisorbato 60 NF y polisorbato 80 NF. Los polisorbatos también están disponibles en grados PhEur (European Pharmacopoeia), grados BP y grados JP. El término "polisorbato" es una denominación común. El nombre químico del polisorbato 20 es monolaurato de

sorbitán polioxietilenado 20. El nombre químico del polisorbato 40 es monopalmitato de sorbitán polioxietilenado 20. El nombre químico del polisorbato 60 es monoestearato de sorbitán polioxietileno 20. El nombre químico del polisorbato 80 es monooleato de sorbitán polioxietileno 20. En algunas realizaciones, la composición, el portador y/o diluyente pueden comprender mezclas de polisorbatos. En algunas realizaciones, la composición, el portador y/o diluyente comprenden polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 85 y/o polisorbato 120. En algunas realizaciones, la composición, el portador y/o diluyente comprenden polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 y/o polisorbato 80. En una realización, la composición, el portador y/o diluyente comprenden polisorbato 80.

En algunas realizaciones, la composición, el portador y/o diluyente pueden comprender un alcohol, como etanol. El etanol puede ser de grado USP, como alcohol USP o alcohol deshidratado (200 proof) USP. En algunas realizaciones, la composición comprende partículas de taxano, un portador y, opcionalmente un diluyente, en el que el portador y/o diluyente comprenden agua, etanol y un polisorbato. En algunas realizaciones, el etanol está presente en la composición, el portador y/o diluyente a una concentración de alrededor de 0.1% p/v a alrededor de 10% p/v, o alrededor de 0.1% p/v a alrededor de 8% p/v, o alrededor de 2% p/v a alrededor de 8% p/v, o alrededor de 5% p/v a alrededor de 10% p/v, o alrededor de 8% p/v. En algunas realizaciones, el etanol está presente en la composición a una concentración de alrededor de 0.1 p/v a alrededor de 4% p/v, o alrededor de 2% p/v a alrededor de 4% p/v, o alrededor de 3.2% p/v.

En algunas realizaciones, la composición comprende partículas antineoplásicas, un portador y opcionalmente un diluyente, en el que el portador y/o el diluyente comprenden agua y un polisorbato. En una realización, la composición es una suspensión, las partículas antineoplásicas son partículas de taxano y el polisorbato es polisorbato 80. En otras realizaciones, el polisorbato o polisorbato 80 está presente en la composición, el portador y/o diluyente a una concentración de alrededor de 0.01% v/v. Los inventores han descubierto sorprendentemente que las muy pequeñas cantidades recitadas de polisorbato 80 reducen la tensión superficial en la interfase de las partículas antineoplásicas y el portador acuoso (como solución salina). Estas realizaciones se formulan típicamente cerca del momento de uso de la composición. En algunas realizaciones, las partículas pueden estar recubiertas con el polisorbato o polisorbato 80. En otras realizaciones, las partículas no están recubiertas con el polisorbato o polisorbato 80. En otras diversas realizaciones, el polisorbato o polisorbato 80 está presente en la composición, el portador y/o diluyente a una concentración de entre: alrededor de 0.01% v/v y 1% v/v, alrededor de 0.01% v/v y alrededor de 0.5% v/v, alrededor de 0.01% v/v y alrededor de 0.4% v/v, alrededor de 0.01% v/v y alrededor de 0.35% v/v, alrededor de 0.01% v/v y alrededor de 0.3% v/v, alrededor de 0.01% v/v y alrededor de 0.25% v/v, alrededor de 0.01% v/v y alrededor de 0.2% v/v, alrededor de 0.01% v/v y alrededor de 0.15% v/v, alrededor de 0.01% v/v y alrededor de 0.1% v/v, alrededor de 0.05% v/v y alrededor de 1% v/v, alrededor de 0.05% v/v y alrededor de 0.5% v/v, alrededor de 0.05% v/v y alrededor de 0.4% v/v, alrededor de 0.05% v/v y alrededor de 0.35% v/v, alrededor de 0.05% v/v y alrededor de 0.3% v/v, alrededor de 0.05% v/v y alrededor de 0.25% v/v, alrededor de 0.05% v/v y alrededor de 0.2% v/v, alrededor de 0.05% v/v y alrededor de 0.15% v/v, alrededor de 0.05% v/v y alrededor de 0.1% v/v, alrededor de 0.1% v/v y alrededor de 1% v/v, alrededor de 0.1% v/v y alrededor de 0.5% v/v, alrededor de 0.1% v/v y alrededor de 0.4% v/v, alrededor de 0.1% v/v y alrededor de 0.35% v/v, alrededor de 0.1% v/v y alrededor de 0.3% v/v, alrededor de 0.1% v/v y alrededor de 0.25% v/v, alrededor de 0.1% v/v y alrededor de 0.2% v/v, alrededor de 0.1% v/v y alrededor de 0.15% v/v, alrededor de 0.2% v/v y alrededor de 1% v/v, alrededor de 0.2% v/v y alrededor de 0.5% v/v, alrededor de 0.2% v/v y alrededor de 0.4% v/v, alrededor de 0.2% v/v y alrededor de 0.35% v/v, alrededor de 0.2% v/v y alrededor de 0.3% v/v, alrededor de 0.2% v/v y alrededor de 0.25% v/v, alrededor de 0.3% v/v y alrededor de 1% v/v, alrededor de 0.3% v/v y alrededor de 0.5% v/v, alrededor de 0.3% v/v y alrededor de 0.4% v/v, o alrededor de 0.3% v/v y alrededor de 0.35% v/v; o alrededor de 0.01%, alrededor de 0.05%, alrededor de 0.1% v/v, alrededor de 0.15% v/v, alrededor de 0.16% v/v, alrededor de 0.2% v/v, alrededor de 0.25% v/v, alrededor de 0.3% v/v, alrededor de 0.35% v/v, alrededor de 0.4% v/v, alrededor de 0.45% v/v, alrededor de 0.5% v/v, o 1% v/v.

La composición, el portador y/o diluyente pueden comprender uno o más agentes de ajuste de la tonicidad. Los agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, una o más sales inorgánicas, electrolitos, cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, sodio, sulfatos de potasio, bicarbonatos de sodio y de potasio y sales de metales alcalinotérreos, como sales inorgánicas de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio, manitol, dextrosa, glicerina, propilenglicol y mezclas de los mismos.

La composición, el portador y/o diluyente pueden comprender uno o más agentes amortiguadores. Los agentes amortiguadores adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, ácido cítrico, citrato de sodio, tris(hidroximetil)aminometano, bis(2-hidroxietil)iminotris-(hidroximetil)metano e hidrogenocarbonato de sodio y otros conocidos por aquellos con habilidades ordinarias en la técnica. Los amortiguadores se utilizan habitualmente para ajustar el pH a un intervalo deseable para uso intraperitoneal. Normalmente se desea un pH de alrededor de 5 a 9, 5 a 8, 6 a 7.4, 6.5 a 7.5 o 6.9 a 7.4.

La composición, el portador y/o diluyente pueden comprender uno o más demulcentes. Un demulcente es un agente que forma una película calmante sobre una membrana mucosa, como las membranas que recubren el peritoneo y los órganos que contiene. Un demulcente puede aliviar el dolor y la inflamación leves y a veces se

le denomina como un agente mucoprotector. Los demulcentes adecuados incluyen derivados de celulosa en un intervalo de alrededor de 0.2 a alrededor de 2.5%, como carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gelatina a alrededor de 0.01%; polioles en alrededor de 0.05 a alrededor de 1%, incluyendo también alrededor de 0.05 a alrededor de 1%, como glicerina, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400 y propilenglicol; alcohol polivinílico de alrededor de 0.1 a alrededor de 4%; povidona de alrededor de 0.1 a alrededor de 2%; y dextrano 70 a alrededor de 0.1% cuando se utiliza con otro demulcente polimérico descrito en la presente.

La composición, el portador y/o diluyente pueden comprender uno o más agentes alcalinizantes para ajustar el pH. Como se utiliza en la presente, el término "agente alcalinizante" pretende referirse a un compuesto utilizado para proporcionar un medio alcalino. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, solución de amoníaco, carbonato de amonio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio y otros conocidos por aquellos con habilidades ordinarias en la técnica.

La composición, el portador y/o diluyente pueden comprender uno o más agentes acidificantes para ajustar el pH. Como se utiliza en la presente, el término "agente acidificante" pretende referirse a un compuesto utilizado para proporcionar un medio ácido. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acético, aminoácido, ácido cítrico, ácido nítrico, ácido fumárico y otros alfahidroxiácidos, ácido clorhídrico, ácido ascórbico y ácido nítrico y otros conocidos por aquellos con habilidades ordinarias en la técnica.

La composición, el portador y/o diluyente pueden comprender uno o más agentes antiespumantes. Como se utiliza en la presente, el término "agente antiespumante" pretende referirse a un compuesto o compuestos que evitan o reducen la cantidad de espuma que se forma en la superficie de la composición de relleno. Los agentes antiespumantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, dimeticona, SIMETICONA, octoxinol y otros conocidos por aquellos con habilidades ordinarias en la técnica.

La composición, el portador y/o diluyente pueden comprender uno o más modificadores de la viscosidad que aumenten o disminuyan la viscosidad de la suspensión. Los modificadores de la viscosidad adecuados incluyen metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, polivinilpirrolidona, polímeros entrecruzados de ácido acrílico, como carbómero, y otros conocidos por aquellos con habilidades ordinarias en la técnica. La composición, el portador y/o diluyente pueden comprender además modificadores reológicos para modificar las características de flujo de la composición para permitirle que fluya adecuadamente a través de dispositivos como agujas de inyección o tubos. Se pueden encontrar ejemplos no limitantes de modificadores de la viscosidad y reológicos en "Rheology Modifiers Handbook - Practical Use and Application" Braun, William Andrew Publishing, 2000.

La concentración o cantidad de partículas antineoplásicas en la composición o dosificación es en una "cantidad eficaz", es decir, para proporcionar un efecto terapéutico en un quiste epitelial de un sujeto logrando uno o más de lo siguientes: (a) reducción del volumen/tamaño del quiste; (b) reducción de la tasa de crecimiento del quiste; (c) eliminación de un quiste; (d) ablación de un quiste o (e) reducción del dolor asociado con el quiste. En una realización, la concentración de partículas antineoplásicas, siendo partículas de taxano, en la composición está entre alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 100 mg/mL. En diversas realizaciones adicionales, la concentración de partículas antineoplásicas, siendo partículas de taxano, en la composición está entre: alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 100 mg/mL, alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 100 mg/mL, alrededor de 2 mg/mL y alrededor de 100 mg/mL, alrededor de 5 mg/mL y alrededor de 100 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL y alrededor de 100 mg/mL, alrededor de 25 mg/mL y alrededor de 100 mg/mL, alrededor de 30 mg/mL y alrededor de 100 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 75 mg/mL, alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 75 mg/mL, alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 75 mg/mL, alrededor de 2 mg/mL y alrededor de 75 mg/mL alrededor de 5 mg/mL y alrededor de 75 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL y alrededor de 75 mg/mL, alrededor de 25 mg/mL y alrededor de 75 mg/mL, alrededor de 30 mg/mL y alrededor de 75 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 2 mg/mL y alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 5 mg/mL y alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL y alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 25 mg/mL y alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 30 mg/mL y alrededor de 50 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 40 mg/mL, alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 40 mg/mL, alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 40 mg/mL, alrededor de 2 mg/mL y alrededor de 40 mg/mL, alrededor de 5 mg/mL y alrededor de 40 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL y alrededor de 40 mg/mL, alrededor de 25 mg/mL y alrededor de 40 mg/mL, alrededor de 30 mg/mL y alrededor de 40 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 30 mg/mL, alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 30 mg/mL alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 30 mg/mL, alrededor de 2 mg/mL y alrededor de 30 mg/mL, alrededor de 5 mg/mL y alrededor de 30 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL y alrededor de 30 mg/mL alrededor de 25 mg/mL y alrededor de 30 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 25 mg/mL alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 2 mg/mL y alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 5 mg/mL y alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL y alrededor de 25 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 2 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 5 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 15 mg/mL, alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 15 mg/mL, alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 15 mg/mL, alrededor de 2 mg/mL y alrededor de 15 mg/mL, alrededor de 5 mg/mL y

alrededor de 15 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL y alrededor de 15 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 2 mg/mL y alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 5 mg/mL y alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 5 mg/mL, alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 5 mg/mL, alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 5 mg/mL, alrededor de 2 mg/mL y alrededor de 5 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 2 mg/mL, alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 2 mg/mL, alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 2 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 1 mg/mL, alrededor de 0.5 mg/mL y alrededor de 1 mg/mL, alrededor de 0.1 mg/mL y alrededor de 0.5 mg/mL, alrededor de 3 mg/mL y alrededor de 8 mg/mL, o alrededor de 4 mg/mL y alrededor de 6 mg/mL; o al menos alrededor de 0.1, 0.5, 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, 50, 55, 60, 61, 65, 70, 75 o 100 mg/mL; o alrededor de 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 61, 65, 70, 75 o 100 mg/mL. Las partículas antineoplásicas pueden ser el único agente terapéutico administrado o pueden administrarse con otros agentes terapéuticos.

En diversas realizaciones, la composición comprende partículas de taxano (partículas de paclitaxel o partículas de docetaxel), un portador y un diluyente, en el que la concentración de partículas de taxano en la composición (incluyendo el portador y diluyente) está entre: alrededor de 1 mg/mL y alrededor de 40 mg/mL, alrededor de 5 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 5 mg/mL y alrededor de 15 mg/mL, alrededor de 5 mg/mL y alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 6 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, alrededor de 6 mg/mL y alrededor de 15 mg/mL, alrededor de 6 mg/mL y alrededor de 10 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL y alrededor de 20 mg/mL, o alrededor de 10 mg/mL y alrededor de 15 mg/mL; o alrededor de 6 mg/mL, alrededor de 10 mg/mL, o alrededor de 15 mg/mL. En realizaciones adicionales, el portador es un portador acuoso que puede ser una solución salina, como, por ejemplo, una solución de cloruro de sodio al 0.9% y el diluyente es un diluyente acuoso que puede ser solución salina, como, por ejemplo, una solución de cloruro de sodio al 0.9%. En realizaciones adicionales, el portador acuoso comprende un polisorbato, como el polisorbato 80.

Las composiciones deben tener un volumen adecuado para suministrar un volumen de dosis suficiente para inyecciones intraquísticas, es decir, donde el volumen de la dosis sea igual a la cantidad de fluido quístico extraído del quiste antes de la inyección. Así, el volumen de la composición debe ser igual o mayor que el volumen de la dosis. El volumen del fluido extraído del quiste puede variar dependiendo del tipo de quiste. Generalmente, el volumen del fluido del quiste extraído de los quistes pancreáticos es alrededor de 2 a alrededor de 10 mL, y suele ser de alrededor de 4 a alrededor de 5 mL. En algunas realizaciones, el volumen de la composición es suficiente para proporcionar un volumen de dosis de alrededor de 2 a alrededor de 10 mL, o de alrededor de 4 a alrededor de 5 mL.

En algunas realizaciones, el volumen de la composición es: 10 ul-60 mL, 10 ul-50 mL, 10 ul-40 mL, 10 ul-35 mL, 10 ul-30 mL, 10 ul-25 mL, 10 ul-20 mL, 10 ul-15 mL, 10 ul-10 mL, 10 ul-7.5 mL, 10 ul-7 mL, 10 ul-5 mL, 10 ul-4 mL, 10 ul-3 mL, 50 ul-60 mL, 50 ul-50 mL, 50 ul-40 mL, 50 ul-35 mL, 50 ul-30 mL, 50 ul-25 mL, 50 ul-20 mL, 50 ul-15 mL, 50 ul-10 mL, 50 ul-7.5 mL 50 ul-7 mL, 50 ul-5 mL, 50 ul-4 mL, 50 ul-3 mL, 100 ul-60 mL, 100 ul-50 mL 100 ul-40 mL, 100 ul-35 mL, 100 ul-30 mL, 100 ul-25 mL, 100 ul-20 mL, 100 ul-15 mL, 100 ul-10 mL, 100 ul-7.5 mL, 100 ul-7 mL, 100 ul-5 mL, 100 ul-4 mL, 100 ul-3 mL, 500 ul-60 mL, 500 ul-50 mL, 500 ul-40 mL, 500 ul-35 mL, 500 ul-30 mL, 500 ul-25 mL, 500 ul-20 mL, 500 ul-15 mL, 500 ul-10 mL, 500 ul-7.5 mL, 500 ul-7 mL, 500 ul-5 mL, 500 ul-4 mL, 500 ul-3 mL, 1 mL-60 mL, 1 mL-50 mL, 1mL-40 mL, 1 mL-35 mL, 1 mL-30mL, 1 mL-25 mL, 1 mL-20 mL, 1 mL-15 mL, 1 mL-12 mL, 1 mL-10 mL, 1 mL-7.5 mL, 1 mL-7 mL, 1 mL-5 mL, 1 mL-4 mL, o 1 mL-3 mL. En algunas realizaciones, el volumen de la composición es de alrededor de: 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4, mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL, 9 mL, 10 mL, 12 mL, 15, mL, 20 mL, 30 mL, 40, mL, 50 mL, o 60 mL. Así, en otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden partículas antineoplásicas o partículas de taxano y un portador farmacéuticamente aceptable, donde el volumen total de la composición está entre: 1 mL y 60 mL, 1 mL y 50 mL, 1 mL y 40 mL, 1 mL y 35 mL, 1 mL y 30 mL, 1 mL y 25 mL, 1 mL y 20 mL, 1 mL y 15 mL, 1 mL y 12 mL, 1 mL y 10 mL, 1 mL y 7.5 mL, 1 mL y 7 mL, 1 mL y 5 mL, 1 mL y 4 mL, o 1 mL y 3 mL.

Kits

Se describen en la presente, pero no se reivindican, kits que comprenden:

(a) un primer vial que comprende, consiste esencialmente en o consiste en partículas antineoplásicas;

(b) un segundo vial que contiene un portador farmacéuticamente aceptable; y

(c) instrucciones para reconstituir las partículas antineoplásicas en una suspensión útil para inyección intraquística mediante: la combinación del contenido del primer vial y del segundo vial para formar la suspensión y opcionalmente diluir la suspensión con un diluyente.

Las partículas antineoplásicas son partículas de taxano, como partículas de paclitaxel o partículas de docetaxel. Las partículas antineoplásicas en el primer vial pueden estar en forma de polvo. Las partículas antineoplásicas en el primer vial pueden ser el único ingrediente en el primer vial. Las partículas de taxano pueden tener un

tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a 1.5 micrones. El portador farmacéuticamente aceptable es un portador acuoso como solución salina al 0.9%. El portador comprende un tensioactivo como un polisorbato. El polisorbato puede ser polisorbato 80. El polisorbato o polisorbato 80 puede estar en una concentración de entre alrededor de 0.01% v/v y alrededor de 1% v/v. Las partículas de taxano pueden ser partículas de paclitaxel y tener un área de superficie específica (SSA) de al menos 18 m^2/g y/o una densidad aparente (no compactada) de 0.05 g/cm^3 a 0.15 g/cm^3. Las partículas de taxano pueden ser partículas de docetaxel y tener un área de superficie específica (SSA) de al menos 18 m^2/g y/o una densidad aparente (no compactada) de 0.05 g/cm^3 a 0.15 g/cm^3. Cuando la suspensión de partículas antineoplásicas y portador que contiene un polisorbato se diluye con el diluyente, se evita la disolución excesiva de las partículas antineoplásicas.

En los kits se puede utilizar cualquier vial adecuado. Un ejemplo no limitante de un vial adecuado es un vial de vidrio transparente de tipo 1, USP, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo y un sello de engarce de aluminio. Los volúmenes de los viales pueden variar en función de la cantidad de partículas antineoplásicas, el volumen del portador y el volumen de la suspensión reconstituida final. Los viales y su contenido pueden esterilizarse utilizando métodos de esterilización conocidos en la técnica, como irradiación gamma o autoclave. En algunas realizaciones, el contenido de los viales es estéril. Los kits pueden configurarse para la administración de una dosis o varias dosis.

Un procedimiento ejemplar no limitante para preparar una composición en suspensión a partir de un kit es el siguiente:

1. Utilizando una jeringa con una aguja de calibre adecuado, añadir todo o una parte del portador del segundo vial en el primer vial que contiene las partículas antineoplásicas.

2. Agitar vigorosamente a mano el primer vial con inversiones para asegurar que se humedezcan todas las partículas adheridas al interior del vial y al tapón.

3. Continuar agitando durante 1 minuto y examinar la suspensión para algún grumo grande de partículas.

4. Inmediatamente después de agitar, utilizar una jeringa con una aguja de calibre adecuado para añadir un volumen prescrito de un diluyente al primer vial para diluir la suspensión al nivel de dosis deseado, y agitar a mano el vial durante 1 minuto más. Examinar periódicamente la suspensión para cualquier grumo grande visible. Si los hubiera, continuar mezclando a mano hasta que la suspensión esté correctamente dispersa.

5. Después de mezclar, permitir reposar a la suspensión sin agitarla durante al menos 5 minutos para reducir el aire atrapado y la espuma.

Las composiciones, suspensiones y kits de la invención pueden incluir cualquier realización o combinación de realizaciones descritas en la presente incluyendo cualquier realización de las partículas antineoplásicas, cualquier realización de los portadores y diluyentes, y cualquier realización de las concentraciones de polisorbato o polisorbato 80. Las composiciones, suspensiones y kits pueden excluir polímeros, proteínas (como albúmina), aceite de castor polietoxilado y/o glicéridos de polietilenglicol compuestos de mono-, di- y triglicéridos y mono- y diésteres de polietilenglicol. Las composiciones y kits pueden comprender además otros componentes según sea apropiado para determinadas partículas antineoplásicas.

Administración/Tratamiento

Las composiciones que comprenden partículas de taxano, descritas y divulgadas *supra* son para uso en el tratamiento de neoplasias quísticas epiteliales (quistes) en sujetos mediante inyección directa de las composiciones en los quistes (inyección intraquística). Los quistes epiteliales son quistes que tienen un recubrimiento interno epitelial. Las composiciones y métodos divulgados en la presente son útiles para el tratamiento de cualquier tipo de quiste epitelial. Los ejemplos no limitantes de quistes epiteliales incluyen quistes gastrointestinales como quistes hepáticos, quistes pancreáticos, quistes esplénicos, quistes de colon; quistes urológicos como quistes renales, quistes epididimarios, quistes prostáticos; quistes ginecológicos como quistes ováricos y quistes vaginales; quistes de cabeza y cuello como quistes tiroideos, quistes paratiroideos y otros quistes de cabeza y cuello; así como también otros quistes como quistes de Baker, quistes pulmonares, quistes linfáticos y quistes pericárdicos. En algunas realizaciones, el quiste epitelial es un quiste pancreático. Un quiste pancreático puede ser una neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN), una neoplasia quística mucinosa (MCN) o un cistoadenoma seroso. En algunas realizaciones, el quiste pancreático es una neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN). En otras realizaciones, el quiste pancreático es una neoplasia quística mucinosa (MCN). En otras realizaciones, el quiste pancreático es un cistoadenoma seroso.

La inyección de la composición en un quiste epitelial se puede realizar mediante el uso de un procedimiento conocido como "inyección con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico" (EUS-FNI), que es un procedimiento en el que se combina endoscopia con ultrasonido para ayudar en la localización del quiste y para facilitar la inyección de la composición en el quiste. Dado que las partículas antineoplásicas son partículas sólidas, las suspensiones de partículas antineoplásicas pueden visualizarse más fácilmente con ecografía que

las soluciones de agentes antineoplásicos o incluso suspensiones de partículas recubiertas de albúmina. Esto es especialmente evidente cuando las partículas antineoplásicas están en forma cristalina.

Esta característica proporciona una enorme ventaja en que el flujo y volumen de la suspensión pueden verse fácilmente durante el procedimiento y pueden ser regulados por el administrador de modo que no se ejerza estrés sobre el quiste mediante un llenado excesivo que resulte en que la suspensión sea empujada fuera del quiste debido a la falta de espacio. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se divulgan métodos para administrar una composición que comprenden partículas antineoplásicas a un quiste epitelial de un sujeto, comprendiendo el método inyectar las partículas utilizando inyección con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico. Este procedimiento también es aplicable para inyección en tumores sólidos como tumores malignos. Las partículas antineoplásicas tienen un tamaño medio de partícula (número) de 0.1 micrones a 5 micrones cuando se miden mediante oscurecimiento por luz o difracción láser. En otras realizaciones, las partículas antineoplásicas tienen un tamaño medio de partícula (número) de 0.3 micrones a 5 micrones. En realizaciones preferibles, las partículas antineoplásicas son partículas cristalinas. Las partículas antineoplásicas son partículas de taxano. Las partículas de taxano comprenden al menos 95% del taxano. En algunas realizaciones, las partículas de taxano excluyen albúmina. En algunas realizaciones, las partículas de taxano son partículas de paclitaxel o partículas de docetaxel.

Un procedimiento ejemplar no limitante para la inyección de la composición en un quiste pancreático es el siguiente: se inserta un ecoendoscopio de arreglo lineal por la boca y se avanza al estómago o el duodeno, lo que proporcione el mejor acceso al quiste. Una aguja de aspiración con aguja fina (FNA) de calibre 22 se bloquea con luer en el canal accesorio del ecoendoscopio. La punta de la aguja se mantiene en el quiste durante todo el procedimiento. Con una jeringa, se aspira el fluido del quiste (normalmente hasta el 80% del volumen original del quiste, pero se puede aspirar más del 80% del fluido del quiste). Se determina el volumen de fluido extraído del quiste. A continuación, se llena la aguja con la composición y se inyecta directamente en el quiste. El volumen de la composición inyectada en el quiste puede ser de un volumen igual al volumen de fluido aspirado del quiste.

Los métodos pueden comprender además tratamientos adicionales como la aspiración del fluido del quiste mediante aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (EUS-FNA) realizada antes del procedimiento de inyección intraquística como se indicó anteriormente.

El quiste epitelial se trata con éxito cuando el quiste se reduce en volumen/tamaño, tiene una tasa de crecimiento reducida, se elimina o se ablaciona después del tratamiento mediante inyección intraquística de la composición.

Ejemplos

La presente invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1. Producción de partículas de paclitaxel y partículas de docetaxel

Materiales y métodos

El paclitaxel y docetaxel crudos se adquirieron de Phyton Biotech (British Columbia, Canada), con número de lote FP2-15004 y DT7-14025, respectivamente. Ambos se caracterizaron en su forma cruda. La molienda de ambos fármacos se realizó utilizando un molino Deco-PBM-V-0.41 (Deco). Las condiciones de molienda para ambos compuestos fueron las siguientes:

Tamaño de la bola = 5 mm

RPM = 600

Tiempo de procesamiento = 60 min

Temperatura ambiente.

Preparación de partículas de paclitaxel

Se preparó una solución de 65 mg/mL de paclitaxel en acetona. Se posicionaron en la cámara de cristalización una boquilla de niebla BETE MicroWhirl® (BETE Fog Nozzle, Inc.) y una sonda sónica (Qsonica, número de modelo Q700) separadas aproximadamente 8 mm. Se colocó un filtro de malla de acero inoxidable con orificios de aproximadamente 100 nm en la cámara de cristalización para recolectar las nanopartículas de paclitaxel precipitadas. El dióxido de carbono supercrítico se colocó en la cámara de cristalización del equipo de fabricación y se llevó a aproximadamente 8274 kPa (1200 psi) a alrededor de 38 °C y una tasa de flujo de 24 kg/hora. La sonda sónica se ajustó al 60% de la potencia de salida total a una frecuencia de 20 kHz. La solución de acetona que contenía el paclitaxel se bombeó a través de la boquilla a una tasa de flujo de 4.5 mL/minuto durante aproximadamente 36 horas. Las nanopartículas de paclitaxel producidas tenían un tamaño promedio

ponderado en número de 0.81 µm con una desviación estándar promedio de 0.74 µm en tres corridas separadas.

Preparación de partículas de docetaxel

Se preparó una solución de 79.32 mg/mL de docetaxel en etanol. La boquilla y una sonda sónica se posicionaron en la cámara presurizable separadas aproximadamente 9 mm. Se colocó un filtro de malla de acero inoxidable con orificios de aproximadamente 100 nm en la cámara presurizable para recolectar las nanopartículas de docetaxel precipitadas. El dióxido de carbono supercrítico se colocó en la cámara presurizable del equipo de fabricación y se llevó a aproximadamente 8274 kPa (1200 psi) a alrededor de 38 °C y una tasa de flujo de 68 slpm. La sonda sónica se ajustó al 60% de la potencia de salida total a una frecuencia de 20 kHz. La solución de etanol que contenía el docetaxel se bombeó a través de la boquilla a una tasa de flujo de 2 mL/minuto durante aproximadamente 95 minutos). A continuación, se recolectaron los aglomerados y las partículas de docetaxel precipitados del dióxido de carbono supercrítico al bombear la mezcla a través del filtro de malla de acero inoxidable. El filtro que contenía las nanopartículas de docetaxel se abrió y el producto resultante se recolectó del filtro.

Las nanopartículas de docetaxel producidas tenían un tamaño promedio ponderado en número de 0.82 µm con una desviación estándar promedio de 0.66 µm en tres corridas de etanol separadas.

Análisis del tamaño de partículas

El tamaño de las partículas se analizó mediante los métodos de oscurecimiento por luz y difracción láser. Se utilizó un sistema del análisis del tamaño de partículas, el sistema AccuSizer 780 SIS para el método de oscurecimiento por luz y SALD-7101 de Shimadzu para el método de difracción láser. Las nanopartículas de paclitaxel se analizaron utilizando dodecilsulfato sódico (SDS) al 0.10% (p/v) en agua como el dispersante. Las nanopartículas de docetaxel se analizaron utilizando isopar G como el dispersante.

Las suspensiones de paclitaxel se prepararon añadiendo aproximadamente 7 mL de dispersante filtrado a un vial de vidrio que contenía aproximadamente 4 mg de partículas de paclitaxel. Los viales se agitaron en vórtex durante aproximadamente 10 segundos y luego se sonicaron en un baño sónico durante aproximadamente 1 minuto. Si la muestra ya estaba suspendida, se hizo 1: 1 de suspensión de paclitaxel en solución a SDS al 0.1% en solución, se agitó en vórtex durante 10 segundos y se sonicó en el baño sónico durante 1 minuto.

Las suspensiones de docetaxel se prepararon añadiendo aproximadamente 7 mL de dispersante filtrado a un vial de plástico que contenía aproximadamente 4 mg de partículas de docetaxel. El vial se agitó en vórtex durante aproximadamente 10 segundos y después se sonicó en un baño sónico durante aproximadamente 2 minutos. Esta suspensión se utilizó para análisis de difracción láser. La suspensión no utilizada se vertió en un frasco de plástico libre de partículas de 125 mL, el cual posteriormente se llenó hasta aproximadamente 100 mL con dispersante filtrado. La suspensión se agitó en vórtex durante aproximadamente 10 segundos y después se sonicó en el baño sónico durante aproximadamente 2 minutos. Esta suspensión diluida se utilizó para análisis de oscurecimiento por luz.

Primero se realizó una prueba de fondo antes de analizar las partículas en el AccuSizer 780 SIS. Se llenó un frasco de plástico libre partículas nuevo con solución de suspensión en blanco bombeando desde un depósito, utilizando una bomba peristáltica, a través de un filtro Millipore de 0.22 µm y dentro del frasco. Se corrió un análisis de fondo para garantizar que el recuento de partícula/mL era inferior a 100 partículas/mL. Se pipeteó una pequeña cantidad de suspensión de paclitaxel, 5-100 µL, dependiendo de la concentración de la solución, en el frasco de plástico en lugar desde la prueba de fondo y se llenó con ~100 mL de dispersante y se inició el análisis. Se monitorearon los recuentos y se añadió solución de paclitaxel para alcanzar y/o mantener 6000-8000 recuentos de partículas/mL durante todo el análisis. Una vez finalizado el análisis, se eliminó los datos de fondo y se eliminó cualquier medición con menos de cuatro recuentos.

Para analizar las partículas en SALD-7101 utilizando una célula de lote, el análisis se inició seleccionando medición manual. El índice de refracción se fijó como 1.5 a 1.7. La célula de lote se llenó con dispersante filtrado justo después de la línea grabada. Se corrió la medición en blanco. Se pipeteó una pequeña cantidad de suspensión del API (paclitaxel o docetaxel), generalmente < 1 mL, dependiendo de la concentración de la solución tan baja como 100 µL, en la célula de lote según fuera necesario para lograr una absorbancia aceptable entre 0.15 y 0.2 unidades de absorbancia. Se ejecutaron las mediciones y se seleccionó la gráfica resultante con el mayor nivel de confianza; el fondo se contabilizó automáticamente.

Análisis BET

Se añadió una masa conocida de entre 200 y 300 mg del analito a un tubo de muestra de 30 mL. A continuación, el tubo cargado se montó en un SORPTOMETER® de Porous Materials Inc. modelo BET-202A. A continuación, se realizó la prueba automatizada utilizando el paquete de software BETWIN® y se calculó posteriormente el área de superficie de cada muestra.

Analito de densidad aparente

Las preparaciones de partículas de paclitaxel o docetaxel se añadieron a una probeta graduada tarada de 10 mL a través de un embudo de pesaje de plástico a temperatura ambiente. Se midió la masa del fármaco a una precisión cercana a 0.1 mg, se determinó el volumen a una precisión cercana a 0.1 mL y se calculó la densidad.

Estudios de disolución

Paclitaxel

Se recubrieron aproximadamente 50 mg de material (es decir: paclitaxel crudo, paclitaxel molido o partículas de paclitaxel) sobre aproximadamente 1.5 gramos de perlas de vidrio de 1 mm haciendo girar el material y las perlas en un vial durante aproximadamente 1 hora. Las perlas se transfirieron a un contenedor de malla de acero inoxidable y se colocaron en el baño de disolución que contiene medio metanol/agua 50/50 (v/v) a 37 °C, pH 7 y un aparato USP II (Paleta), operando a 75 rpm. A los 10, 20, 30, 60 y 90 minutos, se extrajo una alícuota de 5 mL, se filtró a través de un filtro de 0.22 µm y se analizó en un espectrofotómetro U(V/V)is a 227 nm. Los valores de absorbancia de las muestras se compararon con los de soluciones estándar preparadas en medios de disolución para determinar la cantidad de material disuelto.

Docetaxel

Se colocaron aproximadamente 50 mg de material (es decir: docetaxel crudo, docetaxel molido o partículas de docetaxel) directamente en el baño de disolución que contiene medio metanol/agua 15/85 (v/v) a 37 °C, pH 7 y un aparato USP II (Paleta), operando a 75 rpm. A los 5, 15, 30, 60, 120 y 225 minutos, se extrajo una alícuota de 5 mL, se filtró a través de un filtro de 0.22 µm y se analizó en un espectrofotómetro UV/VIS a 232 nm. Los valores de absorbancia de las muestras se compararon con los de soluciones estándar preparadas en medios de disolución para determinar la cantidad de material disuelto.

Resultados

El área de superficie BET de partículas producidas utilizando el protocolo anterior y variaciones del mismo (es decir: modificando boquillas, filtros, fuentes de energía sónica, tasas de flujo, etc.) osciló entre 22 y 39 m^2/g. En comparación, el área de superficie BET de paclitaxel crudo se midió a 7.25 m^2/g (Figura 2), mientras que las partículas de paclitaxel fabricadas de acuerdo con los métodos de las patentes de EE.UU 5833891 y 5874029 oscilaron de 11.3 a 15.58 m^2/g. En la Tabla 1 se muestran tamaños de partícula ejemplares producidos utilizando los métodos de la invención.

Tabla 1

	Área de superficie m^2/g	Tamaño medio		Desviación estándar	
		µm		µm	
		Número	Volumen	Número	Volumen
1	38.52	0.848	1.600	0.667	0.587
2	33.82	0.754	0.988	0.536	0.486
3	35.90	0.777	1.259	0.483	0.554
4	31.70	0.736	0.953	0.470	0.466
5	32.59	0.675	0.843	0.290	0.381
6	38.22	0.666	0.649	0.344	0.325
7	30.02	0.670	0.588	0.339	0.315
8	31.16	0.672	0.862	0.217	0.459
9	23.90	0.857	1.560	0.494	0.541
10	22.27	0.857	1.560	0.494	0.541
11	26.19	0.861	1.561	0.465	0.546

Los estudios comparativos sobre densidad aparente, SSA y tasas de disolución (realizados como se indica anteriormente) para el fármaco crudo, partículas de fármaco molidas y partículas del fármaco producidas por los métodos de la presente invención se proporcionan en las Tablas 2 y 3 a continuación. El curso temporal de la disolución completa para los materiales de paclitaxel y docetaxel se proporciona en las Tablas 4 y 5, respectivamente.

Tabla 2

Compuesto:	Paclitaxel	Partículas			
Característica	Material crudo	Lote 1	Lote 2	Media	Molido
Número Medio (um)	1.16	0.83	0.67	0.75	0.89
Volumen Medio (um)	1.29	1.42	0.57	1.00	1.35
Densidad aparente (g/cm^3)	0.26	0.060	0.11	0.085	0.31
Área de superficie (m^2/g)	10.4	35.6	39.8	37.7	15.0
Disolución (30 min)	18%	42%	52%	47%	32%

Tabla 3

Compuesto:	Docetaxel	Partículas			
Característica	Material crudo	Lote I	Lote II	Media	Molido
Número Medio (um)	1.58	0.92	0.80	0.86	1.11
Volumen Medio (um)	5.05	4.88	4.03	4.46	3.73
Densidad aparente (g/cm^3)	0.24	0.062	0.096	0.079	0.44
Área de superficie (m^2/g)	15.9	43.0	45.4	44.2	15.2
Disolución (30 min)	11%	27%	27%	27%	9%

Tabla 4: Curso temporal de la disolución de paclitaxel

Punto de tiempo (minutos)	Material crudo de paclitaxel	Partículas de paclitaxel	Molido de paclitaxel
0	0.0%	0.0%	0.0%
10	14.0%	40.2%	23.0%
20	17.8%	47.6%	30.0%
30	18.4%	51.9%	32.3%
60	23.9%	58.3%	38.6%
90	28.6%	62.9%	43.5%

Tabla 5: Curso temporal de la disolución de docetaxel

Punto de tiempo (minutos)	Material crudo de docetaxel	Partículas de docetaxel	Molido de docetaxel
0	0.0%	0.0%	0.0%
5	3.2%	12.1%	3.2%
15	6.9%	21.7%	5.9%
30	11.2%	27.2%	9.3%

60	16.4%	32.9%	12.2%
120	22.4%	38.9%	13.6%
225	26.8%	43.1%	16.0%

Ejemplo 2. Estudio de fase 2 - Inyección intraquística de partículas de paclitaxel en sujetos con neoplasias quísticas mucinosas pancreáticas

Objetivos y propósito del estudio

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de las partículas de paclitaxel (denominadas como NANOPAC®) inyectadas directamente en neoplasias quísticas mucinosas pancreáticas mediante inyección con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (EUS-FNI). Los objetivos secundarios eran (a) describir la PK de NANOPAC cuando se administra en el quiste dentro del páncreas, y (b) determinar si alguna de las concentraciones de dosis de NANOPAC (6, 10 o 15 mg/mL) muestra signos de eficacia preliminar.

Descripción del diseño del estudio

En este ensayo abierto, hasta 30 sujetos con neoplasias quísticas mucinosas pancreáticas se sometieron a una aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (EUS-FNA) como parte del estándar de atención (SOC). Una vez que hubo un diagnóstico y confirmación de neoplasia quística mucinosa pancreática, los sujetos recibieron NANOPAC intraquístico mediante EUS-FNI. Se realizó un seguimiento de los sujetos para la respuesta del quiste a la terapia (como se muestra por imagenología) y la concentración de paclitaxel en la circulación sistémica después de la inyección (según lo determinado por análisis de PK).

Los sujetos se matricularon en cohortes secuenciales y escalonadas de NANOPAC a concentraciones de 6, 10 o 15 mg/mL inyectadas directamente en el quiste dentro del páncreas a un volumen equivalente a la cantidad de fluido extraído del quiste. El estudio incluyó una fase de escalamiento de dosis y una fase de confirmación de dosis.

Cálculo del volumen del quiste

Si había más de un quiste presente en el páncreas de un sujeto, el investigador seleccionaba un único quiste diana y trataba sólo este quiste diana. El quiste diana único debía tener un diámetro de al menos 2 cm, pero no más de 4 cm; el diámetro se midió en el punto más ancho del quiste. Se utilizó imagenología con colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP), escaneo CT o tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) para visualizar y medir el quiste para confirmar la elegibilidad del sujeto y estimar el volumen del quiste. La misma modalidad de imagenología utilizada antes de la matriculación se repitió en los puntos de tiempo de 3 y 6 meses. El cálculo exacto del volumen del quiste se basó en las mediciones realizadas con ultrasonido endoscópico durante el procedimiento de inyección de NANOPAC. El volumen de inyección se basará en la cantidad de fluido extraído del quiste y será igual a ésta.

Escalamiento de dosis de las cohortes

Las cohortes se matricularon secuencialmente empezando por la dosis más baja (6 mg/mL). Cada cohorte tenía un mínimo previsto de tres sujetos. Se revisaron y evaluaron todos los datos de los tres primeros sujetos en una cohorte para determinar si la dosis recibida se considera segura y tolerable, y para determinar si puede ocurrir un escalamiento de dosis. Los datos de los tres sujetos se revisaron una vez que habían completado la visita de seguimiento de las dos semanas, y se evaluaron seguridad y tolerabilidad, lo que incluyó referencia a toxicidades limitantes de la dosis (DLT). Se determinó si se debía de: (a) escalar a la cohorte del siguiente nivel de dosis (ninguna DLT); (b) añadir tres sujetos adicionales a la cohorte actual (una DLT); o (c) volver a la cohorte de dosis anterior (inferior) y ampliarla en tres sujetos (más de una DLT).

La dosis más adecuada para evaluación adicional fue la dosis más alta con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable. Si uno o menos sujetos en una cohorte de seis sujetos, o ningún sujeto en una cohorte de tres sujetos a la dosis más alta, experimentaban una DLT, esa cohorte se llevaba a la fase de confirmación de la dosis. Si más de un sujeto en una cohorte de seis sujetos experimentaba una DLT, la dosis anterior se llevaba a la fase de confirmación de la dosis.

Fase de confirmación de la dosis

Una vez que se determinó la dosis considerada apropiada para expansión y evaluación adicional, se matricularon sujetos adicionales para proporcionar hasta un total de 12 sujetos dosificados a ese nivel de dosis.

Análisis de PK

Se tomaron muestras de plasma en el día de la inyección antes de la inyección y en 1 y 2 horas después de la inyección de NANOPAC, así como en todas las demás visitas del estudio, para caracterizar la PK del NANOPAC intraquístico. Se realizó un seguimiento de los sujetos durante seis meses después de la inyección de NANOPAC para seguridad y respuesta al tratamiento. Se realizó seguimiento adicional a los seis meses.

Agente de estudio NANOPAC

Las partículas de paclitaxel (denominadas como NANOPAC) se presentaron como un polvo blanco esterilizado en un vial sellado dentro de un kit del estudio. El tamaño medio de partícula (número) utilizada en este estudio fue de 0.793 micrones, el SSA fue de 29.9 m^2/g, la densidad aparente (no compactada) fue de 0.0877 g/cm^3, y el ensayo fue de aproximadamente 100% de paclitaxel.

El agente de estudio para todos los grupos de tratamiento estaba en kits que contenían: un vial de 60 cc de polvo de NANOPAC, 306 mg por vial, estéril; un vial de solución de reconstitución estéril (polisorbato 80 al 1%, NF en solución salina normal (cloruro de sodio al 0.9% para inyección, USP)), 7 mL por vial, como un portador; y un inserto con instrucciones para uso (IFU) para la reconstitución del polvo de NANOPAC en la solución de reconstitución estéril para formar una suspensión y la subsecuente dilución de la suspensión hasta la dosis requerida (6 mg/mL, 10 mg/mL o 15 mg/mL) con un diluyente. Se utilizará un diluyente de solución salina normal (cloruro de sodio al 0.9% para inyección, USP). La IFU contenía además instrucciones para el procedimiento de retiro de la dosis. Los kits se colocaron en un cartón. Los kits se proporcionaron para un solo uso y se asignarán a un solo sujeto.

Preparación de la suspensión de NANOPAC

La suspensión de NANOPAC se preparó utilizando los materiales suministrados en el kit del agente de estudio (es decir, un vial de 60 cc de polvo de NANOPAC, 306 mg por vial, estéril; y un vial de solución de reconstitución estéril (polisorbato 80 al 1%, NF en cloruro de sodio al 0.9% para inyección, USP), 7 mL por vial, como un portador) más un diluyente de solución salina normal (cloruro de sodio al 0.9% para inyección, USP), siguiendo los procedimientos a continuación para preparar 3 suspensiones de diferentes niveles de dosis (6 mg/mL, 10 mg/m y 15 mg/mL):

6 mg/mL de NANOPAC en polisorbato 80 al 0.1%/ salina al 0.9%:

1. Utilizando una jeringa con una aguja de calibre 18 o superior, añadir 5.0 mL de la solución de reconstitución estéril de polisorbato 80 al 1% en el vial del polvo de NANOPAC de 60 cc.

2. Agitar vigorosamente a mano con inversiones para asegurarse que se humedezcan todas las partículas adheridas al interior del vial y al tapón.

3. Continuar agitando durante 1 minuto y examinar la suspensión para algún grumo grande de partículas.

4. Inmediatamente después de agitar, utilizar una jeringa con una aguja de calibre 18 o superior para añadir 46 mL de cloruro de sodio al 0.9% para inyección, USP al vial y agitar a mano el vial durante 1 minuto más. Examinar periódicamente la suspensión para cualquier grumo grande visible. Si los hubiera, continuar mezclando a mano hasta que la suspensión esté correctamente dispersa.

5. Después de mezclar, permitir reposar a la suspensión sin agitarla durante al menos 5 minutos para reducir el aire atrapado y la espuma.

10 mg/mL de NANOPAC en polisorbato 80 al 0.16%/ salina al 0.9%:

1. Utilizando una jeringa con una aguja de calibre 18 o superior, añadir 5.0 mL de la solución de reconstitución estéril de polisorbato 80 al 1% en el vial del polvo de NANOPAC de 60 cc.

2. Agitar vigorosamente a mano con inversiones para asegurarse que se humedezcan todas las partículas adheridas al interior del vial y al tapón.

3. Continuar agitando durante 1 minuto y examinar la suspensión para algún grumo grande de partículas.

4. Inmediatamente después de agitar, utilizar una jeringa con una aguja de calibre 18 o superior para añadir 25.6 mL de cloruro de sodio al 0.9% para inyección, USP al vial y agitar a mano el vial durante 1 minuto más. Examinar periódicamente la suspensión para cualquier grumo grande visible. Si los hubiera, continuar mezclando a mano hasta que la suspensión esté correctamente dispersa.

5. Después de mezclar, permitir reposar a la suspensión sin agitarla durante al menos 5 minutos para reducir el aire atrapado y la espuma.

15 mg/mL de NANOPAC en polisorbato 80 al 0.25%/ salina al 0.9%:

1. Utilizando una jeringa con una aguja de calibre 18 o superior, añadir 5.0 mL de la solución de reconstitución estéril de polisorbato 80 al 1% en el vial del polvo de NANOPAC de 60 cc.

2. Agitar vigorosamente a mano con inversiones para asegurarse que se humedezcan todas las partículas adheridas al interior del vial y al tapón.

3. Continuar agitando durante 1 minuto y examinar la suspensión para algún grumo grande de partículas.

4. Inmediatamente después de agitar, utilizar una jeringa con una aguja de calibre 18 o superior para añadir 15.4 mL de cloruro de sodio al 0.9% para inyección, USP al vial y agitar a mano el vial durante 1 minuto más. Examinar periódicamente la suspensión para cualquier grumo grande visible. Si los hubiera, continuar mezclando a mano hasta que la suspensión esté correctamente dispersa.

5. Después de mezclar, permitir reposar a la suspensión sin agitarla durante al menos 5 minutos para reducir el aire atrapado y la espuma.

Después de que la suspensión de NANOPAC se reconstituyera completamente (incluyendo dilución final) hasta la dosis requerida (6, 10 o 15 mg/mL, de acuerdo con la asignación de cohorte), y en el momento de la administración de la dosis, se extrajo del vial un volumen adecuado para uso (basado en el tamaño del quiste) en una jeringa para uso en la administración al sujeto.

Dosificación y administración: Procedimiento de administración intraquística mediante inyección con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (EUS-FNI)

En el día de la administración de NANOPAC, el sujeto recibió profilaxis antibiótica parenteral. El sujeto se colocó en la posición de decúbito lateral izquierdo y fue sedado por un anestesiólogo o delegado utilizando cuidados anestésicos monitorizados (MAC) con o sin intubación de las vías respiratorias. Se introdujo un ecoendoscopio de arreglo lineal por la boca y se avanzó al estómago o duodeno, lo que proporcionara el mejor acceso al quiste. El quiste se midió utilizando calibradores electrónicos y se registró su tamaño.

Se retiró el estilete de una aguja de aspiración con aguja fina (FNA) de calibre 22 y la aguja se bloqueó con luer en el canal accesorio del ecoendoscopio. Se utilizó imagenología de ultrasonido Doppler para verificar la ausencia de estructuras vasculares intervinientes en el trayecto hacia el quiste. La punta de la aguja se mantuvo en el quiste mientras duró el procedimiento. Utilizando una jeringa, el investigador utilizó su discreción para aspirar el fluido del quiste (normalmente hasta el 80% del volumen original del quiste). El volumen extraído se documentaba en la fuente y se enviaba una muestra para análisis. A continuación, se llenaba la aguja con la suspensión de NANOPAC totalmente reconstituida de la jeringa preparada previamente y se inyectaba directamente en el quiste a un volumen igual al volumen de fluido aspirado del quiste. El NANOPAC se inyectó directamente en el quiste dentro del páncreas utilizando la guía del ultrasonido endoscópico.

Dosis inicial y cronograma de escalamiento

NANOPAC se administró en concentraciones basadas en la asignación de cohorte. Los investigadores administraron un volumen igual al volumen de fluido aspirado del quiste. La primera cohorte recibió 6 mg/mL de NANOPAC; la segunda cohorte recibió 10 mg/mL de NANOPAC; y la tercera cohorte recibió 15 mg/mL de NANOPAC.

Las cohortes se matricularon secuencialmente empezando por la dosis más baja (6 mg/mL). Cada cohorte tenía un mínimo previsto de tres sujetos, cada uno recibiendo una dosis única del agente de estudio. El escalamiento a la siguiente cohorte procedió tras la revisión de datos. Los datos de los tres sujetos en una cohorte, incluidas todas las DLT descritas en esta sección, se revisaron y evaluaron para determinar si la dosis recibida se consideraba segura y tolerable, y para determinar si podía ocurrir un escalamiento de dosis. Los datos de los tres sujetos se revisaron una vez que habían completado la visita de seguimiento de las dos semanas y se evaluó seguridad y tolerabilidad. Se determinó si se debía de: (a) escalar a la cohorte del siguiente nivel de dosis (ninguna DLT); (b) añadir tres sujetos adicionales a la cohorte actual (una DLT); o (c) volver a la cohorte de dosis anterior (inferior) y ampliarla en tres sujetos (más de una DLT). Si uno o menos sujetos en una cohorte de seis sujetos, o ningún sujeto en una cohorte de tres sujetos a la dosis más alta, experimentaban DLT, esa cohorte pasaba a la fase de confirmación de dosis. Si más de un sujeto en una cohorte de seis sujetos experimentaba DLT, la dosis anterior se llevaba a la fase de confirmación de la dosis. Se inyectó una única administración de NANOPAC directamente en el quiste dentro del páncreas.

Puntos finales

El punto final primario fue seguridad y tolerabilidad, evaluadas mediante eventos adversos (AE), cambios en signos vitales, resultados de laboratorio y exploración física a un mes después de la inyección de NANOPAC. Se siguió evaluando seguridad y tolerabilidad hasta la visita final del estudio de los seis meses. Los puntos finales secundarios fueron (a) concentración de paclitaxel en la circulación sistémica después de la inyección (determinada mediante análisis de PK), y (b) respuesta del volumen del quiste (imagenología).

Resultados preliminares:

Sujeto 04001: mujer de 69 años de edad con un quiste pancreático del proceso uncinado. En el momento de la inyección, el diámetro más ancho del quiste era 2.8 cm. Se inyectaron 3.5 mL de suspensión de NanoPac de 6 mg/mL en el quiste para igualar la cantidad de fluido aspirado del quiste. En el seguimiento a los 3 meses, el escaneo CT reveló que el quiste se había estabilizado con el diámetro más ancho manteniéndose en 2.8 cm. En el seguimiento a los 6 meses, la imagenología reveló un quiste de 3.1 × 2.3 × 2.3 cm con una disminución en volumen de 10.1 cc a 8.5 cc. No se observó dilatación ductal ni nuevas masas focales.

Sujeto 04002: mujer de 72 años de edad con un quiste pancreático. En el momento de la inyección, el diámetro máximo del quiste era 2.5 cm. El procedimiento de inyección demostró que el quiste se mantenía en 2.5 cm, de los cuales se aspiraron 3 mL de fluido del quiste y se inyectaron 2.5 mL de suspensión de NanoPac de 6 mg/mL (15 mg en total).

Sujeto 04003: Mujer de 55 años de edad con un quiste pancreático en la cabeza del páncreas. Se realizó una EUS-FNA revelando un quiste de la cabeza pancreática con un diámetro máximo de 2.0 cm, del que se aspiraron 3 mL de fluido del quiste. 3 meses después, el diámetro máximo del quiste había aumentado de 2.0 cm a 2.7 cm, momento en el que se aspiraron 4 mL de fluido del quiste y se inyectó un volumen igual de suspensión de NanoPac (a 6 mg/mL, por lo tanto 24 mg en total). En el seguimiento a los 3 meses, la imagenología mediante MRI demostró un quiste con un diámetro máximo de 2.1 cm. Por lo tanto, el diámetro del quiste se redujo de 2.7 cm a 2.1 cm en 3 meses después de la inyección de suspensión de NanoPac.

Ejemplo 3. Población de pacientes de tamaño intermedio con acceso ampliado de NanoPac® para el tratamiento de neoplasias quísticas mucinosas pancreáticas

En este protocolo con acceso ampliado para una población de pacientes de tamaño intermedio, hasta diez sujetos con neoplasias quísticas mucinosas pancreáticas recibirán la inyección de suspensión de NanoPac en el quiste pancreático tras la aspiración con aguja fina, en un volumen igual al volumen de fluido extraído. La inyección se realizará mediante ultrasonido endoscópico (EUS) tras la aspiración con aguja fina del fluido del quiste.

NanoPac (paclitaxel nanoparticulado estéril) en polvo para suspensión se presenta como un polvo blanco, 306 mg, suministrado en un vial sellado dentro de un kit del estudio. El kit también incluirá un vial de solución de reconstitución estéril (polisorbato 80 al 1%, *NF* en solución salina normal (cloruro de sodio al 0.9% para inyección, *USP*)), y un inserto de instrucciones para uso (IFU) preimpreso en un kit de 2 unidades. La suspensión se preparará y diluirá con solución salina normal y/o solución de Ringer lactato a una concentración de 10 mg/mL en suspensión y se colocará en una jeringa.

En el día de la administración de NanoPac, el sujeto recibirá profilaxis antibiótica parenteral. El sujeto se colocará en la posición de decúbito lateral izquierdo y será sedado por un anestesiólogo o delegado utilizando cuidados anestésicos monitorizados (MAC) con o sin intubación de vías respiratorias. Se introducirá un ecoendoscopio de arreglo lineal por la boca y se avanzará hasta el estómago o duodeno, lo que proporcione el mejor acceso al quiste. El quiste se medirá con calibradores electrónicos y se registrará su tamaño.

Se retirará el estilete de una aguja de aspiración con aguja fina (FNA) de calibre 22 y la aguja se bloqueará con luer en el canal accesorio del ecoendoscopio. Se utilizará imagenología de ultrasonido Doppler para verificar la ausencia de estructuras vasculares intervinientes en el trayecto hacia el quiste. La punta de la aguja se mantendrá en el quiste mientras dure el procedimiento. Utilizando una jeringa, el investigador utilizará su discreción para aspirar el fluido del quiste (normalmente hasta el 80% del volumen original del quiste). El volumen extraído se documentará en la fuente y se enviará una muestra para análisis. A continuación, se llenará la aguja con el tratamiento de estudio, NanoPac, desde la jeringa, y se inyectará NanoPac a un volumen igual al volumen del fluido aspirado del quiste.

Durante el periodo de seguimiento inmediato (primeras dos semanas) se evaluará seguridad y posibles toxicidades relacionadas con paclitaxel, y el seguimiento posterior se realizará según el estándar de cuidado e incluirá imagenología a los 3 y 6 meses después de la inyección de NanoPac.

Ejemplo 4. Estudio de prueba de liberación *in vitro*. Mediciones comparativas del equilibrio de concentración de paclitaxel y docetaxel a través de membranas naturales y sintéticas

Se realizó un estudio de prueba de liberación *in vitro* para medir comparativamente el flujo de formulaciones de varias formas de paclitaxel y docetaxel a través de membranas epiteliales naturales.

Artículos de prueba:

NanoPac (polvo nanoparticulado de paclitaxel, aproximadamente 98% de paclitaxel con un tamaño medio de partícula (número) de 0.827 micrones, un SSA de 27.9 mg^2/g, y una densidad aparente (no compactada) de 0.0805 g/cm^3 utilizada en este ejemplo) en suspensión, 6 mg/mL.

NanoDoce (polvo nanoparticulado de docetaxel, aproximadamente 99.5% de docetaxel con un tamaño medio de partícula (número) de 0.915 micrones, un SSA de 33.4 mg^2/g, y una densidad aparente (no compactada) de 0.0675 g/cm^3 utilizada en este ejemplo) en suspensión, 10 mg/mL.

Abraxane® diluido a 6 mg/mL.

Solución inyectable de paclitaxel diluida a 6 mg/mL.

Solución inyectable de docetaxel diluida a 10 mg/mL.

Sustratos de membrana epitelial: Se obtuvieron vejiga e intestino porcinos. Una vez recibidas la vejiga y el intestino, las membranas se almacenaron a -20°C hasta su utilización. Antes de usarse, las membranas se sacaron del congelador y se dejaron descongelar completamente a temperatura ambiente.

Equipo:

Células de difusión tipo Franz (FDC): 64 células de difusión con un volumen receptor de 3.3 ml y un área de superficie de exposición al fluido receptor de 0.55 cm2.

Calentadores de bloque seco con agitación: Se utilizaron calentadores de bloque seco con agitación Reacti-Therm #18823 para mantener el fluido receptor a 32 ± 0.5°C con agitación constante a lo largo el estudio.

Unidad HPLC Agilent 1260 con un detector MS G16120, ID#: TM-EQ-069.

Fluido receptor: El fluido receptor consistió en 60% de vol/40% de vol de metanol/agua a pH 4 con 0.01% en peso de NaN_3 (añadido como un conservante). Se determinó que la solubilidad del paclitaxel y docetaxel en el fluido receptor era suficiente para mantener las condiciones de hundimiento durante todo el estudio. Tras mezclar y desgasificar el fluido receptor, se filtró a través de una membrana ZapCap CR de 0.2 µm al vacío; el fluido receptor, entonces filtrado, se agitó durante 20 minutos adicionales al vacío.

Procedimiento experimental:

1. Los pocillos receptores se llenaron con fluido receptor desgasificado utilizando una pipeta.

2. Se introdujo en cada pocillo receptor una barra de agitación magnética recubierta de teflón de 6 mm por 3 mm de diámetro.

3. Se examinaron los trozos de vejiga o intestino descongelados y lavados y sólo se utilizaron las zonas de grosor uniforme y sin daños visibles en la superficie.

4. Los trozos de vejiga e intestino se cortaron en cuadrados de aproximadamente 2 cm x 2 cm utilizando tijeras para piel. Los tamaños de los cuadrados se ajustaron según fuera necesario de acuerdo con la forma y dimensiones del sustrato, pero se seleccionaron para tener un tamaño aproximadamente uniforme entre todas las FDC.

5. Las piezas de sustrato se centraron en cada compartimento donador invertido.

6. A continuación, se alinearon los compartimentos de los pocillos donadores y receptores y se sujetaron con una pinza de apriete, asegurándose de que las piezas de sustrato quedaban centradas entre los pocillos donadores y receptores.

7. Se añadió fluido receptor adicional según fuera necesario. Las burbujas de aire en el pocillo receptor, si había, se eliminaron inclinando el conjunto de FDC de forma que el aire escapara a lo largo del puerto de muestra. Los pocillos receptores se llenaron con aproximadamente 3.3 ml de fluido receptor.

8. Las FDC ensambladas se colocaron en calentadores de bloque seco con agitación que se precalentaron a 32°C. El fluido receptor se agitó continuamente mediante la barra de agitación magnética.

9. Después de 20 minutos, se examinó la superficie de las membranas de cada FDC. Si las membranas parecían húmedas o mostraban signos de estar comprometidas, se desechaba la célula.

Procedimiento de aplicación de los artículos de prueba: Una vez finalizadas las pruebas de integridad de la membrana y las células clasificadas adecuadamente, se aplicaron muestras de los artículos de prueba a la superficie del sustrato. Para este estudio se utilizó un régimen de dosificación única. Para todas las formulaciones, se introdujeron 100 µl de la formulación en las células donadoras. A continuación, se taparon las células donadoras durante el resto del experimento. Para la suspensión de NanoPac, la solución inyectable de Paclitaxel y Abraxane, la cantidad de fármaco paclitaxel activo correspondió al 0.6% en peso correlacionando a una dosis de 1091 $\mu g/cm^2$. Para la suspensión de NanoDoce y la solución inyectable de docetaxel, la cantidad de fármaco activo docetaxel correspondía al 1.0% en peso correlacionando a una dosis

de 1818 µg/cm^2. También se prepararon células FDC "blanco" no dosificadas para probar el ruido de fondo de la señal. El ruido de fondo medido a partir de estas células "blanco" fue insignificante.

Muestreo del fluido receptor: Utilizando una jeringa inyectora graduada tipo Hamilton, se extrajo una alícuota de 300 µl del puerto de muestreo de cada FDC en cada 1, 3, 8 y 24 y 47 horas. Se añadió fluido receptor fresco a cada pocillo receptor para reemplazar el volumen de fluido extraído. Cada alícuota extraída se introdujo en un pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Las muestras se almacenaron en un frigorífico a 4-8°C antes del análisis de MS. Las muestras se analizaron dentro de los 5 días siguientes a su recolecta.

Análisis de la muestra: Las muestras extraídas de los pocillos receptores se analizaron a continuación mediante un método de MS. Se ensayaron las concentraciones del activo y se reportaron en cada caso. Una vez finalizado el ensayo de MS, las muestras se analizaron mediante el software Chemstation. Se registraron los AUC de los picos de paclitaxel o docetaxel y se convirtieron en valores de µg/ml utilizando una curva de calibración desarrollada a partir de los valores AUC de los estándares de calibración y valores de concentración conocidos. Estos valores de µg/ml se importaron al libro de Excel de resultados del estudio. A continuación, estas concentraciones se multiplicaron por el volumen del receptor (3.3 mL) y se dividieron por la superficie del área de la piel expuesta al fluido receptor (0.55 cm^2) para una cantidad acumulada final en µg/cm^2. Para los puntos de tiempo del fluido receptor superiores a 1 hora, este valor en µg/cm^2 se corrigió para los volúmenes de alícuotas de muestra que se eliminaron para compensar para la dilución causada por la sustitución del volumen de muestra con solución amortiguadora fresca. Como un ejemplo, para el segundo punto de tiempo a las 3 horas, el factor de dilución (300 µl de alícuota/3.3 ml de volumen del receptor o 1/11) se multiplica por el valor de µg/cm^2 calculado para el punto de tiempo de 1 hora, el resultado de este se añade a continuación a la concentración de µg/cm^2 que se calcula utilizando el valor AUC de 3 horas.

Resultados: Los resultados se muestran en las Fig. 1, Fig. 2 y Fig. 3.

FIG. 1 es una gráfica del flujo de paclitaxel (dosis administrada del fármaco activo paclitaxel a través de una membrana de vejiga porcina a lo largo del tiempo) a partir de diversas formulaciones de paclitaxel.

FIG. 2 es una gráfica del flujo de paclitaxel (dosis administrada del fármaco activo paclitaxel a través de una membrana intestinal porcina a lo largo del tiempo) a partir de diversas formulaciones de paclitaxel. Nota: las cantidades de flujo superiores a las cantidades de dosis se atribuyeron a la evaporación del fluido receptor.

FIG. 3 es una gráfica del flujo de docetaxel (dosis administrada del fármaco activo docetaxel a través de una membrana de vejiga porcina a lo largo del tiempo) a partir de diversas formulaciones de docetaxel. Nota: el punto de tiempo de 48 horas se descartó debido a problemas de evaporación con las muestras del fluido receptor.

Como se puede observar en las figuras, las formulaciones de NanoPac y NanoDoce presentaron el flujo más bajo a través de las membranas, como indica la menor cantidad de fármaco activo administrado a lo largo del tiempo a través de las membranas. Estos resultados indican que NanoPac se retiene en un lado de la membrana epitelial en mayores cantidades que solución de paclitaxel o Abraxane a lo largo del tiempo. Asimismo, NanoDoce se retiene en un lado de una membrana epitelial en mayores cantidades que la solución de docetaxel a lo largo del tiempo. Esto sugeriría que NanoPac cuando se inyecta en un quiste epitelial, residiría en el quiste en mayores cantidades a lo largo del tiempo que solución de paclitaxel o Abraxane, y que NanoDoce, cuando se inyecta en un quiste epitelial, residiría en el quiste en mayores cantidades a lo largo del tiempo que la solución de docetaxel.

Referencias

ABRAXANE Package Insert. Celgene Company. Rev July 2015.

Allen, P. J., & Brennan, M. F. The management of cystic lesions of the pancreas. Adv Surg. 2007;41:211-228.

Ashgate Handbook of Antineoplastic Agents, Gower Publishing Limited, 2000.

Atar, M. et al., EUS Guided Injection of Albumin Bound Paclitaxel into Mucinous Pancreatic Cysts. Gastrointestinal Endoscopy, 81(5), AB555.

DeWitt, J., McGreevy, K., Schmidt, C. M., & Brugge, W. R. EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study. Gastrointest Endosc. 2009;70(4):710-723.

DeWitt, J. M., Al-Haddad, M., Sherman, S., LeBlanc, J., Schmidt, C. M., Sandrasegaran, K., et al. Alterations in cyst fluid genetics following endoscopic ultrasound-guided pancreatic cyst ablation with ethanol and paclitaxel. Endosc. 2014;46(06):457-464.

Farrell, J. J. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current status and future directions. Gut Liver. 2015;9(5):571-589.

Farrell, J.J., Fernández-del Castillo, C. Pancreatic Cystic Neoplasms: Management and Unanswered Questions. Gastroenterology. 2013;144:1303-1315.

Fernández-del Castillo, C., & Warshaw, A. L. Cystic tumors of the pancreas. Surg Clin N Am. 1995;75(5):1001.

Ferrone, C. R., Correa-Gallego, C., Warshaw, A. L., Brugge, W. R., Forcione, D. G., Thayer, S. P., et al. Current trends in pancreatic cystic neoplasms. Arch Surg. 2009;144(5):448-454.

Gómez, V., Takahashi, N., Levy, M. J., McGee, K. P., Jones, A., Huang, Y., et al. EUS-guided ethanol lavage does not reliably ablate pancreatic cystic neoplasms (with video). Gastrointest endosc. 2016;83(5):914-920.

Greer, J. B., & Ferrone, C. R. Spectrum and classification of cystic neoplasms of the pancreas. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25(2):339-350.

Jani, N., Bani Hani, M., Schulick, R. D., Hruban, R. H., & Cunningham, S. C. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. Diagn Ther Endosc. 2011:1-10.

Kirtane, T., & Bhutani, M. S. EUS for pancreatic cystic neoplasms: The roadmap to the future is much more than just a few shades of gray. Asian Pac J Trop Med. 2016;9(12):1218-1221.

McGrath, K. Management of incidental pancreatic cysts: which guidelines? Endoscopy International Open. 2017; 05:E209-E211.

Mills, K. M., Johnson, D. M., Middlebrooks, M., & Burton, G. V. Possible Drug-Associated Pancreatitis after Paclitaxel-Cremophor Administration. Pharmacother: J Human Pharmacol Drug Ther. 2000;20(1):95-97.

Moyer, M. T., Dye, C. E., Sharzehi, S., Ancrile, B., Mathew, A., McGarrity, T. J., et al. Is alcohol required for effective pancreatic cyst ablation? The prospective randomized CHARM trial pilot study. Endosc Int Open, 2016;4(05):E603-E607.

Muthusamy, V. R., Chandrasekhara, V., Acosta, R. D., Bruining, D. H., Chathadi, K. V., Eloubeidi, M. A., et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. Gastrointest Endosc, 2016;83(3):481-488.

National Cancer Institute (2016). SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html Accessed September 13, 2016.

Oh, H. C., Seo, D. W., Lee, T. Y., Kim, J. Y., Lee, S. S., Lee, S. K., et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection. Gastrointest Endosc. 2008;67(4):636-642.

Oh, H. C., Seo, D. W., Kim, S. C., Yu, E., Kim, K., Moon, S. H., et al. Septated cystic tumors of the pancreas: is it possible to treat them by endoscopic ultrasonography-guided intervention? Scand J Gastroenterol. 2009;44(2):242-247.

Oh, H. C., Seo, D. W., Song, T. J., Moon, S. H., Park, D. H., Lee, S. S., et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts. Gastroenterol. 2011;140(1):172-179.

Pitman, M. B., Lewandrowski, K., Shen, J., Sahani, D., Brugge, W., & Fernandez-del Castillo, C. Pancreatic cysts. Cancer Cytopath. 2010;118(1):1-13.

Rheology Modifiers Handbook - Practical Use and Application, Braun, William Andrew Publishing, 2000.

Sarr, M. G., Carpenter, H. A., Prabhakar, L. P., Orchard, T. F., Hughes, S., van Heerden, J. A., et al. Clinical and Pathologic Correlation of 84 Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas: Can

One Reliably Differentiate Benign From Malignant (or Premalignant) Neoplasms?. Ann Surg. 2000;231(2):205-212.

Tamirisa, N. P., Parmar, A. D., Vargas, G. M., Mehta, H. B., Kilbane, E. M., Hall, B. L., et al. Relative contributions of complications and failure to rescue on mortality in older patients undergoing pancreatectomy. Ann Surg. 2016;263(2):385-391.

Tanaka, M. Current best practice and controversies in the follow up of patients with asymptomatic branch duct IPMN of the pancreas. HPB 2016, 18, 709-711.

Tanaka, M., et al., International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology. 12 (2012) 183-197.

Tanaka, M., et al., Clinical aspects of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. J Gastroenterol. 2005; 40:669-675.

Tanaka, M., Chari, S., Adsay, V., Fernandez-del Castillo, C., Falconi, M., Shimizu, M., et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreatol. 2006;6(1-2):17-32.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende

(i) partículas antineoplásicas que incluyen al menos 95% en peso de un taxano, en la que las partículas tienen un tamaño medio de partícula basado en una distribución numérica de 0.1 micrones a 5 micrones cuando se mide mediante oscurecimiento por luz o difracción láser; y

(ii) un portador acuoso que comprende un tensioactivo a una concentración de 1% o menos en términos p/p o p/v;

en la que la composición comprende una suspensión de las partículas antineoplásicas dispersas en el portador;

para uso en el tratamiento de un quiste epitelial mediante inyección directa de la composición en el quiste epitelial.

2. La composición para uso de la reivindicación 1, en la que el portador acuoso comprende una solución salina al 0.9%.

3. La composición para uso de la reivindicación 1 o 2, en la que el tensioactivo es un polisorbato.

4. La composición para uso de la reivindicación 3, en la que el polisorbato es polisorbato 80, y en la que el polisorbato 80 está presente en el portador acuoso a una concentración de entre 0.01% v/v y 1% v/v.

5. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la composición comprende además un diluyente, en la que el portador y el diluyente forman una mezcla, y en la que la composición es una suspensión de las partículas antineoplásicas dispersas en la mezcla portador/diluyente.

6. La composición para uso de la reivindicación 5, en la que el diluyente es una solución salina al 0.9%.

7. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que las partículas de taxano tienen un tamaño medio de partícula basado en una distribución numérica de 0.1 micrones a 1.5 micrones, y en la que la composición y partículas de taxano excluyen albúmina.

8. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la concentración de partículas de taxano en la composición está entre 6 mg/mL y 15 mg/mL.

9. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que las partículas de taxano son partículas de paclitaxel.

10. La composición para uso de la reivindicación 9, en la que las partículas de paclitaxel tienen un área de superficie específica (SSA) de al menos 18 m^2/g.

11. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en la que las partículas de paclitaxel tienen una densidad aparente no compactada de 0.05 g/cm^3 a 0.15 g/cm^3.

12. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que las partículas de taxano son partículas de docetaxel.

13. La composición para uso de la reivindicación 12, en la que las partículas de docetaxel tienen un área de superficie específica (SSA) de al menos 18 m^2/g.

14. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 12-13, en la que las partículas de docetaxel tienen una densidad aparente no compactada de 0.05 g/cm^3 a 0.15 g/cm^3.

15. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que el volumen de la composición inyectada en el quiste es igual al volumen de fluido del quiste extraído del quiste.

16. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el quiste epitelial es un quiste pancreático.

17. La composición para uso de la reivindicación 16, en la que el quiste pancreático es un quiste mucinoso pancreático.

18. La composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que la inyección de la composición se realiza mediante inyección con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (EUS-FNI).

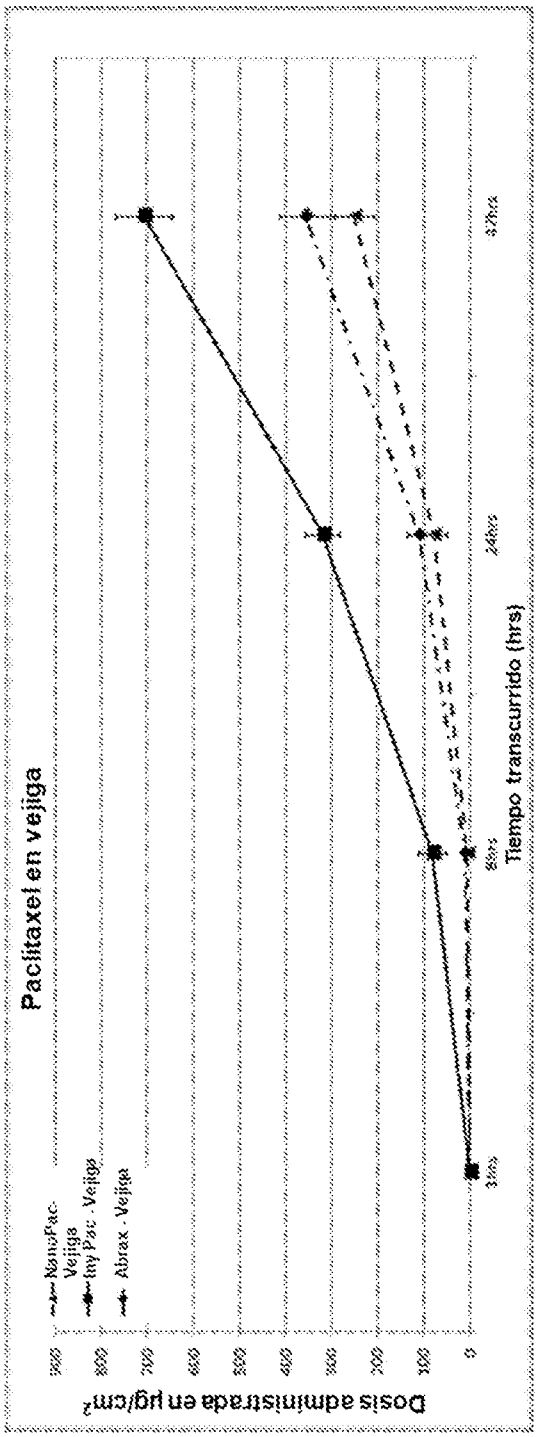

Paclitaxel en vejiga
NanoPac - Vejiga
tiny Pac - Vejiga
Abrax - Vejiga
Dosis administrada en µg/cm²
Tiempo transcurrido (hrs)
0
8hrs
24hrs
32hrs

FIG. 1

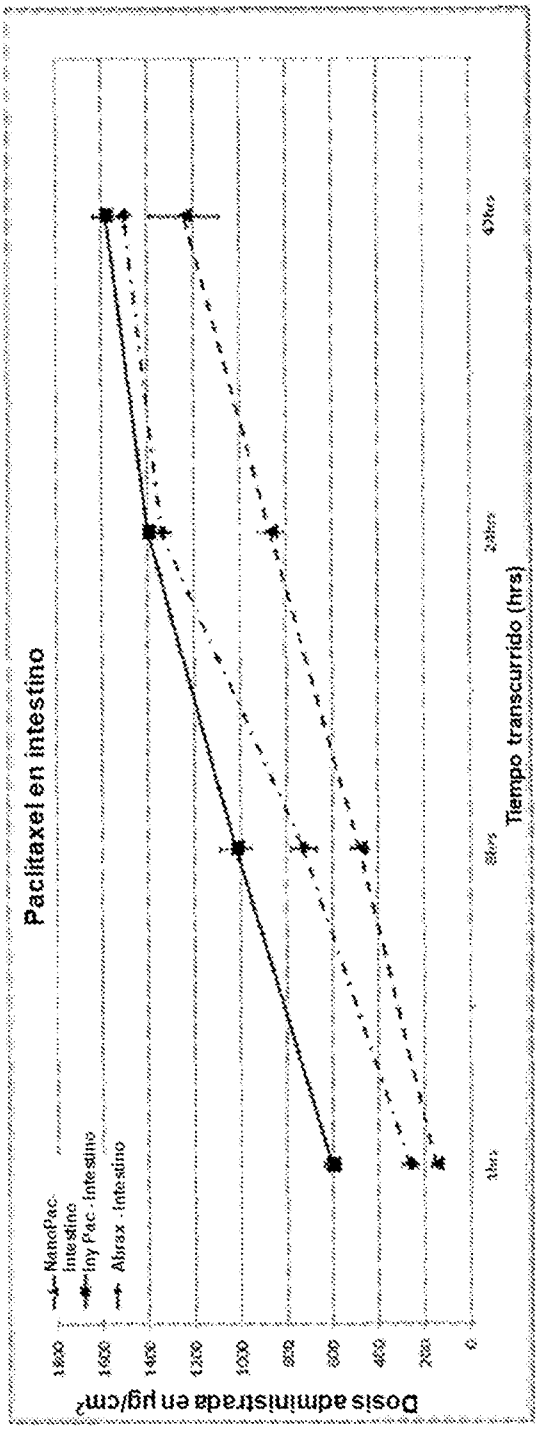

Paclitaxel en intestino
NanoPac - Intestino
Tiny Pac - Intestino
Abrax - Intestino
Dosis administrada en µg/cm²
Tiempo transcurrido (hrs)

FIG. 2

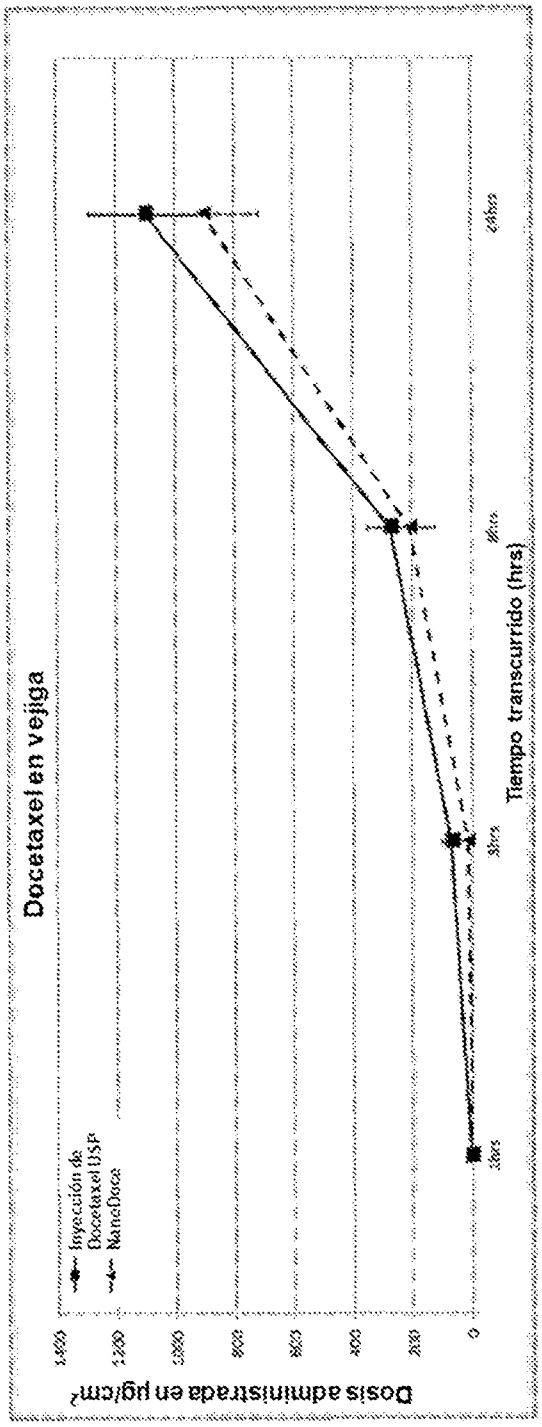

Docetaxel en vejiga
Inyección de Docetaxel USP
NanoDoce
Dosis administrada en µg/cm²
Tiempo transcurrido (hrs)
0
400
800
1200
1600
3hrs
8hrs
24hrs

FIG. 3