



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

(21) **PI0615265-1 A2**

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



(51) Int.Cl.:

A61K 9/51
A61K 47/42
A61K 31/337
A61K 9/19
A61K 9/00
A61K 47/26

(54) Título: **COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO AGENTES FARMACÊUTICOS POUCO HIDROSSOLÚVEIS ASSOCIADOS A UMA PROTEÍNA VEÍCULO, FRASCO E KIT COMPREENDENDO AS MESMAS, BEM COMO USO E MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO DAS MESMAS**

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

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

(72) Inventor(es): Andrew Yang, Neil P. Desai, Patrick M. D. Soon-Shiong, Raj Selvaraj

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006033931 de 30/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/027819 de 08/03/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO AGENTES FARMACEUTICOS POUCO HIDROSSOLÚVEIS ASSOCIADOS A UMA PROTEÍNA VEÍCULO, FRASCO E KIT COMPREENDENDO AS MESMAS, BEM COMO USO E MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO DAS MESMAS. A presente invenção provê composições que compreendem um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo e um agente antimicrobiano, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. A quantidade de agente antimicrobiano na composição pode ser abaixo do nível que induz um efeito toxicológico ou a um nível em que o efeito colateral potencial pode ser controlado ou tolerado. São também providas composições que compreendem um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo, um açúcar, e opcionalmente um agente antimicrobiano. Métodos de usar as composições são também providos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO AGENTES FARMACÊUTICOS POUCO HIDROSSOLÚVEIS ASSOCIADOS A UMA PROTEÍNA VEÍCULO, FRASCO E KIT COMPREENDENDO AS MESMAS, BEM COMO USO E MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO DAS MESMAS"**.

Referência Cruzada a Pedidos Relacionados

Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido Provisório U.S. 60/712.865 depositado no dia 31 de agosto de 2005, Pedido Provisório U.S. 60/736.962 depositado no dia 14 de novembro de 2005, e o Pedido Provisório U.S. 60/736.931 depositado no dia 14 de novembro de 2005, todos os quais estão aqui a seguir incorporados por referência em sua totalidade.

Campo Técnico

Este pedido é relativo às composições que compreendem agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis associados às proteínas para uso parenteral ou outros usos, compreendendo adicionalmente um agente antimicrobiano.

Antecedentes

Muitos fármacos para uso parenteral, especialmente aqueles administrados intravenosamente, causam efeitos colaterais indesejáveis. Esses fármacos são freqüentemente insolúveis na água, e são por isso formulados com agentes solubilizantes, tensoativos, solventes e/ou emulsificadores que podem ser irritantes, alergênicos ou tóxicos quando administrados para os pacientes {veja, por exemplo, Briggs et al., Anesthesia 37:1099 (1982), e Waugh et al., Am. J. Hosp. Pharmacists, 48:1520 (1991)}. Por exemplo, o fármaco quimioterápico paclitaxel é ativo contra carcinomas do ovário, mama, pulmão, esôfago e cabeça e pescoço. O Paclitaxel, entretanto, tem mostrado induzir toxicidades associadas com a administração, como também toxicidade cumulativa e aguda significativa, tais como mielossupressão, febre neutropênica, reação anafilática, e neuropatia periférica. O Paclitaxel é muito pouco hidrossolúvel, e como resultado, não pode ser praticamente formulado com água para administração IV. Tradicionalmente, o paclitaxel é formulado para administração IV em uma solução com óleo de rícino polioxietilado (Cremophor) como o solvente primário e altas concentrações

de etanol como co-solvente. O Cremophor está associado a efeitos colaterais que podem ser graves, incluindo anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade que exigem pré-tratamento com corticosteróides, anti-histaminas, e bloqueadores de H_2 (veja, por exemplo, Gelderblom et al., Eur.

- 5 J. of Cancer, 37:1590-1598, (2001)). Similarmente, o docetaxel é usado no tratamento de câncer de mama resistente à antraciclina, mas também tem mostrado induzir efeitos colaterais de hipersensibilidade e retenção de fluido que podem ser graves.

Para contornar os problemas associados aos efeitos colaterais
10 relacionados à administração de formulações de fármacos, formulações alternativas têm sido desenvolvidas. Por exemplo, Abraxane® é uma formulação de paclitaxel de proteína estabilizada, livre de Cremophor que foi desenvolvida para resolver ou minimizar os efeitos colaterais causados pela formulação de Cremophor EL/etanol. Formulações contendo proteínas similares
15 têm sido também desenvolvidas para outros taxanos tais como docetaxel e ortataxel, como também outros fármacos.

Devido à proteína servir como um bom substrato para o crescimento microbiano, o maior desafio encontrado quando do uso dessas formulações contendo proteína é a contaminação microbiana em potencial. Por
20 exemplo, a fim de minimizar o risco de contaminação microbiana, a atual formulação intravenosa de Abraxane® é armazenada em forma liofilizada, e deve ser injetada imediatamente (por exemplo, dentro de horas) após ser reconstituída em um meio aquoso. Um crescimento bacteriano pode resultar da contaminação inadvertida de uma única dosagem. A contaminação bacteriana é ainda mais de um problema quando retiradas de dosagens múltiplas
25 dos recipientes são necessárias.

Agentes antibacterianos tais como EDTA, pentetato, ou agentes contendo sulfitos são geralmente conhecidos e usados em composições farmacêuticas. Veja, por exemplo, as Patentes U.S. Nºs 5.714.520,
30 5.731.355, 5.731.356, 6.028.108, 6.100.302, 6.147.122, 6.177.477, 6.399.087, e 6.469.069, Pedido de Patente Internacional Nº WO 99/39696, e Publicação da Patente U.S. Nº 20050004002. Muitos agentes antibacteria-

nos, entretanto, são consideravelmente tóxicos. Por exemplo, a adição de sulfitos para as formulações de fármacos apresenta efeitos adversos potenciais para a população pediátrica e para aqueles na população em geral que são alérgicos ao enxofre. Veja, por exemplo, Baker et al, *Anesthesiology*, 103(4): 1-17 (2005); Mirejovsky, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 58:1047 (2001). As toxicidades desses agentes antibacterianos tornam-se um problema significativo na formulação de composições de fármacos farmacêuticos contendo proteína, que freqüentemente exigem mais agentes antimicrobianos que as formulações que não contêm proteína, a fim de neutralizar o crescimento microbiano significativo naquele lugar.

Além do mais, muitos agentes antimicrobianos são conhecidos por interagir com proteínas e causar problemas de estabilidade tais como agregação. Veja, por exemplo, Lam et al., *Pharm. Res.* 14:725-729 (1997). O efeito de agentes antimicrobianos sobre a estabilidade da proteína levanta uma questão difícil na formulação de composições contendo proteína de agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis, uma vez que uma configuração apropriada de proteínas é geralmente requerida para estabilizar agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis na composição.

Existe portanto uma necessidade de desenvolver formulações contendo proteína de agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis que contêm agentes antimicrobianos que fornecem a eficácia antimicrobiana desejada, mas não afetam significativamente a estabilidade da proteína e/ou não causam efeitos toxicológicos inaceitáveis mediante administração. Existe também a necessidade de desenvolver uma formulação contendo proteína de agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis que podem ser mais prontamente reconstituídos.

As descrições de todas as publicações, patentes, pedidos de patente e pedidos de patente publicados referidos aqui a seguir são incorporadas aqui a seguir por referência em sua totalidade.

30 Breve Sumário da Invenção

A invenção provê composições (tais como composições farmacêuticas) compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma

proteína veículo (tal como albumina, por exemplo, albumina de soro humano (HSA)), e um agente antimicrobiano, em que crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, o crescimento microbiano significativo nas composições é inibido por um dado período de tempo, tal como pelo menos cerca de 4 horas (incluindo por exemplo pelo menos cerca de qualquer uma de 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, ou 120 horas). Em algumas modalidades, as composições são menos suscetíveis à contaminação microbiana quando comparadas às composições não contendo um agente antimicrobiano. Em algumas modalidades, as composições da invenção compreendem um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo (tal como albumina, por exemplo HSA), e um agente antimicrobiano, em que o agente antimicrobiano é em uma quantidade eficaz para inibir o crescimento microbiano significativo na(s) composição(ões).

Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é um agente antineoplástico ou um agente quimioterápico. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é qualquer um de (em algumas modalidades selecionadas a partir do grupo que consiste em) paclitaxel, docetaxel, ortataxel ou outros taxanos, geldanamicina, 17-alil amino geldanamicina, tiocolquicina e seus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, e combretastatina. Por exemplo, em algumas modalidades, é fornecida uma composição que compreende um taxano ou um derivado do mesmo (tal como paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel), uma proteína veículo (tal como albumina, por exemplo HSA), e um agente antimicrobiano, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, é provida uma composição compreendendo um taxano ou um derivado do mesmo (tal como paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel), uma proteína veículo (tal como albumina, por exemplo HSA), e um agente antimicrobiano, em que o agente antimicrobiano está em uma quantidade eficaz para inibir um crescimento microbiano significativo na composição. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é um taxano amorfo e/ou não cristalino (tal como paclitaxel). Em algumas modali-

dades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel usado para fazer a composição é em uma forma anidrosa (tal como docetaxel anidroso). Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano não é deferoxamina (isto é, é outro diferente de deferoxamina).

- 5 Em algumas modalidades, é provida uma composição compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo (tal como albumina, por exemplo HSA), e um agente antimicrobiano, em que o agente antimicrobiano é um agente quelante, e em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, é
- 10 provida uma composição compreendendo um taxano ou um derivado do mesmo (tal como paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel), uma proteína veículo (tal como albumina, por exemplo, HSA), e um agente antimicrobiano, em que o agente antimicrobiano é um agente quelante, e em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, o
- 15 agente antimicrobiano é um agente quelante polidentato. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano compreende um ou mais grupos de ácido carboxílico. Em algumas modalidades, o agente quelante não é deferoxamina (isto é, é outro diferente de deferoxamina). Em algumas modalidades, o agente quelante é qualquer um de (e em algumas modalidades selecionando a
- 20 partir do grupo que consiste em) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados dos mesmos, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente quelante compreende citrato e EDTA.

- Em algumas modalidades, é provida uma composição compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo
- 25 (tal como albumina, por exemplo HSA), e um agente antimicrobiano, em que o agente antimicrobiano é um agente não-quelante, e em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, é provida uma composição que compreende um taxano ou um derivado do mesmo (tal como paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel), uma proteína veículo
- 30 (tal como albumina, por exemplo, HSA), e um agente antimicrobiano, em que o agente antimicrobiano é um agente não-quelante, e em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades,

o agente antimicrobiano não-quelante funciona como um pró-oxidante. Em algumas modalidades, agente antimicrobiano não-quelante funciona como um antioxidante. Em algumas modalidades, o agente não-quelante é qualquer um de (e em algumas modalidades selecionadas a partir do grupo que
5 consiste em) sulfitos, ácido benzóico, álcool de benzila, clorobutanol, parabeno, e derivados dos mesmos.

Em algumas modalidades, a composição compreende um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma albumina, e um agente antimicrobiano, em que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é de cerca de 0,01 : 1 a cerca de 100:1,
10 e em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, a composição compreende um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma albumina, e um agente antimicrobiano, em que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo
15 qualquer um de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1), e em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, a composição compreende um taxano ou um derivado do mesmo (tal como paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel), uma albumina, e um agente antimicrobiano, em que a relação de peso da albumina para o taxano ou derivado do mesmo na composição é cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo qualquer um de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1), e em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel (tal como taxano ou derivado do mesmo) é revestido com albumina. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente quelante, tal como
20 qualquer um de (e em algumas modalidades selecionado do grupo que consiste em) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades,
25
30

o agente quelante não é deferoxamina (isto é, é outro diferente de deferoxamina). Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente não-quelante, tal como qualquer um de (e em algumas modalidades selecionado a partir do grupo que consiste em) sulfitos, ácido benzóico, álcool de benzila, clorobutanol, paraben, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, a composição ainda compreende um açúcar (tal como o açúcar descrito aqui a seguir).

Em algumas modalidades, a composição compreende um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel associado à proteína e um agente antimicrobiano, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, a composição compreende um taxano associado à proteína ou um derivado do mesmo (tal como um paclitaxel associado à proteína, docetaxel associado à, ou ortataxel associado à proteína) e um agente antimicrobiano, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente quelante, tal como qualquer um de (em algumas modalidades, selecionado do grupo que consiste em) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente quelante não é deferoxamina (isto é, outro diferente de deferoxamina). Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente não-quelante, tal como qualquer um de (e em algumas modalidades, selecionado a partir do grupo que consiste em) sulfitos, ácido benzóico, álcool de benzila, clorobutanol, parabeno, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos.

Em algumas modalidades, a proteína/agente farmacêutico é em forma particulada, que em várias modalidades pode ser de diâmetros médios como descrito aqui a seguir.

Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consiste em ou consistindo essencialmente em) um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e uma proteína veículo; e (2) um agente antimicrobiano, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em

algumas modalidades, o agente pouco hidrossolúvel é revestido com a proteína veículo. Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consiste em ou consistindo essencialmente em) (1) taxano ou um derivado do mesmo (tal como paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel) e proteína veículo; e (2) um agente antimicrobiano, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, o taxano ou um derivado do mesmo é revestido com a proteína veículo. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente quelante, tal como qualquer um de (e em algumas modalidades selecionado a partir do grupo que consiste em) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente quelante não é deferoxamina (isto é, outro diferente de deferoxamina). Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente não-quelante, tal como qualquer um de (e em algumas modalidades selecionado a partir do grupo consiste em) sulfitos ou seus derivados, ácido benzóico, álcool de benzila, clorobutanol, parabeno, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos.

Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistindo em ou consistindo essencialmente em) um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e albumina; e (2) um agente antimicrobiano, em que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, e em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistindo em ou consistindo essencialmente em) um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e albumina; e (2) um agente antimicrobiano, em que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo qualquer um de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1), e em que o

crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, a composição compreende (tal como consiste em ou consiste essencialmente em) (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo taxano ou um derivado do mesmo (tal como paclitaxel, docetaxel, ou ortotaxel) e albumina; e (2) um agente antimicrobiano, em que a relação de peso da albumina para o taxano ou um derivado do mesmo na composição é de cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo qualquer um de cerca de 1 : 1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1), e em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel (tal como taxano ou derivado do mesmo) é revestido com albumina. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente quelante, tal como qualquer um de (e em algumas modalidades selecionado a partir do grupo que consiste em) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente quelante não é deferoxamina (isto é, é outro diferente de deferoxamina). Em algumas modalidades, o agente quelante não é citrato (isto é, é outro em vez de citrato). Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente não-quelante, tal como qualquer um de (e em algumas modalidades selecionado do grupo que consiste em) sulfitos, ácido benzóico, álcool de benzila, clorobutanol, parabeno, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, a composição adicionalmente compreende um açúcar (tal como o açúcar descrito aqui a seguir).

Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é docetaxel ou um derivado do mesmo.

Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consiste em ou consistindo essencialmente em) paclitaxel e albumina; e (2) um agente antimicrobiano, em que a relação de peso da albumina para o paclitaxel (peso/peso) é cerca de 0.01:1 a cerca de 100:1, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas moda-

lidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consiste em ou consistindo essencialmente em) paclitaxel e albumina; e (2) um agente antimicrobiano, em que a relação de peso da albumina para paclitaxel (peso/peso) é de cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo qualquer um de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1), em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, a relação de peso da albumina para o paclitaxel é cerca de qualquer um de 18:1 ou menos, 15:1 ou menos, 14:1 ou menos, 13:1 ou menos, 12:1 ou menos, 11 :1 ou menos, 10:1 ou menos, 9:1 ou menos, 8:1 ou menos, 7:1 ou menos, 6:1 ou menos, 5:1 ou menos, 4:1 ou menos, e 3:1 ou menos. Em algumas modalidades, o paclitaxel é revestido com albumina. Em algumas modalidades, a composição é substancialmente isenta (tal como isenta) de Cremophor. Em algumas modalidades, a composição compreende uma suspensão aquosa de partículas estável (tal como nanopartículas) compreendendo paclitaxel e albumina (tal como partículas de paclitaxel revestidas com albumina), em que a composição adicionalmente compreende um agente antimicrobiano, em que a relação de peso da albumina e o paclitaxel na composição é de cerca de 9:1 ou menos, e em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, a composição compreende uma composição enxuta (tal como liofilizada) que pode ser reconstituída (ou resuspensa ou re-hidratada) para formar uma suspensão aquosa de partículas geralmente estável (tal como nanopartículas) compreendendo paclitaxel e albumina (tal como paclitaxel revestido com albumina), em que a composição adicionalmente compreende um agente antimicrobiano, em que a relação de peso de albumina e o paclitaxel na composição é cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo qualquer um de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1), e em que crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um

agente quelante, tal como qualquer um de (e em algumas modalidades selecionado a partir do grupo que consiste em) edetato, citrato pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente quelante não é deferoxamina (isto é, é outro em vez de deferoxamine). Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente não-quelante, tal como qualquer um de (e em algumas modalidades selecionado a partir do grupo que consiste em) sulfitos ou seus derivados, ácido benzóico, álcool de benzila, clorobutanol, paraben, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, a composição adicionalmente compreende um açúcar (tal como o açúcar descrito aqui a seguir).

Em algumas modalidades, as partículas (tais como nanopartículas) descritas aqui a seguir têm um diâmetro mediano ou médio de não mais do que cerca de qualquer um de 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, e 100 nm. Em algumas modalidades, o diâmetro mediano ou médio das partículas é não mais do que cerca de 200 nm. Em algumas modalidades, o diâmetro mediano ou médio das partículas está entre cerca de 20 nm a cerca de 400 nm. Em algumas modalidades, o diâmetro mediano ou médio das partículas está entre cerca de 40 nm a cerca de 200 nm. Em algumas modalidades, as partículas são estéreis-filtráveis.

Em algumas modalidades, a composição compreende um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel (tal como um taxano ou um derivado do mesmo), uma proteína veículo (tal como albumina), e um agente antimicrobiano em uma quantidade que é eficaz para inibir o crescimento microbiano significativo na composição. Em algumas modalidades, a composição compreende um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel (tal como um taxano ou um derivado do mesmo), uma proteína veículo (tal como albumina) em uma quantidade que é eficaz para estabilizar o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel em um meio aquoso, e um agente antimicrobiano em uma quantidade que é eficaz para inibir o crescimento microbiano significativo na composição. Em algumas modalidades, a composição compreende um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel (tal como taxano ou um derivado do

mesmo), uma proteína veículo (tal como albumina) em uma quantidade que é eficaz para reduzir um ou mais efeitos colaterais da administração do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel em um ser humano, e um agente antimicrobiano em uma quantidade que é eficaz para inibir o crescimento microbiano significativo na composição. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente quelante, tal como qualquer um de (e em algumas modalidades selecionado a partir do grupo que consiste em) edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente não-quelante, tal como qualquer um de (e em algumas modalidades é selecionado a partir do grupo que consiste em) sulfitos, ácido benzóico, álcool de benzila, clorobutanol, parabeno, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos. As quantidades específicas dos agentes antimicrobianos são adicionalmente descritas aqui a seguir abaixo.

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

Em algumas modalidades, a composição é uma composição enxuta (tal como liofilizada) que pode ser reconstituída, ressuspensa, ou rehidratada para formar geralmente uma suspensão aquosa estável do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel. Em algumas modalidades, a composição é um líquido (tal como aquoso) obtido reconstituindo ou ressuspensando uma composição enxuta. Em algumas modalidades, a composição é uma composição líquida intermediária (tal como aquosa) que pode ser enxuta (tal

como liofilizada).

Em algumas modalidades, a composição é apropriada para administração parenteral (tal como intravenosa). Em algumas modalidades, a composição é apropriada para administração de doses múltiplas. Em algumas modalidades, a composição é estéril filtrável. Em algumas modalidades, a composição não causa efeitos colaterais significativos em um indivíduo (tal como um ser humano) quando administrada para o indivíduo. Em algumas modalidades, as composições descritas aqui a seguir são substancialmente isentas (tal como isentas) de tensoativos. Em algumas modalidades, as composições descritas aqui a seguir são substancialmente isentas (tal como isentas de) Cremophor. O agente antimicrobiano que contém as composições descritas aqui a seguir podem adicionalmente compreender um açúcar ou outros auxiliares de liofilização ou reconstituição.

Em algumas modalidades, a quantidade do agente antimicrobiano na composição é abaixo do nível que induz um efeito toxicológico (isto é, acima de um nível clinicamente aceitável de toxicidade) ou está em um nível em que um efeito colateral potencial pode ser controlado ou tolerado, quando a composição é administrada para o indivíduo. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano está presente em uma quantidade que não afeta adversamente a estabilidade ou as características da proteína veículo na composição.

Em outro aspecto, são providas composições (tais como composições liofilizadas ou composições líquidas intermediárias que podem ser liofilizadas) compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo (tal como albumina), e um açúcar. Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistem em ou consistindo essencialmente em) agente farmacêutico pouco hidrossolúvel (tal como taxano ou derivados dos mesmos e) uma albumina; e (2) um açúcar, em que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1. Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas)

compreendendo (em várias modalidades consiste em ou consistindo essencialmente em) agente farmacêutico pouco hidrossolúvel (tal como taxano ou derivados dos mesmos e) e uma albumina; e (2) um açúcar, em que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é de cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo qualquer um de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1). Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é revestido com albumina. Em algumas modalidades, a composição é uma composição enxuta (tal como liofilizada) em que a composição liofilizada pode ser reconstituída (ou ressuspensa ou re-hidratada) para formar geralmente uma suspensão aquosa estável do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, e em que o tempo de reconstituição da composição em uma solução aquosa é menor do que para a composição ausente de açúcar. Em algumas modalidades, a concentração de açúcar na composição ou uma suspensão reconstituída resultante da composição é maior do que cerca de 50 mg/ml. Em algumas modalidades, a composição adicionalmente compreende um agente antimicrobiano, tal como os agentes antimicrobianos descritos aqui a seguir. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é docetaxel ou um derivado do mesmo.

Em algumas modalidades, a invenção provê uma composição compreendendo paclitaxel, uma albumina, e um açúcar, em que a relação de peso da albumina para o paclitaxel é de cerca de 9:1 ou menos, e em que o açúcar na composição ou uma suspensão reconstituída resultante da composição é maior do que cerca de 50 mg/ml. Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades consistem em ou consistindo essencialmente em) paclitaxel e albumina; e (2) um açúcar, em que a relação de peso da albumina e o paclitaxel na composição é cerca de 18:1 ou menos (incluindo por exemplo qualquer um de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1), e em que o açúcar na composi-

ção ou em uma suspensão reconstituída resultante da composição é maior do que cerca de 50 mg/ml.

Em algumas modalidades, o açúcar está em uma quantidade que é eficaz para aumentar a estabilidade do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição quando comparada a uma composição sem o açúcar. Em algumas modalidades, o açúcar está em uma quantidade que é eficaz para melhorar a filtrabilidade da composição quando comparada a uma composição sem o açúcar. Em algumas modalidades, o açúcar está em uma quantidade que é eficaz para reduzir a formação de espuma durante a reconstituição da composição liofilizada quando comparada a uma composição sem o açúcar.

São também providas formas de dosagem unitária das composições descritas aqui a seguir, artigos de fabricação compreendendo composições inventivas ou formas de dosagem unitária em embalagem apropriada (tais como frascos ou vidros (incluindo frascos ou vidros lacrados e frascos ou vidros lacrados estéreis)), e estojos compreendendo as composições. A invenção também provê métodos de fabricação e uso dessas composições como descrito aqui a seguir.

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

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção em um aspecto provê composições, incluindo composições farmacêuticas, compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo, e um agente antimicrobiano. A proteína veículo na composição geralmente torna o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel mais prontamente capaz de formar uma suspensão em um meio aquoso e/ou ajuda a manter a suspensão quando comparada às composições não compreendendo a proteína veículo. A proteína veículo está geralmente, mas não necessariamente, presente em uma quantidade que é suficiente para estabilizar o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel em uma suspensão aquosa e/ou em uma quantidade que é eficaz para reduzir

um ou mais efeitos colaterais de administração do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel em um indivíduo (tal como um ser humano). O agente antimicrobiano está geralmente presente em uma quantidade que é eficaz para inibir (tal como atrasar, reduzir, diminuir e/ou prevenir) o crescimento microbiano significativo na composição. Preferivelmente, a quantidade do agente antimicrobiano na composição é abaixo do nível que induz um efeito toxicológico ou em um nível em que um efeito colateral potencial pode ser controlado ou tolerado.

Em outro aspecto, são fornecidas composições (tais como composições liofilizadas ou uma composição líquida intermediária que pode ser liofilizada) compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo (tal como albumina), e um açúcar.

A referência geral à "composição" ou "composições" inclui e é aplicável às composições da invenção. A invenção também provê composições farmacêuticas compreendendo os componentes descritos aqui a seguir.

A referência ao paclitaxel aqui a seguir aplica-se ao paclitaxel ou seus derivados e, de acordo com a invenção, considera e inclui ambas as modalidades. A referência ao "paclitaxel" é para simplificar a descrição e é exemplar. Os derivados ou análogos do paclitaxel incluem, mas não são limitados a, compostos que são estruturalmente similares ao paclitaxel ou estão na mesma classe química geral como paclitaxel, por exemplo, docetaxéis. Em algumas modalidades, o derivado ou análogo do paclitaxel retém propriedades biológicas, farmacológicas, químicas e/ou físicas similares (incluindo, por exemplo, a funcionalidade) do paclitaxel. Exemplos de derivados ou análogos do paclitaxel incluem docetaxel e ortataxel. Este mesmo princípio de descrição aplica-se a outros agentes fornecidos aqui a seguir tal como incluindo, por exemplo, agentes antimicrobianos e agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis (tal como taxano (incluindo docetaxel, ortataxel, ou outros taxanos), geldanamicina, 17- alil amino geldanamicina, tiocolchicina e seus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, e combretastatina).

Fica entendido que aspecto e modalidades da invenção, descri-

tos aqui a seguir incluem "consistindo" e/ou "consistindo essencialmente em" aspectos e modalidades.

Agentes Antimicrobianos

O termo "agente antimicrobiano" usado aqui a seguir refere-se a um agente que é capaz de inibir (tal como atrasar, reduzir, diminuir e/ou prevenir) o crescimento de um ou mais microorganismos. O crescimento microbiano significativo pode ser medido ou indicado por diversas maneiras conhecidas na técnica, tais como um ou mais dos a seguir: (1) crescimento microbiano em uma composição que é suficiente para causar um ou mais efeitos adversos para um indivíduo quando a composição é administrada para o indivíduo; (2) mais do que cerca de 10- dobras de aumento em crescimento microbiano durante um certo período de tempo (por exemplo, durante um período de 24 horas) mediante contaminação extrínseca (tal como exposição a unidades formadoras de colônias 10^{-10} a uma temperatura na faixa de 20 a 25°C). Outros indícios de crescimento microbiano significativo são descritos aqui a seguir.

O agente antimicrobiano descrito aqui a seguir pode ser eficaz contra o crescimento de uma ou mais bactérias (incluindo ambas gram-positiva e gram-negativa), fungos, ou mofos. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é eficaz contra o crescimento de qualquer um ou mais cocci gram-positivos (tal como *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*), bastões fermentativos gram-negativos (tais como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia Coli*, *Proteus species*, e *Enterobacter gergoviae*), bastões não-fermentativos gram-negativos (tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluoresceins*, *Pseudomonas putida*, *Flavobacterium*, e *Acinetobacter species*), e bactérias formadoras de esporos (tal como *Bacillus subtilis*). Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é eficaz contra o crescimento de qualquer um ou mais de leveduras (tais como *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*) e mofos (tais como *Aspergillus niger*, e *Penicillium notatum*).

Outras bactérias cujo crescimento pode ser inibido incluem, por

exemplo, *B. cereus*, *B. cohaerens*, *B. megatherium*, *B. plicatus*, *B. ubicuitarius*, *Corynebacterium nicotinovorans*, *Enterobacter aerogenes*, *Lactobacillus arabinosus*, *L. aseii*, *Ps. Effuse* e *Ps. Ovalis*. Outros fungos cujo crescimento pode ser incluído, por exemplo, *Candida krusei*, *C. pseudotropicalis*, *Hansenula anomala*, *Pichia membranaefaciens*, *S. anamensis*, *S. cerevisiae*, *S. ellipsoideus*, *S. spec*, *Torula lipolytica*, *Willia anomala* e *Z. nussbaumii*. Outros mofo cujo crescimento pode ser inibido incluem, por exemplo, *Trichoderma lignorum*, *Fusarium spec*, *Gliocladium roseum*, *Mucor spec* e *Penicillium glaucum*.

10 A eficácia dos agentes antimicrobianos contra vários microorganismos pode ser medida pelos métodos conhecidos na técnica, tais como os testes de eficácia preventiva USP/EP ou modificações dos mesmos. Veja Sutton and Porter, PDA J Pharm. Sci. Tech., 2002; 56:6, 300-311. Veja, também, a Publicação da Patente U.S. Nº 2004/0009168. Por exemplo, a

15 capacidade de inibição de crescimento dos agentes antimicrobianos na composição final pode ser avaliada usando técnicas de filtração de membrana e culturas de caldo. Aproximadamente 50-200 unidades formadoras de colônias (CFU) por mL de quatro organismos padrão recomendados pela Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) para testes de eficácia preventiva

20 podem ser inoculadas em cada formulação. Esses quatro organismos são identificados como: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), e *Candida albicans* (ATCC 10231). Em adição a esses organismos, *S. epidermidis* (ATCC 12228) e *S. aureus* (coagulase negativa, ATCC 27734) podem também ser

25 testados. Após a inoculação dos organismos de teste, formulações de teste podem ser incubadas a 30-35°C. A contagem viável para o organismo de teste em pontos de tempo escolhidos (tal como imediatamente em seguida à inoculação e depois de 24 horas de incubação a 30-35°C) pode ser determinada.

30 Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano está em uma quantidade que é eficaz para inibir o crescimento microbiano significativo por pelo menos cerca de qualquer uma de 4, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 84,

96, ou 108, ou 120 horas.

O agente antimicrobiano é considerado eficaz se, por exemplo, o agente antimicrobiano for capaz de retardar o crescimento de microrganismos na composição para não mais do que cerca de 1 log de aumento (10 vezes) em cerca de 24 horas após contaminação extrínseca. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é eficaz se ele causar pelo menos cerca de 1,0 log de redução a partir da contagem inicial dentro de cerca de 7 dias, cerca de 3,0 log de redução dentro de cerca de 14 dias, e/ou nenhum aumento em torno do dia 28 nas amostras bacterianas. Em algumas modalidades, o antimicrobiano é eficaz se ele causar pelo menos cerca de 2,0 log de redução a partir da contagem inicial em cerca de 6 horas, cerca de 3,0 log de redução com cerca de 24 horas, e/ou nenhuma recuperação em torno do dia 28 nas amostras bacterianas. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é eficaz se ele causar cerca de 2,0 log de redução a partir da contagem inicial em torno do dia 7 e/ou nenhum aumento em torno do dia 28 nas amostras de leveduras e fungos filamentosos. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é eficaz se ele causar pelo menos cerca de 1,0 log de redução a partir da contagem inicial dentro de cerca de 24 horas, cerca de 3,0 log de redução em torno do dia 7, e nenhum aumento em torno do dia 28 nas amostras bacterianas. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é eficaz se ele causar cerca de 1,0 log de redução a partir da contagem inicial em torno do dia 14 e nenhum aumento em torno do 28 nas amostras de leveduras e fungos filamentosos.

Em algumas modalidades, a quantidade do agente antimicrobiano na composição está abaixo do nível que induz um efeito toxicológico (isto é, acima de um nível de toxicidade clinicamente aceitável) ou em um nível em que um efeito colateral potencial pode ser controlado ou tolerado quando a composição é administrada a um indivíduo. Os métodos de determinação da toxicidade ou dos efeitos colaterais de agentes administrados a um indivíduo são geralmente conhecidos na técnica e dependem do agente antimicrobiano particular na composição. Por exemplo, muitos agentes antimicrobianos quelantes do cálcio (tal como o EDTA) podem causar problemas car-

díacos (como arritmia cardíaca) quando administrados em altos níveis a um indivíduo. As indicações de arritmia cardíaca podem ser portanto monitoradas para avaliar o efeito tóxico do agente quelante de cálcio. Outras indicações, tais como anemia (para quelantes de íons), perda de peso e mortalidade, também podem ser avaliadas em modelos animais para determinar a quantidade ideal do agente antimicrobiano.

Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano está presente em uma quantidade que não afeta adversamente a estabilidade ou as características da proteína veículo na composição. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano (tal como EDTA e agentes antimicrobianos não quelantes que são antioxidantes) está presente em uma quantidade que é eficaz para inibir a oxidação na composição. A quantidade específica dos agentes antimicrobianos na composição irá variar, dependendo do agente ou agentes antimicrobianos particulares na composição, e são descritos de modo mais detalhado abaixo.

Agentes quelantes

Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente quelante. Os agentes quelantes funcionam como agentes antimicrobianos primariamente através da remoção de íons de metais essenciais (tais como cálcio, zinco, magnésio, etc.) tornando-os não disponíveis para os processos metabólicos essenciais. Esses agentes quelantes são específicos de determinado íon de metal (tais como cálcio, zinco, magnésio, etc.) ou exibem um amplo espectro de especificidade para íons de metais. Em algumas modalidades, o agente quelante é um polidentado. Em algumas modalidades, o agente quelante compreende um ou mais grupos de ácido carboxílico. Em algumas modalidades, o agente quelante não é a desferroxamina. Os agentes quelantes apropriados incluem, mas não estão limitados a, edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados dos mesmos, e misturas dos mesmos.

Um agente antimicrobiano considerado a seguir é um edetato, isto é, ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) e derivados do mesmo. Os derivados apropriados para uso na presente invenção incluem o edetato dis-

sódico, o edetato trissódico, o edetato tetrassódico e o edetato dissódico de cálcio. A natureza do edetato não é crítica, contanto que preencha a função de inibir o crescimento significativo de microorganismos durante um período extenso de tempo (tal como durante pelo menos cerca de 24 horas). Em algumas modalidades, o edetato está presente na composição em uma concentração de cerca de 0,001 mg/ml a cerca de 1 mg/ml, incluindo por exemplo qualquer um de 0,01 mg/ml a cerca de 1 mg/ml, cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 0,5 mg/ml, cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 0,3 mg/ml, cerca de 0,02 mg/ml a cerca de 0,2 mg/ml, cerca de 0,03 mg/ml a cerca de 0,1 mg/ml, e cerca de 0,05 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração de edetato é menos do que cerca de 1 mg/ml, como menos do que cerca de qualquer um de 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, ou 0,001 mg/ml. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o edetato e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é de cerca de 0,002:1 a cerca de 0,2:1, incluindo por exemplo cerca de 0,002:1 a cerca de 0,1:1, cerca de 0,002:1 a cerca de 0,06:1, cerca de 0,004:1 a cerca de 0,04:1, cerca de 0,006:1 a cerca de 0,02:1, e cerca de 0,01 : 1. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o edetato e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é menos do que cerca de qualquer um de 0,2:1, 1,5:1, 0,1:1, 0,05:1, 0,01:1, e 0,005:1.

Outro agente antimicrobiano considerado a seguir é um citrato, tais como o citrato de sódio e o ácido cítrico. As concentrações apropriadas de citrato incluem, por exemplo, cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 200 mg/ml, cerca de 0,2 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, cerca de 0,3 mg/ml a cerca de 50 mg/ml, cerca de 0,5 mg/ml a cerca de 10 mg/ml, e cerca de 1 mg/ml a cerca de 5 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração de citrato é menos do que cerca de 200 mg/ml, tal como menos do que cerca de qualquer um de 100, 50, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, ou 0,2 mg/ml. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o citrato e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é de cerca de 0,02:1 a cerca de 40:1, incluindo, por exemplo, cerca de 0,04:1 a cerca de 20:1, cerca de

0,06:1 a cerca de 10:1, cerca de 0,1:1 a cerca de 2:1, cerca de 0,2:1 a cerca de 1 mg/ml. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o citrato e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é menos do que cerca de qualquer um de 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0,5:1, e 0,1:1. Em outras modalidades, o agente antimicrobiano não é o citrato (isto é, diferente do citrato).

O agente antimicrobiano também pode ser um pentetato (incluindo o pentetato trissódico de cálcio). Em algumas modalidades, a quantidade de pentetato é menos do que cerca de 3 mg/ml (incluindo, por exemplo, menos do que cerca de qualquer um de 2, 1,5, 1, 0,5, 0,3, 0,1, 0,09, 0,08, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, e 0,05 mg/ml). Por exemplo, o pentetato pode estar presente na faixa de qualquer um de cerca de 0,005 a cerca de 3 mg/ml, cerca de 0,005 a cerca de 0,1 mg/ml, ou cerca de 0,005 a cerca de 0,05 mg/ml. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o pentetato e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é de cerca de 0,001 : 1 a cerca de 0,6:1, incluindo, por exemplo, cerca de 0,001 : 1 a cerca de 0,2:1, e cerca de 0,01 : 1 a cerca de 0,1:1. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o pentetato e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é menos do que cerca de qualquer um de 0,6:1, 0,3:1, 0,1:1, 0,05:1, e 0,01:1.

Outro agente antimicrobiano considerado a seguir é a trometamina. A trometamina, como é usada aqui a seguir, refere-se ao 2-amino-2-hidroximetil- 1,3 -propanodiol, também conhecido como TRIS. Em algumas modalidades, a trometamina está presente nas composições em quantidades de não mais do que cerca de 2,5 mg/ml (incluindo, por exemplo, menos do que cerca de qualquer um de 2,5, 2, 1,5, ou 1 mg/ml). Por exemplo, a trometamina está presente na faixa de qualquer um de cerca de 1,5 a cerca de 2,5 mg/ml, como cerca de 2 mg/ml. Outra quantidade exemplar de trometamina é de cerca de 2,4 mg/ml. Em algumas modalidades, a relação de peso entre a trometamina e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é de cerca de 0,1 : 1 a cerca de 0,5:1, incluindo, por exemplo, cerca de 0,2:1 a cerca de 0,5:1, e cerca de 0,2:1 a cerca de 0,4:1. Em algumas modalidades, a relação de peso entre a trometamina e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é de menos de cerca de qualquer um de 0,5:1,

0,4:1, 0,3:1, 0,2:1, e 0,1:1.

Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano quelante é um sorbato (como o sorbato de potássio). Em algumas modalidades, o sorbato está presente na composição em quantidades de não mais do que cerca de 2,5 mg/ml (incluindo, por exemplo, menos de cerca de qualquer um de 2,5, 2, 1,5, ou 1 mg/ml). Por exemplo, o sorbato pode estar presente na quantidade de cerca de 0,5 mg/ml. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o sorbato e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é de menos de cerca de qualquer um de 0,5:1, 0,4:1, 0,2:1, ou 0,1:1.

Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano quelante é um ascorbato (como o ascorbato de sódio). Em algumas modalidades, o ascorbato está presente na composição em quantidades de não mais do que cerca de 5 mg/ml (incluindo, por exemplo, menos de cerca de qualquer um de 2,5, 2, 1,5, ou 1 mg/ml). Por exemplo, o ascorbato pode estar presente na quantidade de 1 mg/ml. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o sorbato e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é menos do que cerca de qualquer um de 1 : 1, 0,5 : 1, 0,4:1, 0,2:1, ou 0,1:1.

Outros agentes antimicrobianos quelantes apropriados e suas quantidades exemplares incluem, mas não estão limitados a, formaldeído sulfoxilato de sódio (0,1 mg/ml) e monotioglicerol (5 mg/ml).

Agentes não quelantes

Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano não é um agente quelante (isto é, trata-se de um agente antimicrobiano não quelante), que inclui, mas não está limitado a, sulfitos, ácido benzóico, álcool benzílico, clorobutanol e derivados dos mesmos. Esses agentes antimicrobianos não quelantes funcionam através de uma variedade de mecanismos. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano não quelante funciona como um pró-oxidante. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano não quelante funciona como um antioxidante.

Um agente antimicrobiano considerado a seguir é um sulfito. O termo "sulfitos" refere-se a todos os derivados farmacêuticamente aceitáveis do ácido sulfuroso (ácido ortossulfuroso) e do ácido metassulfuroso. Os sulfi-

tos apropriados incluem, mas não estão limitados a, sulfito de sódio, bissulfito de sódio, sulfito de potássio, bissulfito de potássio, metabissulfito de sódio, metabisulfito de potássio, ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o sulfito está presente desde cerca de 0,075 a cerca de 6,6 mg/ml, incluindo, por exemplo, qualquer um de cerca de 0,075 a cerca de 1 mg/ml e cerca de 0,25 mg/ml. Em algumas modalidades, o sulfito está presente em uma quantidade que é menos do que cerca de qualquer um de 5 mg/ml, 3 mg/ml, e 1 mg/ml. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o sulfito e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é de cerca de 0,01:1 a cerca de 1,5:1, incluindo por exemplo 0,02:1 a cerca de 1:1, e cerca de 0,05:1 a cerca de 0,5:1. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o sulfito e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é menos do que cerca de qualquer um de 1,5:1, 1:1, 0,5:1, 0,1:1, e 0,05:1.

Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um ácido benzóico, álcool benzílico, ou derivados dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é selecionado a partir do grupo consistindo em álcool benzílico, cloreto de benzetônio, benzoato de sódio, benzoato de potássio, benzoato de benzila, ou várias combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, a quantidade de álcool benzílico situa-se na faixa de cerca de 0,175 a cerca de 9 mg/ml, incluindo, por exemplo, qualquer um de cerca de 0,7 a cerca de 4,5 mg/ml, cerca de 1,5 mg/ml e cerca de 1 mg/ml. Em algumas modalidades, a quantidade de álcool benzílico é de cerca de 0,7 a cerca de 9 mg/ml, incluindo opcionalmente uma quantidade of EDTA de cerca de 0,05 mg/ml. Em algumas modalidades, a composição compreende um ácido benzóico ou um derivado do mesmo na faixa de cerca de 2 mg/ml a cerca de 50 mg/ml, incluindo, por exemplo, qualquer um de cerca de 1 mg/ml a cerca de 20 mg/ml, cerca de 2 mg/ml a cerca de 10 mg/ml, e cerca de 5 mg/ml. Em algumas modalidades, a composição compreende um benzoato de benzila ou benzoato de sódio na faixa de cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 460 mg/ml, incluindo por exemplo cerca de 0,5 mg/ml a cerca de 200 mg/ml, cerca de 1 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, cerca de 1 mg/ml a cerca de 50 mg/ml, e 1 mg/ml. Em algumas modalidades, a composição com-

preende uma quantidade de cloreto de benzetônio de cerca de 0,1 a cerca de 1 mg/ml. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o ácido benzóico ou o álcool benzílico e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é de cerca de 0,02:1 a cerca de 150:1, incluindo, por exemplo, cerca de 0,1:1 a cerca de 40:1, cerca de 0,2:1 a cerca de 20:1, e cerca de 0,2:1 a cerca de 10:1. Em algumas modalidades, a relação de peso entre o ácido benzóico ou o álcool benzílico e o agente pouco hidrossolúvel na composição é menos do que cerca de qualquer um de 150:1, 100:1, 50:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0,5:1, e 0,1:1.

10 Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um clorobutanol ou derivado do mesmo (como o clorobutanol hemi-hidratado). As quantidades apropriadas de clorobutanol incluem, por exemplo, cerca de 2,5 mg/ml a cerca de 50 mg/ml, cerca de 5 mg/ml a cerca de 20 mg/ml. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um fenol ou um derivado do mesmo. Uma quantidade apropriada de fenol (ou um derivado do mesmo) inclui, por exemplo, cerca de 0,7 a cerca de 25 mg/ml, cerca de 1 mg/ml a cerca de 20 mg/ml. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um cresol (tal como o m-cresol) ou um derivado do mesmo. As quantidades apropriadas de cresol (ou um derivado do mesmo) incluem, por exemplo, qualquer um de cerca de 1,5 mg/ml a cerca de 31 mg/ml e cerca de 5 mg/ml a cerca de 15 mg/ml.

25 Em algumas modalidades, o agente não quelante é o parabeno, que inclui, mas não está limitado a, metil parabeno, butil parabeno, e propil parabeno. Uma quantidade apropriada de parabeno (tal como o metil parabeno) inclui, por exemplo, qualquer um de cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 5 mg/ml, cerca de 0,08 mg/ml a cerca de 3 mg/ml, cerca de 0,1 mg/ml a cerca de 2 mg/ml, cerca de 0,2 mg/ml a cerca de 1,5 mg/ml, e cerca de 1 mg/ml.

30 Outros agentes antimicrobianos apropriados incluem, mas não estão limitados a, nitratos e nitritos (tal como o nitrato de fenil mercúrio), ésteres do ácido p-hidroxibenzóico, ácido propiônico e propionatos, diacetatos de sódio, ácido sórbico e sorbatos, dióxido de enxofre, dietilpirocabonato (DEPC), hipoclorito de sódio, iodeto de sódio, timerosais, e similares.

Em algumas modalidades, as composições descritas a seguir compreendem pelo menos dois (incluindo por exemplo pelo menos qualquer um de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10) agentes antimicrobianos diferentes (tal como, pelo menos, dois dos agentes antimicrobianos descritos a seguir).

- 5 Esses agentes antimicrobianos podem ser do mesmo tipo (por exemplo, sulfito diferente) ou de tipos diferentes (por exemplo, um sulfito e um álcool benzílico). Por exemplo, combinações de metilparabeno e propilparabeno (1-2 mg/ml) demonstram ser particularmente boas contra fungos. Quando múltiplos agentes antimicrobianos estão presentes na composição, a quantidade
- 10 eficaz de cada agente antimicrobiano depende dos efeitos combinados dos agentes antimicrobianos. Por exemplo, se os agentes antimicrobianos atuarem de modo sinérgico, a quantidade eficaz de cada agente antimicrobiano pode ser muito menor do que a necessária quando o antimicrobiano está presente isoladamente em uma composição. Em algumas modalidades, a
- 15 composição compreende tanto citrato quanto EDTA. O citrato e o EDTA demonstram ser particularmente bons contra *E. coli*. Em algumas modalidades, a composição compreende citrato 200 mM e EDTA. Em algumas modalidades, a composição compreende citrato 200 mM e qualquer um de 0,001%, 0,01%, 0,1%, e 0,2% (p/v) de EDTA.

20 Agente farmacêutico pouco hidrossolúvel

- As composições descritas a seguir compreendem agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis. Por exemplo, a hidrossolubilidade do agente pouco hidrossolúvel a cerca de 20-25°C pode ser inferior a cerca de 10 mg/ml, incluindo por exemplo menos de cerca de qualquer um de 5, 2, 1,
- 25 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02, ou 0,1 mg/ml. Os agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis descritos a seguir podem ser, por exemplo, agentes anticâncer ou anti-neoplásicos, agentes anti-microtúbulos, agentes imunossuppressores, anestésicos, hormônios, agentes para uso em distúrbios cardiovasculares, antiarrítmicos, antibióticos, antifúngicos, anti-hipertensivos, antiasmáticos,
 - 30 agentes antiinflamatórios, agentes anti-artríticos, agentes vasoativos, analgésicos/antipiréticos, antidepressivos, antidiabéticos, agentes antifúngicos, antiinflamatórios, agentes ansiolíticos, agentes imunossuppressores, agentes

antienxaquecosos, sedativos, agentes antianginosos, agentes antipsicóticos, agentes antimaníacos, agentes antiartríticos, agentes antigotosos, anticoagulantes, agentes trombolíticos, agentes antifibrinolíticos, agentes hemorreológicos, agentes antiplaquetários, anticonvulsivantes, agentes antiparkinsonianos, anti-histamínicos/antipruriginosos, agentes úteis para a regulação do cálcio, agentes antivirais, antimicrobianos, antiinfeciosos, broncodilatadores, hormônios, agentes hipoglicemiantes, agentes hipolipidêmicos, agentes antiúlcera/anti-refluxo, antinauseantes/antieméticos, e vitaminas lipossolúveis (por exemplo, vitaminas A, D, E, K, e similares).

10 Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é um agente antineoplásico. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é um agente quimioterápico.

Os agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis apropriados incluem, mas não estão limitados a, taxanos (como o paclitaxel, o docetaxel, o ortataxel e outros taxanos), epotilonas, camptotecinas, colchicinas, geldanamidas, amiodaronas, hormônios da tireóide, anfotericina, corticosteróides, propofol, melatonina, ciclosporina, rapamicina (sirolimo) e derivados, tacrolimo, ácidos micofenólicos, ifosfamida, vinorelbina, vancomicina, gencitabina, SU5416, tiotepa, bleomicina, agentes de contraste radiológico diagnósticos, e derivados dos mesmos. Outros agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis que são úteis nas composições inventivas são descritos, por exemplo, nas U.S. Pat. N°s 5,916,596, 6,096,331, 6,749,868, e 6,537,539. Exemplos adicionais de agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis incluem os compostos que são pouco hidrossolúveis e que estão listados no "Therapeutic Category and Biological Activity Index" do The Merck Index (12ª Edição, 1996).

Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é qualquer de (e, em algumas modalidades, selecionado a partir do grupo consistindo em) paclitaxel, docetaxel, ortataxel ou outro taxano ou análogo de taxano, 17-alil amino geldanamicina (17-AAG), geldanamicina 18-derivatizada, camptotecina, propofol, amiodarona, ciclosporina, epotilona, radicicol, combretastatina, rapamicina, anfotericina, liotironina, epotilona,

colchicina, tiocolchicina e seus dímeros, hormônio da tireóide, peptídeo intestinal vasoativo, corticosteróides, melatonina, tacrolimo, ácidos micofenólicos, epotilonas, radicicois, combretastatinas, e análogos ou derivados dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é qualquer um de (e, em algumas modalidades, selecionado a partir do grupo consistindo em) paclitaxel, docetaxel, ortataxel ou outros taxanos, geldanamicina, 17-alil amino geldanamicina, tiocolchicina e seus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, e combretastatina. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é a rapamicina. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é 17-AAG. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é um dímero da tiocolchicina (tal como IDN5404).

Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é um taxano ou derivado do mesmo, que inclui, mas não está limitado a, paclitaxel, docetaxel e IDN5109 (ortataxel), ou um derivado dos mesmos. Em algumas modalidades, a composição compreende um taxano não cristalino e/ou amorfo (como o paclitaxel ou um derivado do mesmo). Em algumas modalidades, a composição é preparada utilizando um taxano anidroso (tal como o docetaxel anidroso ou um derivado do mesmo). Foi constatado que o docetaxel anidroso produz uma formulação mais estável, que pode ser feita com um docetaxel hidratado, tal como o docetaxel tri-hidratado ou hemi-hidratado.

Proteína Veículo

As composições descritas a seguir também compreendem proteínas veículos. O termo "proteínas" refere-se a polipeptídeos ou polímeros de aminoácidos de qualquer comprimento (incluindo comprimento total ou fragmentos), que podem ser lineares ou ramificados, que compreendem aminoácidos modificados e/ou que são interrompidos por não aminoácidos. O termo também abrange um polímero de aminoácidos que foi modificado naturalmente ou por intervenção; por exemplo, formação de ligação de dissulfeto, glicosilação, lipidação, acetilação, fosforilação ou qualquer outra manipulação ou modificação. Neste termo estão também incluídos, por exemplo, poli-

peptídeos contendo um ou mais análogos de um aminoácido (incluindo, por exemplo, aminoácidos não naturais, etc.), bem como outras modificações conhecidas na técnica. As proteínas descritas a seguir podem ser de ocorrência natural, isto é, obtidas ou derivadas de uma fonte natural (como o sangue), ou sintetizadas (como as que são sintetizadas quimicamente ou sintetizadas por técnicas de DNA recombinante).

Exemplos de proteínas veículos apropriadas incluem proteínas normalmente encontradas no sangue ou no plasma, que incluem, mas que não estão limitadas a, albumina, imunoglobulina, incluindo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, alfa-glicoproteína ácida, beta-2-macroglobulina, tireoglobulina, transferrina, fibronectina, fator VII, fator VIII, fator IX, fator X, e similares. Em algumas modalidades, a proteína veículo é uma proteína não sanguínea, como a caseína, a α -lactalbumina, e a β -lactoglobulina. As proteínas veículos podem ser de origem natural ou preparadas sinteticamente. Em algumas modalidades, o veículo farmacologicamente aceitável compreende a albumina, como a HSA. A HSA é uma proteína globular altamente solúvel de M_r 65K e que consiste em 585 aminoácidos. A HSA é a proteína mais abundante no plasma e responde por 70-80 % da pressão coloidosmótica do plasma humano. A sequência de aminoácidos da HSA contém um total de 17 pontes de dissulfeto, um tiol livre (Cys 34), e um único triptofano (Trp 214). O uso intravenoso de uma solução de HSA tem sido indicado para a prevenção e o tratamento do choque hipovolêmico (ver, por exemplo, Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) e Houser et al, Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)) e, juntamente com a exsanguínea transfusão, no tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal (ver, por exemplo, Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85- 120, (1980)). Outras albuminas são consideradas, tal como a albumina sérica bovina. O uso dessas albuminas não humanas poderia ser apropriado, por exemplo, no contexto do uso dessas composições em mamíferos não humanos, como animais veterinários (incluindo animais domésticos de estimação e animais agrícolas).

A albumina sérica humana (HSA) possui múltiplos sítios de liga-

ção hidrofóbicos (um total de oito para os ácidos graxos, um ligando endógeno da HSA) e liga-se a um conjunto diverso de fármacos, especialmente compostos hidrofóbicos neutros e de carga negativa (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). Dois sítios de ligação de alta afinidade foram propostos nos subdomínios IIA e IIIA da HSA, os quais consistem em bolsas hidrofóbicas altamente alongadas com resíduos de lisina e arginina carregados próximo à superfície, que funcionam como pontos de ligação para características de ligandos polares (ver, por exemplo, Fehske et al., *Biochem. Pharmacol*, 30, 687-92 (1981), Vorum, *Dan. Med. Bull*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull*, 1441, 131-40 (1990), Curry et al., *Nat. Struct. Biol*, 5, 827-35 (1998), Sugio et al., *Protein. Eng*, 12, 439-46 (1999), He et al., *Nature*, 358, 209-15 (1992), e Carter et al, *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)). Foi constatado que o paclitaxel e o propofol ligam-se à HSA (ver, por exemplo, Paal et al., *Eur. J. Biochem.*, 268(7), 2187-91 (2001), Purcell et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1478(1), 61-8 (2000), Altmayer et al, *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995), e Garrido et al, *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). Além disso, foi constatado que o docetaxel liga-se às proteínas plasmáticas humanas (ver, por exemplo, Urien et al., *Invest. New Drugs*, 14(2), 147-51 (1996)).

A proteína veículo (como a albumina) na composição geralmente atua como veículo para o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, isto é, a proteína veículo na composição torna o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel passível de suspensão mais rápida em um meio aquoso ou ajuda a manter a suspensão em comparação com composições que não compreendem nenhuma proteína veículo. Isso pode evitar o uso de solventes tóxicos para solubilizar o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e, por conseguinte, pode reduzir um ou mais dos efeitos colaterais da administração do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel a um indivíduo (como um ser humano). Por conseguinte, em algumas modalidades, a composição descrita a seguir é substancialmente isenta (tal como isenta) de Cremophor, como o Cremophor EL[®] (BASF). Em algumas modalidades, a composição é

substancialmente isenta (tal como isenta) de tensoativos. Uma composição é "substancialmente isenta de Cremophor" ou "substancialmente isenta de tensoativo" se a quantidade de Cremophor ou de tensoativo na composição não for suficiente para causar um ou mais efeitos colaterais em um indivíduo quando a composição é administrada ao indivíduo.

Em algumas modalidades, a proteína veículo está associada ao agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, isto é, a composição compreende o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel associado à proteína veículo. "Associação" ou "associado(a)" são utilizados a seguir em sentido geral e referem-se à proteína veículo afetando um comportamento e/ou uma propriedade do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel em uma composição aquosa. Por exemplo, a proteína veículo e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel são considerados "associados" se a proteína veículo tornar o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel passível de suspensão mais rápida em um meio aquoso em comparação com uma composição sem a proteína veículo. Como outro exemplo, a proteína veículo e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel estão associados se a proteína veículo estabilizar o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel em uma suspensão aquosa. Por exemplo, a proteína veículo e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel podem estar presentes em uma partícula ou em uma nanopartícula, que são descritas mais detalhadamente a seguir.

Um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é "estabilizado" em uma suspensão aquosa se permanecer suspenso em um meio aquoso (tal como na ausência de precipitação ou sedimentação visíveis) durante um período extenso de tempo, como, por exemplo, durante pelo menos qualquer um de cerca de 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, ou 72 horas. A suspensão é em geral, mas não necessariamente, apropriada para administração a um indivíduo (tal como um ser humano). A estabilidade da suspensão é em geral (mas não necessariamente) avaliada a uma temperatura de armazenamento (como em temperatura ambiente (tal como a 20-25°C) ou em condições refrigeradas (tal como a 4°C)). Por exemplo, uma suspensão é estável em temperatura de armazenamento se

ela não exibir nenhuma floculação ou aglomeração de partículas visíveis a vista desarmada ou quando examinada ao microscópio óptico em 1000 vezes, dentro de cerca de quinze minutos após a preparação da suspensão. A estabilidade também pode ser avaliada em condições aceleradas de teste, tal como em uma temperatura acima de cerca de 40°C.

A proteína veículo e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição podem estar associados de várias maneiras. Por exemplo, em algumas modalidades, a proteína veículo está em admistura com o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel. Em algumas modalidades, a proteína veículo encapsula ou encarcera o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel. Em algumas modalidades, a proteína veículo está ligada (tal como através de ligação não covalente) ao agente farmacêutico pouco hidrossolúvel. Em algumas modalidades, a composição pode exibir um ou mais dos aspectos acima.

Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades, consistindo essencialmente em) um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e uma proteína veículo. Quando o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel está em uma forma líquida, as partículas ou nanopartículas também são designadas como gotículas ou nanogotículas. Em algumas modalidades, o agente pouco hidrossolúvel é revestido com a proteína veículo. As partículas (tais como como nanopartículas) de agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis foram descritas, por exemplo, nas U.S. Pat. N°s 5,916,596; 6,506,405; 6,537,579; e também no Pedido de Patente Publicado U.S. N° 2005/0004002A1.

Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) com diâmetro médio de não mais do que 1000 nanômetros (nm), tais como as que não são maiores do que cerca de qualquer um de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, e 100 nm. Em algumas modalidades, os diâmetros médios das partículas não são maiores do que cerca de 200 nm. Em algumas modalidades, o diâmetro médio das partículas situa-se entre cerca de 20 a cerca de 400 nm. Em algumas modalidades,

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

As partículas (tais como nanopartículas) descritas a seguir podem estar presentes em uma formulação seca (tal como composição liofilizada) ou em suspensão em um meio biocompatível. Os meios biocompatíveis apropriados incluem, mas não estão limitados a, água, meios aquosos tamponados, solução salina, solução salina tamponada, soluções opcionalmente tamponadas de aminoácidos, soluções opcionalmente tamponadas de proteínas, soluções opcionalmente tamponadas de açúcares, soluções
5
10
opcionalmente tamponadas de vitaminas, soluções opcionalmente tamponadas de polímeros sintéticos, emulsões contendo lipídios e os similares.

A quantidade de proteína veículo na composição descrita a seguir irá variar dependendo do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e de outros componentes na composição. Em algumas modalidades, a composição compreende uma proteína veículo em uma quantidade que é suficiente
15
para estabilizar o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel em uma suspensão aquosa, por exemplo, na forma de uma suspensão coloidal estável (tal como uma suspensão estável de nanopartículas). Em algumas modalidades, a proteína veículo está em uma quantidade que reduz a taxa de sedimentação do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel em um meio aquoso. Para
20
composições contendo partículas, a quantidade da proteína veículo também depende do tamanho e da densidade das partículas do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel.

Em algumas modalidades, a proteína veículo está presente em
25
uma quantidade que é suficiente para estabilizar o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel em uma suspensão aquosa em uma certa concentração. Por exemplo, a concentração do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/ml, incluindo, por exemplo, qualquer um de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/ml, cerca de 0,1 a cerca de
30
20 mg/ml, cerca de 1 a cerca de 10 mg/ml, cerca de 2 mg/ml a cerca de 8 mg/ml, cerca de 4 a cerca de 6 mg/ml, cerca de 5 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é de

pelo menos cerca de qualquer um de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, e 50 mg/ml. Em algumas modalidades, a proteína veículo está presente em uma quantidade que evita o uso de tensoativos (tal como Cremophor), de modo que a composição está isenta ou substancialmente isenta de tensoativo (tal como Cremophor).

Em algumas modalidades, a composição, na forma líquida, compreende desde cerca de 0,1% a cerca de 50% (p/v) (por exemplo, cerca de 0.5% (p/v), cerca de 5% (p/v), cerca de 10% (p/v), cerca de 15% (p/v), cerca de 20% (p/v), cerca de 30% (p/v), cerca de 40% (p/v), ou cerca de 50% (p/v)) de proteína veículo. Em algumas modalidades, a composição, na forma líquida, compreende cerca de 0,5% a cerca de 5% (p/v) de proteína veículo.

Em algumas modalidades, a relação de peso entre a proteína veículo, por exemplo, albumina, e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é tal que uma quantidade suficiente do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel liga-se à célula ou é transportada por ela. Enquanto a relação de peso entre a proteína veículo e o agente farmacêutico deverá ser otimizada para diferentes combinações de proteínas veículos e fármacos, geralmente a relação de peso entre a proteína veículo, por exemplo, albumina, e o agente farmacêutico (p/p) é de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, de cerca de 0.02:1 a cerca de 50:1, de cerca de 0,05:1 a cerca de 20:1, de cerca de 0,1 :1 a cerca de 20:1, de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, de cerca de 2:1 a cerca de 15:1, de cerca de 3:1 a cerca de 12:1, de cerca de 4:1 a cerca de 10:1, de cerca de 5:1 a cerca de 9:1, ou de cerca de 9:1. Em algumas modalidades, a relação de peso entre a proteína veículo e o agente farmacêutico é de cerca de qualquer um de 18:1 ou menos, 15:1 ou menos, 14:1 ou menos, 13:1 ou menos, 12:1 ou menos, 11:1 ou menos, 10:1 ou menos, 9:1 ou menos, 8:1 ou menos, 7:1 ou menos, 6:1 ou menos, 5:1 ou menos, 4:1 ou menos, e 3:1 ou menos.

Em algumas modalidades, a proteína veículo permite que a composição seja administrada a um indivíduo (como um ser humano) sem

- efeitos colaterais significativos. Em algumas modalidades, a proteína veículo (tal como a albumina) está em uma quantidade que é eficaz para reduzir um ou mais efeitos colaterais da administração do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel a um ser humano. O termo "reduzindo um ou mais efeitos colaterais da administração do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel" refere-se à redução, alívio, eliminação ou prevenção de um ou mais efeitos indesejáveis causados pelo agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, bem como efeitos colaterais causados por veículos de distribuição (tais como solventes que tornam os agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis apropriados para
- 5 injeção) utilizados para distribuir o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel. Tais efeitos colaterais incluem, por exemplo, mielossupressão, neurotoxicidade, hipersensibilidade, inflamação, irritação venosa, flebite, dor, irritação cutânea, neuropatia periférica, febre neutropênica, reação anafilática, trombose venosa, extravasamento e combinações dos mesmos. Entretanto, esses efeitos colaterais são meramente exemplares, e outros efeitos colaterais, ou uma combinação de efeitos colaterais, associados a vários agentes farmacêuticos podem ser reduzidos.
- 10 15

Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades, consistindo em ou consistindo essencialmente em) um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e uma albumina, em que a relação de peso entre a albumina e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel (p/p) é de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, de cerca de 0,02:1 a cerca de 50:1, de cerca de 0,05:1 a cerca de 20:1, de cerca de 0,1:1 a cerca de 20:1, de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, de cerca de 2:1 a cerca de 15:1, de cerca de 3:1 a cerca de 12:1, de cerca de 4:1 a cerca de 10:1, de cerca de 5:1 a cerca de 9:1, ou de cerca de 9:1.

20 25

Em algumas modalidades, a relação de peso entre a proteína veículo e o agente farmacêutico é menos do que cerca de qualquer um de 18:1 ou menos, 15:1 ou menos, 14:1 ou menos, 13:1 ou menos, 12:1 ou menos, 11:1 ou menos, 10:1 ou menos, 9:1 ou menos, 8:1 ou menos, 7:1 ou menos, 6:1 ou menos, 5:1 ou menos, 4:1 ou menos, e 3:1 ou menos. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é um taxano ou um deri-

30

vado do mesmo, tais como paclitaxel, docetaxel, ortataxel, ou derivados dos mesmos.

Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é revestido com a albumina. Em algumas modalidades, as partículas (tais como nanopartículas) que compreendem um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e a albumina são suspensas em um meio aquoso (tal como um meio aquoso contendo a albumina). Por exemplo, a composição pode ser uma suspensão coloidal das partículas (tais como nanopartículas) do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel. Em algumas modalidades, a composição é uma composição seca (como liofilizada) que pode ser reconstituída ou suspensa em uma suspensão estável de partículas descrita a seguir. A concentração do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição líquida ou na composição reconstituída pode ser diluída (0,1 mg/ml) ou concentrada (100 mg/ml), incluindo, por exemplo, qualquer um de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/ml, de cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/ml, de cerca de 1 a cerca de 10 mg/ml, de cerca de 2 mg/ml a cerca de 8 mg/ml, de cerca de 4 a cerca de 6 mg/ml, de cerca de 5 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é cerca de qualquer um de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, ou 50 mg/ml. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é um taxano ou um derivado do mesmo, tais como paclitaxel, docetaxel, ortataxel, ou derivados dos mesmos.

Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo o paclitaxel, tais como partículas com um diâmetro médio de cerca de 20 a cerca de 400 nm, incluindo por exemplo cerca de 40 a cerca de 200 nm. Em algumas modalidades, a composição compreende partículas (tais como nanopartículas) compreendendo (em várias modalidades, consistindo essencialmente em) paclitaxel e albumina. Em algumas modalidades, o paclitaxel é revestido com albumina. Em algumas modalidades, a relação de peso entre a albumina e o paclitaxel (p/p) é qualquer uma de cerca de 0,01 :1 a cerca de 100:1, de cerca de 0,02:1 a cerca de 50:1, de cerca de 0,05:1 a cerca de 20:1, de cerca de 0,1:1

a cerca de 20:1, de cerca de 1:1 a cerca de 18:1, de cerca de 2:1 a cerca de 15:1, de cerca de 3:1 a cerca de 12:1, de cerca de 4:1 a cerca de 10:1, de cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e de cerca de 9:1. Em algumas modalidades, a relação de peso entre a albumina e o paclitaxel é de menos de cerca de
5 qualquer um de 18:1 ou menos, 15:1 ou menos, 14:1 ou menos, 13:1 ou menos, 12:1 ou menos, 11:1 ou menos, 10:1 ou menos, 9:1 ou menos, 8:1 ou menos, 7:1 ou menos, 6:1 ou menos, 5:1 ou menos, 4:1 ou menos, e 3 : 1 ou menos.

Em algumas modalidades, as partículas (tais como nanopartículas) compreendendo o paclitaxel e a albumina são suspensas em um meio aquoso (como um meio aquoso contendo albumina). Por exemplo, a composição pode ser uma suspensão coloidal das partículas (como nanopartículas) contendo paclitaxel. Em algumas modalidades, a composição é uma composição seca (como uma composição liofilizada) que pode ser reconstituída em
10 uma suspensão aquosa das partículas contendo paclitaxel. Em algumas modalidades, a concentração de paclitaxel na composição está entre cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/ml, incluindo, por exemplo, qualquer uma de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/ml, de cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/ml, de cerca de 1 a cerca de 10 mg/ml, de cerca de 2 mg/ml a cerca de 8 mg/ml, de cerca
15 de 4 a cerca de 6 mg/ml, e de cerca de 5 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração de paclitaxel é de pelo menos cerca de qualquer uma de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, e 50 mg/ml.
20

Em algumas modalidades, a composição compreende uma formulação de paclitaxel em nanopartículas contendo albumina (designada, a seguir, de *Nab*-paclitaxel). O *Nab*-paclitaxel, como Capxol[®] (também conhecido como Abraxane[®]), foi descrito na Patente U.S. Nº 6,096,331. O Capxol[®] é uma formulação de paclitaxel estabilizada por albumina humana USP,
25 que pode ser dispersa em solução fisiológica diretamente injetável. Quando disperso em um meio aquoso apropriado, como injeção de cloreto de sódio a 0,9% ou injeção de 5% de dextrose, o Capxol[®] forma uma suspensão coloi-
30

dal estável de paclitaxel. A dimensão (isto é, o diâmetro médio) das partículas na suspensão coloidal pode variar de 20 nm a 8 microns com uma faixa preferida de cerca de 20-400 nm. Como a HSA é livremente solúvel em água, o Capxol® pode ser reconstituído dentro de uma ampla faixa de concentrações, variando desde diluída (0,1 mg/ml de paclitaxel) a concentrada (20 mg/ml de paclitaxel), incluindo por exemplo cerca de 2 mg/ml a cerca de 8 mg/ml, cerca de 5 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração de paclitaxel é cerca de qualquer uma de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, e 20 mg/ml.

10 Composições Contendo Açúcares

A invenção presente também fornece composições (tais como composições farmacêuticas) compreendendo um agente pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo (como a albumina), e um açúcar. A composição pode ainda compreender um agente antimicrobiano, conforme descrito a seguir. A composição descrita a seguir inclui, por exemplo, composições secas (como as liofilizadas), composições líquidas (como aquosas) obtidas mediante reconstituição ou nova suspensão de uma composição seca, ou composições líquidas intermediárias (como aquosas) que podem ser secas (como as liofilizadas).

20 O termo "açúcar" conforme utilizado a seguir inclui, mas não se limita a, monossacarídeos, dissacarídeos, polissacarídeos e derivados ou modificações dos mesmos. Os açúcares apropriados para composições descritas abaixo incluem, por exemplo, manitol, sacarose, frutose, lactose, maltose, e trealose. Em algumas modalidades, o açúcar serve como intensi-
25 ficador da reconstituição, que faz com que uma composição liofilizada seja dissolvida ou suspensa em água e/ou solução aquosa mais rapidamente do que a dissolução da composição liofilizada sem o açúcar. Por exemplo, a composição pode ser uma composição seca (como liofilizada), em que a composição pode ser reconstituída (ou novamente suspensa ou reidratada)
30 em uma suspensão aquosa estável do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, e em que o tempo de reconstituição da composição em uma solução aquosa é menor do que aquele para a composição sem o açúcar. Em algu-

mas modalidades, a composição pode ser reconstituída (como através de mistura, batidas leves ou movimento em turbilhão) dentro de menos de cerca de qualquer um de 8 minutos, 5 minutos, ou 2 minutos.

Em algumas modalidades, o açúcar está em uma quantidade
5 que é eficaz para aumentar a estabilidade química do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição. Em algumas modalidades, o açúcar está em uma quantidade que é eficaz para melhorar a filtrabilidade da composição. Em algumas modalidades, o açúcar está em uma quantidade eficaz para reduzir a formação de espuma durante a reconstituição da composição
10 seca (como a liofilizada). Essas melhoras ocorrem em comparação com composições sem o açúcar.

Em algumas modalidades, a concentração do açúcar em uma suspensão líquida (tal como a suspensão antes da liofilização ou a suspensão reconstituída) é maior do que cerca de qualquer uma de 50, 60, 70, 80,
15 90, ou 100 mg/ml. Em algumas modalidades, o açúcar está presente em uma quantidade de qualquer uma de cerca de 20 a cerca de 100 mg/ml, de cerca de 50 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, de cerca de 90 mg/ml. The relação (p/p) entre o açúcar e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição pode variar dependendo do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel.
20 Relações exemplares entre o açúcar e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel (como o paclitaxel) incluem, por exemplo, cerca de qualquer uma de 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, ou mais.

Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) compreendendo o agente farmacêutico
25 pouco hidrossolúvel (como taxano ou derivados do mesmo) e albumina e (2) um açúcar, em que a relação de peso entre a albumina e o agente farmacêutico (p/p) é de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, incluindo por exemplo cerca de 0,02:1 a cerca de 50:1, cerca de 0,05:1 a cerca de 20:1, cerca de 0,1:1 a cerca de 20:1, cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de
30 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1. Em algumas modalidades, a relação de peso entre a albumina e o agente farmacêutico é de cerca de 18:1 ou menos,

incluindo por exemplo cerca de qualquer uma de 15:1 ou menos, 14:1 ou menos, 13:1 ou menos, 12:1 ou menos, 11:1 ou menos, 10:1 ou menos, 9:1 ou menos, 8:1 ou menos, 7:1 ou menos, 6:1 ou menos, 5:1 ou menos, 4:1 ou menos, e 3:1 ou menos. O agente farmacêutico pouco hidrossolúvel pode ser revestido com albumina.

Em algumas modalidades, a invenção fornece uma composição que compreende o paclitaxel, uma albumina e um açúcar, em que a relação de peso entre a albumina e o paclitaxel (p/p) é de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1, incluindo por exemplo cerca de 0,02:1 a cerca de 50:1, cerca de 0,05:1 a cerca de 20:1, cerca de 0,1 :1 a cerca de 20:1, cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1. Em algumas modalidades, a relação de peso entre a albumina e o paclitaxel é de cerca de 18:1 ou menos, incluindo por exemplo cerca de qualquer uma de 15:1 ou menos, 14:1 ou menos, 13:1 ou menos, 12:1 ou menos, 11:1 ou menos, 10:1 ou menos, 9:1 ou menos, 8:1 ou menos, 7:1 ou menos, 6:1 ou menos, 5:1 ou menos, 4:1 ou menos, e 3:1 ou menos. Em algumas modalidades, a composição compreende (1) partículas (tais como nanopartículas) que compreendem o paclitaxel e a albumina e (2) um açúcar, em que a relação de peso entre a albumina e o paclitaxel (p/p) é de cerca de 0,01 :1 a cerca de 100:1, incluindo por exemplo qualquer uma de cerca de 0.02:1 a cerca de 50:1, cerca de 0.05:1 a cerca de 20:1, cerca de 0.1:1 a cerca de 20:1, cerca de 1:1 a cerca de 18:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 3:1 a cerca de 12:1, cerca de 4:1 a cerca de 10:1, cerca de 5:1 a cerca de 9:1, e cerca de 9:1.

Em algumas modalidades, a relação de peso entre a albumina e o paclitaxel é de cerca de 18:1 ou menos, incluindo por exemplo cerca de qualquer uma de 15:1 ou menos, 14:1 ou menos, 13:1 ou menos, 12:1 ou menos, 11:1 ou menos, 10:1 ou menos, 9:1 ou menos, 8:1 ou menos, 7:1 ou menos, 6:1 ou menos, 5:1 ou menos, 4:1 ou menos, e 3:1 ou menos. O paclitaxel pode ser revestido com a albumina. Em algumas modalidades, a composição é uma composição seca (como a liofilizada) que pode ser reconstituída (ou novamente suspensa ou reidratada) para formar geralmente uma suspensão a-

quosa estável do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, e em que o tempo de reconstituição da composição em uma solução aquosa é menor do que aquele para a composição sem o açúcar. Em algumas modalidades, a concentração de açúcar na composição ou uma suspensão reconstituída resultante da composição é maior do que qualquer uma de cerca de 50, 60, 70, 80, 90, ou 100 mg/ml. Em algumas modalidades, o açúcar está presente em uma concentração de qualquer uma de cerca de 20 a cerca de 100 mg/ml, de cerca de 50 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, ou cerca de 90 mg/ml.

As composições contendo açúcar descritas abaixo podem compreender, adicionalmente, um ou mais agentes antimicrobianos, tais como os agentes antimicrobianos descritos a seguir. Além do açúcar, outros intensificadores da reconstituição (como aqueles descritos na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2005/0152979) também podem ser adicionados às composições.

15 Outros Componentes nas Composições

As composições descritas a seguir podem incluir outros agentes, excipientes, ou estabilizadores para melhorar a composição. Por exemplo, para aumentar a estabilidade ao aumentar o potencial zeta negativo das nanopartículas, podem ser adicionados certos componentes de carga negativa. Esses componentes de carga negativa incluem, mas não estão limitados a, sais biliares, ácidos biliares, ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicotaurocólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido desidrocólico e outros; fosfolipídios incluindo lecitina (gema de ovo) fosfolipídios de base que incluem as seguintes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoilinoleoilfosfatidilcolina, estearoilinoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidilfosfatidilcolina, e dipalmitoilfosfatidilcolina. Outros fosfolipídios incluindo L- α -dimiristilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), distearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), e outros compostos relacionados. Os tensoativos de carga negativa ou emulsificantes também são apropriados como aditivos, por exemplo, colesterol sulfato de sódio e similares.

- Em algumas modalidades, a composição é apropriada para administração a um ser humano. Em algumas modalidades, a composição é apropriada para administração a um mamífero, como, dentro do contexto veterinário, animais de estimação domésticos e animais agrícolas. Existe
- 5 uma ampla variedade de formulações apropriadas da composição inventiva (ver, por exemplo, Patentes U.S. Nºs 5,916,596 e 6,096,331). As seguintes formulações e métodos são meramente exemplares e não são de modo algum limitantes. Formulações apropriadas para administração oral podem compreender (a) soluções líquidas, como uma quantidade eficaz do compos-
- 10 to dissolvido em diluentes, tais como água, solução salina, ou suco de laranja, (b) cápsulas, sachês ou comprimidos, contendo, cada um, uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, na forma de sólidos ou grânulos, (c) suspensões em um líquido apropriado, (d) emulsões apropriadas e (e) pós. As formas em comprimido podem incluir uma ou mais de lactose, manitol,
- 15 amido de milho, amido de batata, celulose microcristalina, acácia, gelatina, dióxido de silicone coloidal, croscarmelose de sódio, talco, estearato de magnésio, ácido esteárico e outros excipientes, corantes, diluentes, agentes de tamponamento, agentes umectantes, conservantes, agentes aromatizantes, e excipientes farmacologicamente compatíveis. As formas em pastilhas
- 20 podem compreender o ingrediente ativo em um aroma, habitualmente sacarose ou acácia ou tragacanto, bem como pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte, tais como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia, emulsões, géis e os similares contendo, além do ingrediente ativo, tais excipientes como são conhecidos na técnica.
- 25 Formulações apropriadas para administração parenteral incluem soluções estéreis isotônicas para injeção, aquosas e não aquosas, que podem conter anti-oxidantes, tampões, bacteriostatos, e solutos que tornam a formulação compatível com o sangue do receptor pretendido, e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão,
- 30 solubilizantes, agentes espessantes, estabilizantes e conservantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes vedados em dose unitária ou em múltiplas doses, como ampolas e frascos, e podem ser armazenadas

em condição de congelamento-secagem (liofilizadas) exigindo apenas a adição do excipiente líquido estéril, por exemplo, água, para injeções, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões injetáveis extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos dos
5 tipos previamente descritos. As formulações injetáveis são preferidas.

As formulações apropriadas para administração em aerossol que compreendem a composição inventiva incluem soluções estéreis isotônicas aquosas e não aquosas, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos, e solutos, bem como suspensões estéreis aquosas e não aquosas,
10 que podem incluir agentes de suspensão, solubilizantes, agentes espessantes, estabilizantes, e conservantes, isoladamente ou em combinação com outros componentes apropriados, que podem ser feitos em formulações em aerossol para administração por inalação. Essas formulações em aerossol podem ser colocadas em propelentes pressurizados aceitáveis, tais como
15 diclorodifluorometano, propano, nitrogênio, e similares. Também podem ser formuladas como farmacêuticos para preparações não pressurizadas, tais como nebulizador ou atomizador.

Em algumas modalidades, a composição é formulada para ter uma faixa de pH de cerca de 4,5 a cerca de 9,0, incluindo por exemplo faixas
20 de pH de qualquer uma de cerca de 5,0 a cerca de 8,0, de cerca de 6,5 a cerca de 7,5, e de cerca de 6,5 a cerca de 7,0. Em algumas modalidades, o pH da composição é formulado para não menos de cerca de 6, incluindo, por exemplo, não menos do que cerca de qualquer um de 6,5, 7, ou 8 (como cerca de 8). A composição também pode ser tornada isotônica com o san-
25 gue pela adição de um modificador de tonicidade apropriado, como o glicérol.

São também fornecidos artigos de fabricação compreendendo as composições descritas a seguir em embalagem apropriada. As embalagens apropriadas para composições descritas abaixo são conhecidas na
30 técnica e incluem, por exemplo, frascos (tais como frascos vedados), vasos, ampolas, garrafas, jarras, embalagens flexíveis (por exemplo, bolsas de plástico ou Mylar seladas), e similares. Esses artigos de fabricação podem

ser ainda esterilizados e/ou selados. São também fornecidas formas de dosagem unitária compreendendo as composições descritas a seguir. Essas formas de dosagem unitária podem ser armazenadas em uma embalagem apropriada em dosagens unitárias isoladas ou múltiplas e podem ser ainda esterilizadas e seladas.

5 A presente invenção também fornece estojos compreendendo composições (ou formas de dosagens unitárias e/ou artigos de fabricação) descritas a seguir e pode ainda compreender instruções sobre métodos para utilizar a composição, tais como usos descritos de modo mais detalhado a seguir. Em algumas modalidades, o estojo da invenção compreende a embalagem descrita acima. Em outras modalidades, o estojo da invenção compreende a embalagem descrita acima e uma segunda embalagem compreendendo um tampão. Em algumas modalidades, a invenção fornece um estojo compreendendo (1) uma composição compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e uma proteína veículo; e (2) um agente antimicrobiano, em que a composição do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel/proteína e o agente antimicrobiano estão presentes em embalagens separadas, e em que o crescimento microbiano significativo na composição é inibido pela adição do agente antimicrobiano à composição do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel/proteína. Em algumas modalidades, o estojo ainda compreende uma instrução para adição do agente antimicrobiano à composição farmacêutica/proteína. Os estojos descritos a seguir podem ainda incluir outros materiais desejáveis dentro de um ponto de vista comercial e do usuário, incluindo outros tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas e bulas do produto, com instruções para a realização de quaisquer métodos descritos a seguir.

30 Estojos também podem ser fornecidos contendo dosagens suficientes do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel (como o paclitaxel) conforme descrito a seguir para proporcionar um tratamento eficaz a um indivíduo por um período de tempo extenso, como qualquer uma de uma semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses ou mais. Os estojos

também podem incluir múltiplas doses unitárias do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e composições farmacêuticas e instruções para uso e embaladas em quantidades suficientes para armazenamento e uso em farmácias, por exemplo, farmácias de hospitais e farmácias de avião.

5 Métodos para efetuar e utilizar as composições

São também fornecidos métodos para fazer e utilizar composições descritas a seguir. Por exemplo, é apresentado um método de preparar uma composição compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel (como um taxano, por exemplo, paclitaxel, docetaxel, ou ortataxel),
 10 uma proteína veículo (como albumina), e um agente antimicrobiano, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição, compreendendo a combinação (tal como admistura) de uma composição contendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e uma proteína veículo com um agente antimicrobiano.

15 Métodos de fazer composições contendo proteínas veículos e agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis são conhecidos na técnica. Por exemplo, nanopartículas contendo agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis (como paclitaxel) e proteína veículo (como a albumina) podem ser preparadas em condições de altas forças de cisalhamento (por exemplo, soni-
 20 cação, homogeneização de alta pressão, ou similares). Esses métodos são descritos, por exemplo, nas Patentes U.S. Nºs 5,916,596; 6,506,405; e 6,537,579 e também na Publicação de Patente U.S. Nº 2005/0004002A1.

Em resumo, o fármaco pouco hidrossolúvel (como o docetaxel) é dissolvido em um solvente orgânico, e a solução pode ser adicionada a uma
 25 solução de albumina sérica humana. A mistura é submetida à homogeneização à alta pressão. O solvente orgânico pode ser então removido por evaporação. A dispersão obtida pode ser ainda liofilizada. Os solventes orgânicos apropriados incluem, por exemplo, cetonas, ésteres, éteres, solventes clorados, e outros solventes conhecidos na técnica. Por exemplo, o solvente orgânico
 30 pode ser cloreto de metileno e clorofórmio/etanol (por exemplo, com uma relação de 1 : 9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, ou 9:1).

O agente antimicrobiano pode ser admisturado com o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e/ou a proteína veículo durante a preparação da composição do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel/proteína veículo, ou adicionado após a preparação da composição do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel/proteína veículo. Por exemplo, o agente antimicrobiano pode ser adicionado juntamente com um meio aquoso utilizado para reconstituir/suspender a composição do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel/proteína veículo ou adicionado a uma suspensão aquosa do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel associado à proteína veículo. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é admisturado com a composição do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel/proteína veículo antes da liofilização. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é adicionado à composição do agente farmacêutico liofilizado/proteína veículo.

Em algumas modalidades, quando a adição do agente antimicrobiano modifica o pH da composição, os pH na composição em geral (mas não necessariamente) são ajustados a um pH desejado. Valores exemplares de pH das composições incluem, por exemplo, valores na faixa de cerca de 5 a cerca de 8,5. Em algumas modalidades, o pH de uma composição é ajustado para não menos de cerca de 6, incluindo por exemplo não menos do que qualquer um de cerca de 6,5, 7, ou 8 (como cerca de 8).

São também fornecidos métodos para fazer composições farmacêuticas compreendendo a combinação de qualquer uma das composições descritas a seguir (incluindo aquelas acima) com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

São também fornecidos a seguir métodos de utilizar as composições da presente invenção. Em algumas modalidades, é fornecido um método para o tratamento de uma doença ou afecção que responde a um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, que compreende a administração de uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, de uma proteína veículo, e de um agente antimicrobiano, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Por exemplo, em algumas modalidades, é fornecido um método de

tratamento do câncer em um indivíduo (como um ser humano) que inclui a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um agente antineoplásico pouco hidrossolúvel (como taxano), de uma proteína veículo e de um agente antimicrobiano, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano está em uma quantidade que é suficiente para inibir o crescimento microbiano significativo na composição. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano na composição ainda está em uma quantidade que não provoca quaisquer efeitos toxicológicos quando a composição é administrada a um indivíduo (como um ser humano).

O termo "quantidade eficaz" utilizado a seguir refere-se a uma quantidade de um composto ou composição suficiente para tratar um distúrbio, uma afecção ou doença específica, tal como melhorar, paliar, reduzir e/ou retardar um ou mais de seus sintomas. Com referência aos cânceres ou outra proliferação celular prejudicial, uma quantidade eficaz compreende uma quantidade suficiente para causar a regressão de um tumor e/ou uma diminuição na taxa de crescimento do tumor (como a supressão do crescimento do tumor). Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para retardar o desenvolvimento. Em algumas modalidades, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para prevenir a ocorrência e/ou recorrência. Uma quantidade eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações.

Os cânceres a serem tratados por composições descritas a seguir (como uma composição compreendendo um agente antineoplásico, como taxano, rapamicina, e 17-AAG) incluem, mas não estão limitados a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, e leucemia. Exemplos de cânceres que podem ser tratados por composições descritas a seguir incluem, mas não estão limitados a, câncer de células escamosas, câncer de pulmão (incluindo câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não pequenas, adenocarcinoma do pulmão e carcinoma escamoso do pulmão), câncer do peritônio, câncer hepatocelular, câncer gástrico ou de estômago (incluindo câncer gastrointestinal), câncer pancreático, glioblastoma, câncer

cervical, câncer ovariano, câncer de fígado, câncer de bexiga, hepatoma, câncer de mama, câncer de cólon, melanoma, carcinoma endometrial ou uterino, carcinoma de glândulas salivares, câncer de rim ou renal, câncer de fígado, câncer de próstata, câncer vulvar, câncer da tireóide, carcinoma hepático, câncer de cabeça e pescoço, câncer colorretal, câncer retal, sarcoma de tecidos moles, sarcoma de Kaposi, linfoma de células B (incluindo linfoma não- Hodgkin de baixo grau/folicular (LNH), LNH linfocítico pequeno (SL), LNH de grau intermediário/folicular, LNH difuso de grau intermediário, LNH imunoblástico de alto grau, LNH linfoblástico de alto grau, LNH de células não-clivadas pequenas de alto grau, LNH com doença volumosa, linfoma de células do manto, linfoma relacionado com a AIDS, e macroglobulinemia de Waldenstrom), leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), mieloma, leucemia de células pilosas, leucemia mieloblástica crônica, e distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (PTLD), bem como proliferação vascular anormal associada a facomatoses, edema (como aquele associado a tumores cerebrais), e síndrome de Meigs. Em algumas modalidades, é fornecido um método de tratamento do câncer metastático (isto é, um câncer que metastatizou a partir de um tumor primário). Em algumas modalidades, é fornecido um método para reduzir a proliferação celular e/ou a migração celular. Em algumas modalidades, é fornecido um método de tratamento da hiperplasia.

Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de câncer em estágio(s) avançado(s). Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de câncer de mama (que pode ser HER2 positivo ou HER2 negativo), incluindo, por exemplo, o câncer de mama avançado, o câncer de mama de estágio IV, o câncer de mama localmente avançado, e o câncer de mama metastático. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer de pulmão, incluindo, por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC, como NSCLC avançado), câncer de pulmão de pequenas células (SCLC, como o SCLC avançado), e neoplasia tumoral sólida avançada no pulmão. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer ovariano, câncer de cabeça e pescoço, neoplasias gástricas, melanoma

(incluindo o melanoma metastático), câncer colorretal, câncer pancreático, e tumores sólidos (como tumores sólidos avançados). Em algumas modalidades, o câncer é qualquer um de (e, em algumas modalidades, selecionado a partir do grupo consistindo em) câncer de mama, câncer colorretal, câncer retal, câncer de pulmão de células não pequenas, linfoma não-Hodgkin (L-NH), câncer de células renais, câncer de próstata, câncer de fígado, câncer pancreático, sarcoma de tecidos moles, sarcoma de Kaposi, carcinoma carcinóide, câncer de cabeça e pescoço, melanoma, câncer ovariano, mesotelioma, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, e mieloma múltiplo. Em algumas modalidades, o câncer é um tumor sólido.

O indivíduo apropriado para receber essas composições depende da natureza do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, bem como da doença/afecção/distúrbio a serem tratados e/ou prevenidos. Por conseguinte, o termo indivíduo inclui quaisquer vertebrados, mamíferos e seres humanos. Em algumas modalidades, o indivíduo é um mamífero, incluindo, mas não limitado a, seres humanos, bovinos, eqüinos, felinos, caninos, roedores ou primatas. Em algumas modalidades, o indivíduo é um ser humano.

As composições descritas a seguir podem ser administradas isoladamente ou em combinação com outros agentes farmacêuticos, incluindo agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis. Por exemplo, quando a composição contém um taxano (como o paclitaxel), ele pode ser co-administrado com um ou mais outros agentes quimioterápicos incluindo, mas não limitados a, carboplatina, navelbine® (vinorelbina), antraciclina (Doxil), lapatinibe (GW57016), Herceptin, gencitabina (Gemzar®), capecitabina (Xeloda®), alimta, cisplatina, 5-fluoruracila, epirrubicina, ciclofosfamida, avastin, velcade®, etc. Em algumas modalidades, a composição do taxano é co-administrada com um agente quimioterápico selecionado a partir do grupo constituído por antimetabólitos (incluindo análogos nucleosídeos), agentes à base de platina, agentes alquilantes, inibidores da tirosina cinase, antibióticos da antraciclina, alcalóides da vinca, inibidores dos proteassomas, macrolídios, e inibidores da topoisomerase. Eses outros agentes farmacêuticos podem estar presentes na mesma composição que o fármaco (como taxano), ou em uma

composição separada que é administrada simultaneamente ou sequencialmente com a composição contendo o fármaco (como taxano). Os métodos de terapia de combinação que utilizam formulações em nanopartículas de taxano com outros agentes (ou métodos terapêuticos) foram descritos no

5 Pedido de Patente Nº PCT/US2006/006167.

A dose da composição inventiva administrada a um indivíduo (como um ser humano) irá variar com a composição particular, o método de administração e a doença particular que está sendo tratada. A dose deve ser suficiente para produzir uma resposta desejável, como uma resposta terapêutica ou profilática a uma doença particular. Por exemplo, a dosagem de paclitaxel na composição pode estar na faixa de 100-400 mg/m² quando administrada em um esquema de 3 semanas, ou de 50-250 mg/m² quando administrada em um esquema semanal. Além disso, se for administrada em um esquema metronômico (por exemplo, diariamente ou algumas vezes por

10 semana), a dosagem pode estar na faixa de cerca de 5-75 mg/m².

As composições descritas a seguir podem ser administradas a um indivíduo (como um ser humano) por diversas vias, incluindo, por exemplo, vias intravenosa, intra-arterial, intrapulmonar, oral, por inalação, intravascular, intramuscular, intratraqueal, subcutânea, intra-ocular, intratecal,

20 transmucosa, e transdérmica. Por exemplo, a composição inventiva pode ser administrada por inalação para o tratamento de distúrbios do trato respiratório. A composição pode ser utilizada para tratar afecções respiratórias, como fibrose pulmonar, bronquiolite obliterante, câncer de pulmão, carcinoma broncoalveolar, e similares.

São também fornecidos a seguir métodos para reduzir os efeitos colaterais associados à administração de um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel a um ser humano, compreendendo a administração a um ser humano de uma composição farmacêutica compreendendo o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, a proteína veículo, e um agente antimicrobiano,

25 em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. Por exemplo, a invenção fornece métodos para reduzir vários efeitos colaterais associados à administração do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel,

30

- incluindo, mas não limitado a, mielossupressão, neurotoxicidade, hipersensibilidade, inflamação, irritação venosa, flebite, dor, irritação cutânea, neuropatia periférica, febre neutropênica, reação anafilática, toxicidade hematológica, e toxicidade cerebral ou neurológica, e combinações dos mesmos. Em
- 5 algumas modalidades, é fornecido um método de reduzir reações de hipersensibilidade associadas à administração do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, incluindo, por exemplo, exantemas cutâneos graves, urticária, rubor, dispnéia, taquicardia, e similares. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano está presente em uma quantidade que é eficaz para inibir o
- 10 crescimento microbiano significativo na composição farmacêutica. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano na composição está ainda em uma quantidade que não provoca quaisquer efeitos toxicológicos ou em um nível em que um efeito colateral potencial pode ser controlado ou tolerado quando a composição é administrada a um indivíduo.
- 15 Além disso, é fornecido um método de aumentar o prazo de validade de uma composição líquida compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e uma proteína veículo. Por exemplo, em algumas modalidades, a invenção proporciona um método de manter uma composição (tal como uma composição farmacêutica) compreendendo um agente farma-
- 20 cêutico pouco hidrossolúvel e uma proteína veículo preservada contra o crescimento microbiano (isto é, estéril ou substancialmente isenta de crescimento microbiano significativo) durante pelo menos 24 horas em um meio aquoso, compreendendo a adição, à composição, de um agente antimicrobiano em uma quantidade eficaz para inibir o crescimento microbiano significativa-
- 25 tivo em uma composição. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de inibir o crescimento microbiano em uma composição (particularmente em uma composição farmacêutica) compreendendo uma proteína veículo e um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, compreendendo a adição, à composição, de um agente antimicrobiano em uma quantidade eficaz para
- 30 inibir o crescimento microbiano significativo na composição.

O agente antimicrobiano pode ser admisturado com o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e/ou a proteína veículo durante a prepara-

ção da composição do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel/proteína veículo, ou adicionado juntamente com um meio aquoso utilizado para reconstituir a composição do farmacêutico/proteína veículo. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para manter uma composição preservada
5 contra o crescimento microbiano (isto é, estéril ou substancialmente isenta de crescimento microbiano significativo) durante pelo menos qualquer uma de 24, 36, 48, 60, 72, 84, ou 96 horas.

Em um aspecto adicional da invenção é fornecido o uso das composições descritas a seguir na fabricação de um medicamento, particularmente, a fabricação de um medicamento para uso no tratamento de afecções descritas a seguir. Além disso, as composições farmacêuticas do mesmo, variadamente descritas a seguir, também são destinadas para uso na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de afecções e, de acordo com os métodos, descritas a seguir, a não ser que assinalado de outro modo.
10
15

Os seguintes exemplos são fornecidos para ilustrar, mas não estão limitados, a invenção.

Exemplo 1

Este exemplo fornece formulações do paclitaxel/albumina e conservantes.
20

As composições são preparadas essencialmente conforme descrito nas Patentes U.S. N^{os} 5,439,686 e 5,916,596. Em resumo, o paclitaxel é dissolvido em um solvente orgânico (tal como cloreto de metileno ou uma mistura de clorofórmio/etanol), e a solução é adicionada a uma solução de albumina sérica humana. Uma quantidade apropriada de um agente antimicrobiano é então adicionada à mistura.
25

A mistura é homogeneizada durante 5 minutos em baixa RPM para formar uma emulsão bruta e, a seguir, transferida em um homogeneizador de alta pressão. A emulsificação é realizada a 62 - 276 MPa (9000 - 40.000 psi), enquanto a emulsão é reciclada por pelo menos 5 ciclos. O sistema resultante é transferido em um evaporador rotativo, e solvente orgânico é rapidamente removido a 40°C, em pressão reduzida (30 mm Hg) durante
30

20-30 minutos. A dispersão é então adicionalmente liofilizada durante 48 horas. A torta resultante pode ser facilmente reconstituída para a dispersão original através da adição de água estéril ou de solução salina, que podem conter agente(s) antimicrobiano(s) adicional(is).

- 5 As formulações exemplares de composições que podem ser preparadas são fornecidas abaixo (apenas as concentrações de paclitaxel, de albumina humana, e do agente antimicrobiano são fornecidas):

Formulação 1 : 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana; 0,25 ml de metabissulfito de sódio

- 10 Formulação 2: 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana; 0,05 mg/ml de edetato dissódico

Formulação 3: 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana; 0,5 mg/ml de sorbato de potássio

- 15 Formulação 4: 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana; 1 mg/ml de benzoato de sódio

Formulação 5: 7 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana; 1 mg/ml de ascorbato de sódio

Formulação 6: 7 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana; 1 mg/ml de metil parabeno

- 20 Formulação 7: 7 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana; 1 mg/ml de álcool benzílico

Exemplo 2

Este exemplo demonstra como determinar a eficácia dos agentes antimicrobianos em uma composição descrita no Exemplo 1.

- 25 As capacidades de inibição do crescimento dos agentes antimicrobianos nas formulações descritas no Exemplo 1 são avaliadas utilizando técnicas de filtração em membranas e culturas em caldo. Aproximadamente 50-200 unidades formadoras de colônias (CFU) por mL de quatro organismos padrões recomendados pela United States Pharmacopeia (USP) para testes de eficácia de conservantes são inoculadas em cada formulação. Es-
- 30 ses quatro organismos são identificados da seguinte maneira: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas ae-*

ruginosa (ATCC 9027), e *Candida albicans* (ATCC 10231). Além desses organismos, *S. epidermidis* (ATCC 12228) e *S. aureus* (coagulase negativo, ATCC 27734) também podem ser testados. Após inoculação dos organismos do teste, as formulações para teste são incubadas a 30-35°C. São determinadas as contagens viáveis do organismo do teste em determinados momentos escolhidos (tal como imediatamente após a inoculação e depois de 24 horas de incubação a 30-35°C).

O agente antimicrobiano na formulação é considerado eficaz se o agente antimicrobiano for capaz de retardar o crescimento de microorganismos na composição para não mais do que 1 log de aumento (10 vezes) em 24 horas após contaminação extrínseca.

Exemplo 3

Este exemplo demonstra uma melhora do tempo de reconstituição em formulações de paclitaxel e albumina contendo açúcar. As composições foram preparadas essencialmente conforme descrito nas Patentes U.S. Nº 5,439,686 e 5,916,596, na presença ou ausência de açúcar. Em resumo, o paclitaxel foi dissolvido em uma mistura de clorofórmio/etanol (1:1), e a solução foi adicionada a uma solução de albumina sérica humana. A mistura foi homogeneizada durante 5 minutos em baixa RPM para formar uma emulsão bruta e, a seguir, transferida para um homogeneizador de alta pressão. A emulsificação foi efetuada em 62 - 376 MPa (9000 - 40.000 psi), enquanto a emulsão foi reciclada por pelo menos 5 ciclos. O sistema resultante foi transferido em um evaporador rotativo, e o clorofórmio/etanol foi rapidamente removido a 40°C, em pressão reduzida (30 mm Hg) durante 20-30 minutos. Em seguida, a dispersão foi adicionalmente liofilizada por 48 horas. A torta resultando foi facilmente reconstituída para a dispersão original através da adição de água estéril ou solução salina, que podem conter agente(s) antimicrobiano(s) adicional(is).

Foi adicionado açúcar à solução de albumina sérica humana ou à dispersão antes da liofilização.

Não foram adicionados agentes antimicrobianos nesse experimento particular, embora possam ser adicionados.

As seguintes formulações foram preparadas:

Formulação 1 : A suspensão antes da liofilização continha 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana; 10 mg/ml de manitol. A suspensão foi despejada em frascos com 250 mg de paclitaxel por frasco.

5 Formulação 2: A suspensão antes da liofilização continha 5 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana; 10 mg/ml de sacarose. A suspensão foi despejada em frascos with 250 mg de paclitaxel por frasco.

 Formulação 3: A suspensão antes da liofilização continha 7 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana; 90 mg/ml de sacarose.
10 A suspensão foi despejada em frascos com 300 mg de paclitaxel por frasco.

 Formulação 4: A suspensão antes da liofilização continha 7 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana; 50 mg/ml de manitol. A suspensão foi despejada em frascos com 300 mg de paclitaxel por frasco.

 Formulação 5: A suspensão antes da liofilização continha 7
15 mg/ml de paclitaxel; 56 mg/ml de albumina humana. A suspensão foi despejada em frascos com 300 mg de paclitaxel por frasco.

 Os produtos liofilizados das formulações 3 e 4 foram reconstituídos em menos de 2 minutos. Os tempos de reconstituição para os produtos liofilizados das formulações 1, 2 e 5 foram semelhantes e entre cerca de 8-
20 12 minutos. Foi surpreendentemente constatado que 10mg/ml de açúcares não foram suficientes para diminuir significativamente o tempo de reconstituição para o *nab*-paclitaxel. Cerca de 50-90 mg/ml de açúcares foram necessários para reduzir o tempo de reconstituição.

Exemplo 4

25 Este exemplo demonstra adicionalmente propriedades vantajosas das formulações de paclitaxel/albumina contendo açúcar.

 Em um experimento, a composição de paclitaxel e albumina (*nab*- paclitaxel) foi preparada com e sem a presença de açúcares, conforme descrito acima. Foram preparados frascos liofilizados de albumina-paclitaxel
30 contendo 300 mg por frasco para ambas as formulações. A formulação à base de açúcar continha sacarose em uma concentração de 90 mg/ml. Os produtos liofilizados foram submetidos a condições de estabilidade acelera-

da a 55°C por um período de até 30 dias. A porcentagem de impureza de 7-epitaxol foi determinada no caso de cada formulação, e no tempo zero foi de aproximadamente 0,1%. Com 15 dias e 30 dias a 55°C, foi verificado que o nível de impureza para a formulação isenta de açúcar foi de 0,6% e 0,8%, respectivamente, e foi verificado que o nível de impureza da formulação à base de açúcar foi de 0,4% e 0,6%, respectivamente. Com base na geração de impureza surpreendentemente baixa na formulação à base de açúcar, seu prazo de validade deve ser substancialmente mais longo do que o da formulação isenta de açúcar.

Em outro experimento, aproximadamente 1500 ml da suspensão líquida de cada formulação contendo cerca de 7 mg/ml of de paclitaxel, 56 mg/ml de albumina humana, e 90 mg/ml de sacarose foram submetidos à filtração através de uma série de filtros com um filtro final de 0,2 µm (cápsula EKV 200cm²). A filtrabilidade de cada formulação foi avaliada com base na quantidade de volume da suspensão de nanopartículas filtrável através do filtro. Para a formulação isenta de açúcar, o volume máximo filtrável foi de 1300 ml, ponto em que a pressão de filtração aumentou além de (25 psi), indicando obstrução ou saturação da membrana do filtro. Para a formulação a base de açúcar, foi observado um aumento substancial da filtrabilidade sem aumento da pressão para 1500 ml filtrados. Isso demonstra surpreendentemente que a formulação de *nab*- paclitaxel a base de açúcar é filtrada mais prontamente com perda mínima de potência em comparação com a formulação sem açúcares.

Exemplo 5

Este exemplo demonstra que as *nab*-formulações podem servir como meio de crescimento para microorganismos no caso de contaminação adventícia. As formulações continham 5 mg/ml de docetaxel, paclitaxel, e 17-AAG, respectivamente.

Quatro cepas de microorganismos foram usadas no experimento: *E. coli* (ATCC Lot #97-08/Lot #483284); *S. aureus* (ATCC Lot #1836394/Lot #485823); *C. albicans* (ATCC Lot #98-01 A/Lot #443131); *P. aeruginosa* (ATCC Lot #378667/Lot #484882).

100-600 µl (aproximadamente 100-200 CFU/ml) de cada cepa foi inoculado em 2ml de tubo de amostra de batelada de teste (Veja Tabela 1, cada amostra foi duplicada) e 2 ml de TSB como controle. Placas de Ágar de Soja Tríptica (TSA) foram inoculadas com 10% das amostras (20 gotas de um "loop" descartável estéril de 10 µl), duplicadas para cada amostra. As placas de TSA foram incubadas aerobicamente a 25°C ± 1°C na incubadora de temperatura controlada. As contagens da colônia para o organismo de teste e a CFU/ml foram determinadas em 0 hora, 24 horas e 48 horas após inoculação microbiana.

10 A formulação é julgada como "Sim" (isto é, a formulação passou no teste) se a formulação mostrar não mais do que 10- dobras de aumento no crescimento microbiano durante um período de 24 horas ou um período de 48 horas.

Tabela 1. Crescimento microbiano em 48 horas após a inoculação

Formulação	E. coli	P. aeruginosa	S. aureus	C. albicans
Nab-docetaxel w/citrato (200mM citrato, 300 mM NaCl)	N	Y	Y	N
Nab-docetaxel w/citrato	N	N	N	N
Abraxane	N	N	N	N
Nab-17-AAG	N	N	Y	N

15 Aprovado = Sim (Y) ou Não (N).

20 *Nab*-paclitaxel (formulação de paclitaxel de nanopartículas de albumina) sem agentes antimicrobianos (Abraxane), *nab*-docetaxel (formulação de docetaxel de nanopartículas de albumina) sem agentes antimicrobianos e *nab*-11 AAG (formulação de 17-AAG de nanopartículas de albumina) sem agente antimicrobiano todos apresentaram crescimento bacteriano substancial (>10 dobras) durante um período de 24 ou 48 horas por pelo menos 3 de 4 testes de cepas bacterianas. Veja Tabela 1. Isso confirma que a contaminação adventícia de uma *nab*- formulação sem quaisquer inibidores de crescimento pode resultar em >10-dobras de aumento no crescimento de microorganismos durante 24 ou 48 horas.

Nab-docetaxel com 200 mM de citrato, por outro lado, mostrou

supressão microbiana em 24 e 48 horas exceto no caso de *E. coli*. Isso foi remediado com a adição de EDTA. A complementação de EDTA para *nab*-docetaxel com citrate em qualquer um de 0,001%, 0,01%, 0,1% e 0,2% (peso/peso) suprimiu o crescimento da *E. coli* completamente.

5. Embora a invenção anterior tenha sido descrita com alguns detalhes por meio de ilustração e exemplo para fins de clareza da compreensão, está evidente para aqueles versados na técnica que certas mudanças e modificações menores serão praticadas. Portanto, a descrição e os exemplos não devem ser considerados como limitando o escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende: (a) nanopartículas compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e albumina, (b) um edetato, e (c) sacarose, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a sacarose está em uma quantidade eficaz para elevar a estabilidade química da composição.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a composição tem elevada estabilidade química quando comparada com uma composição sem sacarose ou edetato.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a composição tem um prazo de validade maior quando comparada com uma composição sem sacarose ou edetato.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a composição tem oxidação reduzida quando comparada com uma composição sem sacarose ou edetato.

6. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo, e um açúcar, em que a composição pode ser reconstituída para uma suspensão aquosa estável do agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, e em que o tempo de reconstituição da composição é inferior ao da composição sem açúcar, em que a concentração de açúcar na suspensão reconstituída é 20 a 100 mg/mL, e em que a composição é uma composição enxuta.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um agente antimicrobiano.

8. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo e um agente antimicrobiano que não deferroxamina, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada

pelo fato de que ainda compreende um açúcar.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6, 7 e 9, caracterizada pelo fato de que o açúcar é sacarose.

5 11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6, 7 e 10, caracterizada pelo fato de que o açúcar está em uma quantidade eficaz para aumentar a estabilidade química da composição.

10 12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 11, caracterizada pelo fato de que a composição tem elevada estabilidade química quando comparada com uma composição sem açúcar ou agente antimicrobiano.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 12, caracterizada pelo fato de que a composição tem um prazo de validade maior quando comparada com uma composição sem açúcar ou agente antimicrobiano.

15 14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 13, caracterizada pelo fato de que a composição tem oxidação reduzida quando comparada com uma composição sem açúcar ou agente antimicrobiano.

20 15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 14, caracterizada pelo fato de que a proteína veículo é albumina.

16. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 15, caracterizada pelo fato de que a quantidade de agente antimicrobiano na composição não causa um efeito toxicológico quando a composição é administrada em um indivíduo.

25 17. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 16, caracterizada pelo fato de que o agente antimicrobiano está presente em uma quantidade eficaz para inibir a oxidação na composição.

30 18. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 17, caracterizada pelo fato de que o agente antimicrobiano é um agente quelante.

19. Composição, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o agente quelante é selecionado a partir do grupo que

consiste em edetato, citrato, pentetato, trometamina, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos.

20. Composição, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o agente quelante é um edetato.

5 21. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 17, caracterizada pelo fato de que o agente antimicrobiano é um agente não-quelante.

10 22. Composição, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o agente não-quelante é selecionado a partir do grupo que consiste em sulfitos, ácido benzóico, álcool benzílico, clorobutanol, parabeno, derivados dos mesmos, e misturas dos mesmos.

23. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 15 a 22, caracterizada pelo fato de que a albumina é albumina de soro humano.

15 24. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 15 a 23, caracterizada pelo fato de que a relação de peso da albumina para o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel na composição é cerca de 18:1 ou menos.

20 25. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizada pelo fato de que a composição compreende nanopartículas compreendendo agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis.

25 26. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 15 a 23, caracterizada pelo fato de que a composição compreende nanopartículas de agentes farmacêuticos pouco hidrossolúveis revestidos com albumina.

27. Composição, de acordo com a reivindicação 25 ou 26, caracterizada pelo fato de que as nanopartículas na composição têm um diâmetro médio não superior a cerca de 200 nm.

30 28. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que a composição é estéril filtrável.

29. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizada pelo fato de que a composição é apropriada para

administração parenteral.

30. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizada pelo fato de que o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é selecionado a partir do grupo que consiste em paclitaxel, docetaxel, ortataxel ou outro taxano, geldanamicina, 17-alil amino geldanamicina, tiocolchicina dímero, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, e combretastatin.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é um taxano ou um derivado do mesmo.

32. Composição, de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é um taxano.

33. Composição, de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que o taxano é paclitaxel.

34. Composição, de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de que a composição tem um teor de 7-epitaxol inferior quando comparado com uma composição sem açúcar ou agente antimicrobiano.

35. Composição, de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de que a composição tem um teor de 7-epitaxol inferior quando comparado com uma composição sem sacarose ou edetato.

36. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 35, caracterizada pelo fato de que a porcentagem de impureza de 7-epitaxol na composição com 15 dias a 55 °C é inferior a 0,6%.

37. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 36, caracterizada pelo fato de que a porcentagem de impureza de 7-epitaxol na composição com 30 dias a 55 °C é inferior a 0,8%.

38. Composição de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, 20 e 23 a 37, caracterizada pelo fato de que a quantidade de edetato na composição não causa um efeito toxicológico quando a composição é administrada em um indivíduo.

39. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, caracterizada pelo fato de que a composição não possui um

crescimento microbiano superior a cerca de 10 vezes durante um período de 24 horas mediante exposição a $10\text{-}10^3$ unidades formadoras de colônias a uma temperatura na faixa de 20 a 25 °C.

5 40. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, 20 e 23 a 39, caracterizada pelo fato de que o edetato está presente em uma quantidade eficaz para inibir a oxidação na composição.

41. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, 20 e 23 a 39, caracterizada pelo fato de que o edetato é EDTA.

10 42. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, 20 e 23 a 40, caracterizada pelo fato de que ainda compreende citrato.

43. Composição, de acordo com a reivindicação 42, caracterizada pelo fato de que compreende 200 mM de citrato e EDTA.

15 44. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, 20 e 23 a 43, caracterizada pelo fato de que a concentração de edetato na composição ou na suspensão reconstituída da composição é 0,03 a 0,1 mg / mL.

20 45. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, caracterizada pelo fato de que o pH da composição não é inferior a cerca de 8.

46. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 45, caracterizada pelo fato de que é uma composição farmacêutica.

47. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46, caracterizada pelo fato de que é estéril.

25 48. Frasco lacrado, caracterizado pelo fato de que compreende uma composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 47.

49. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende uma composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 47, e uma instrução de uso da composição para tratamento de doença.

30 50. Uso de uma composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar uma doença.

51. Uso, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que a doença é câncer e o agente farmacêutico pouco hidrossolúvel é um agente antineoplásico.

5 52. Uso, de acordo com a reivindicação 50 ou 51, caracterizado pelo fato de que a quantidade de agente antimicrobiano na composição não causa um efeito toxicológico quando a composição é administrada em um indivíduo.

10 53. Método de preservação de uma composição compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e uma proteína veículo contra o crescimento microbiano significativo, caracterizado pelo fato de que compreende adicionar à composição um agente antimicrobiano diferente de deferoxamina em uma quantidade eficaz para inibir o crescimento microbiano significativo na composição.

15 54. Método de preservação de uma composição compreendendo: (a) nanopartículas compreendendo um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel e albumina, (b) sacarose contra o crescimento microbiano significativo, caracterizado pelo fato de que compreende adicionar à composição um agente antimicrobiano diferente de deferoxamina em uma quantidade eficaz para inibir o crescimento microbiano significativo na composição.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO AGENTES FARMACÊUTICOS POUCO HIDROSSOLÚVEIS ASSOCIADOS A UMA PROTEÍNA VEÍCULO, FRASCO E KIT COMPREENDENDO AS MESMAS, BEM COMO USO E MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO DAS MESMAS".**

5 A presente invenção provê composições que compreendem um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo e um agente antimicrobiano, em que o crescimento microbiano significativo é inibido na composição. A quantidade de agente antimicrobiano na composição pode
10 ser abaixo do nível que induz um efeito toxicológico ou a um nível em que o efeito colateral potencial pode ser controlado ou tolerado. São também providas composições que compreendem um agente farmacêutico pouco hidrossolúvel, uma proteína veículo, um açúcar, e opcionalmente um agente antimicrobiano. Métodos de usar as composições são também providos.