



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104189905 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 10

-
- (21) 申请号 201410319045. 5 *A61K 47/18* (2006. 01)
- (22) 申请日 2006. 08. 30 *A61K 47/12* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61P 35/00* (2006. 01)
- 60/712, 865 2005. 08. 31 US
- 60/736, 931 2005. 11. 14 US
- 60/736, 962 2005. 11. 14 US
- (62) 分案原申请数据
200680038771. 3 2006. 08. 30
- (71) 申请人 阿布拉科斯生物科学有限公司
- 地址 美国加利福尼亚州
- (72) 发明人 N·P·德赛 R·赛尔瓦拉贾 A·杨
- P·M·D·顺-希昂
- (74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司
- 11245
- 代理人 赵蓉民 张全信
- (51) Int. Cl.
- A61K 45/00* (2006. 01)
- A61K 31/337* (2006. 01)
- A61K 47/42* (2006. 01)

权利要求书1页 说明书26页

(54) 发明名称

包含水难溶性药剂和抗微生物剂的组合物

(57) 摘要

本发明提供包含水难溶性药剂、载体蛋白、和抗微生物剂的组合物,其中组合物中显著的微生物生长被抑制。组合物中抗微生物剂的量可以处于引起毒理效应的水平以下或者处于可能的副作用可以被控制或耐受的水平。也提供包含水难溶性药剂、载体蛋白、糖、和任选地抗微生物剂的组合物。也提供使用所述组合物的方法。

1. 组合物,其包括 a) 包含水难溶性药剂和白蛋白的纳米颗粒、b) 乙二胺四乙酸盐、和 c) 蔗糖,其中所述组合物中显著的微生物生长被抑制。
2. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物中白蛋白与所述水难溶性药剂的重量比是 18:1 或更低。
3. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物包括包覆有白蛋白的所述水难溶性药剂的纳米颗粒。
4. 权利要求 3 的组合物,其中所述组合物中白蛋白与所述水难溶性药剂的重量比是 18:1 或更低。
5. 权利要求 3 的组合物,其中所述组合物中的所述纳米颗粒具有不大于 200nm 的平均直径。
6. 权利要求 5 的组合物,其中所述组合物是无菌可滤过的。
7. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物是浓度为 0.1 至 20mg/ml 的所述水难溶性药剂的水悬浮液。
8. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物是冻干组合物,其可以被重建为 0.1 至 20mg/ml 浓度的所述水难溶性药剂的水悬浮液。
9. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物适合肠胃外施用。
10. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物不含聚氧乙基化蓖麻油。

包含水难溶性药剂和抗微生物剂的组合物

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请日为2006年8月30日、申请号为200680038771.3(PCT/US2006/033931)、发明名称为“包含水难溶性药剂和抗微生物剂的组合物”。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求2005年8月31日提交的美国临时申请60/712,865号、2005年11月14日提交的美国临时申请60/736,962号和2005年11月14日提交的美国临时申请60/736,931号的优先权权益,所述申请在此引入其全部内容作为参考。

技术领域

[0004] 本申请涉及组合物,其包含用于肠胃外或其它用途的、与蛋白质结合的水难溶性药剂(protein-associated poorly water soluble pharmaceutical agents),其进一步包含抗微生物剂。

背景技术

[0005] 许多用于肠胃外使用的药物,尤其是那些静脉内施用的药物,引起不需要的副作用。这些药物常常是水不溶性的,并且因此用增溶剂、表面活性剂、溶剂、和/或乳化剂来制备,所述增溶剂、表面活性剂、溶剂、和/或乳化剂在被施用给患者时可能是刺激性的、过敏性的或毒性的(见,如,Briggs等,Anesthesia37:1099(1982);和Waugh等,Am. J. Hosp. Pharmacists,48:1520(1991))。例如,化疗药物紫杉醇(paclitaxel)对卵巢癌、乳腺癌、肺癌、食道癌和头颈部癌症是有效的。然而,已经显示,紫杉醇导致与施用有关的毒性,以及显著的急性和累积毒性,如骨髓抑制、粒细胞缺乏性发热、过敏性反应和周围神经病。紫杉醇是非常难溶于水的,其结果是,实际上不能用水配制进行静脉内(IV)施用。传统上,在含有聚氧乙基化蓖麻油(克列莫佛)(Cremophor)作为主要溶剂和高浓度乙醇作为助溶剂的溶液中配制紫杉醇用于IV施用。克列莫佛与副作用有关,所述副作用可能是严重的,包括过敏反应和需要用皮质类固醇、抗组胺剂和H₂受体阻滞剂预处理的其它超敏反应(参见,例如,Gelderblom等,Eur. J. of Cancer,37:1590-1598,(2001))。类似地,多西紫杉醇(docetaxel)被用于蒽环类抗生素抗性乳腺癌的治疗,但是其也被显示诱发超敏反应副作用和可能严重的液体滞留。

[0006] 为了防止与药物制剂施用有关的副作用相关的问题,开发了替代性制剂(formulations)。例如,Abraxane™是不含克列莫佛的、蛋白质稳定化的紫杉醇制剂,其被开发以减轻由克列莫佛EL/乙醇制剂引起的副作用或使该副作用减到最少。类似的含蛋白质的制剂也已经被开发用于其他紫杉烷类如多西紫杉醇和ortataxel,以及其它药物。

[0007] 因为蛋白质是微生物生长的良好基质,当使用这些含有蛋白质的制剂时,遇到的一个主要挑战是可能的微生物污染。例如,为了将微生物污染的风险降到最低,目前的Abraxane™静脉制剂以冻干的形式贮存,并且应该在其于水介质中重建之后立即被注射(如,在数小时之内)。细菌生长可能是由于在含有单次剂量的容器中的不慎污染。当需要

从容器中取出多次剂量时,细菌污染甚至更是问题。

[0008] 抗菌剂如 EDTA、喷替酸盐 (pentetate)、或含有亚硫酸盐的药剂通常是已知的并且被用于药物组合物中。参见,如美国专利第 5,714,520、5,731,355、5,731,356、6,028,108、6,100,302、6,147,122、6,177,477、6,399,087、和 6,469,069 号,国际专利申请 WO 99/39696 号,和美国专利公布第 20050004002 号。然而,许多抗菌剂是相当有毒的。例如,对于儿童群体和普通群体中对硫过敏的那些个体,向药物制剂加入亚硫酸盐出现可能的不利影响。参见,如, Baker 等, *Anesthesiology*, 103(4):1-17(2005); Mirejovsky, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 58:1047(2001)。在制备含有蛋白质的药物组合物时,这些抗菌剂的毒性成为明显的问题,为了对抗其中明显的微生物生长,经常需要比不含蛋白质的制剂更多的抗微生物剂。

[0009] 此外,已经知道许多抗微生物剂与蛋白质相互作用并且引起稳定性问题,如聚集。参见,如 Lam 等, *Pharm. Res.* 14:725-729(1997)。抗微生物剂对蛋白质稳定性的影响为制备水难溶性药剂的含蛋白质组合物带来了困难的问题,因为通常需要适当的蛋白质构型来稳定组合物中的水难溶性药剂。

[0010] 因此,需要开发水难溶性药剂的含蛋白质制剂,其包含提供期望的抗菌效力、但不显著影响蛋白质稳定性和 / 或在施用时不引起无法接受的毒理作用的抗微生物剂。也需要开发能够被更容易地重建的水难溶性药剂的含蛋白质制剂。

[0011] 本文引用的所有出版物、专利、专利申请和公开的专利申请的公开内容,在此通过引用其全部内容作为参考。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明提供组合物(如药物组合物),其包括水难溶性药剂、载体蛋白(如白蛋白,例如,人血清白蛋白(HSA))、和抗微生物剂,其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中,组合物中显著的微生物生长被抑制,所述抑制持续指定的时期,如至少大约 4 小时(包括例如,至少大约下列任意:8、12、16、24、36、48、60、72、84、96、108、或 120 小时)。在一些实施方式中,与不包含抗微生物剂的组合物相比,所述组合物对微生物污染的易感性低。在一些实施方式中,本发明的组合物包括水难溶性药剂、载体蛋白(如白蛋白,例如 HAS)、和抗微生物剂,其中抗微生物剂的量有效抑制组合物(一种或多种)中显著的微生物生长。

[0014] 在一些实施方式中,水难溶性药剂是抗肿瘤剂或化疗剂。在一些实施方式中,水难溶性药剂是下列中的任意(在一些实施方式中,选自):紫杉醇、多西紫杉醇、ortataxel 或其它紫杉烷类、格尔德霉素、17-烯丙基氨基格尔德霉素(17-allyl amino geldanamycin)、硫代秋水仙碱(thiocolchicine)和其二聚体、雷帕霉素(rapamycin)、环孢菌素(cyclosporine)、埃坡霉素(epothilone)、根赤壳菌素(radicalin)、和考布他汀(combretastatin)。例如,在一些实施方式中,提供组合物,其包括紫杉烷或其衍生物(如紫杉醇、多西紫杉醇、或 ortataxel)、载体蛋白(如白蛋白,例如 HSA)、和抗微生物剂,其中,组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中,提供组合物,其包括紫杉烷或其衍生物,(如紫杉醇、多西紫杉醇、或 ortataxel)、载体蛋白(如白蛋白,例如 HSA)、和抗微生物剂,其中,抗微生物剂的量有效抑制组合物中显著的微生物生长。在一些实施方式中,水难溶性药剂是无定形的和 / 或非结晶的紫杉烷(如紫杉醇)。在一些实施方式中,用于制备

组合物的水难溶性药剂是无水形式（如无水多西紫杉醇）。在一些实施方式中，抗微生物剂不是去铁胺（即，除了去铁胺）。

[0015] 在一些实施方式中，提供包含水难溶性药剂、载体蛋白（如白蛋白，例如 HSA）、和抗微生物剂的组合物，其中抗微生物剂是螯合剂，并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，提供组合物，其包括紫杉烷或其衍生物（如紫杉醇、多西紫杉醇、或 ortataxel）、载体蛋白（如白蛋白，例如 HSA）、和抗微生物剂，其中抗微生物剂是螯合剂，并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，抗微生物剂是多齿螯合剂（polydentate chelating agent）。在一些实施方式中，抗微生物剂包含一种或多种羧酸基团。在一些实施方式中，螯合剂不是去铁胺（即，除了去铁胺）。在一些实施方式中，螯合剂是下列任意（并且在一些实施方式中，选自）：乙二胺四乙酸盐、柠檬酸盐、喷替酸盐（pentetate）、氨基丁三醇、山梨酸酯、抗坏血酸、其衍生物、和其混合物。在一些实施方式中，螯合剂包括柠檬酸盐和 EDTA（乙二胺四乙酸）。

[0016] 在一些实施方式中，提供包含水难溶性药剂、载体蛋白（如白蛋白，例如 HSA）、和抗微生物剂的组合物，其中抗微生物剂是非螯合剂，并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，提供组合物，其包括紫杉烷或其衍生物（如紫杉醇、多西紫杉醇、或 ortataxel）、载体蛋白（如白蛋白，例如 HSA）、和抗微生物剂，其中抗微生物剂是非螯合剂，并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，非螯合抗微生物剂起助氧化剂（pro-oxidant）的作用。在一些实施方式中，非螯合抗微生物剂起抗氧化剂的作用。在一些实施方式中，非螯合剂是下列中的任意（并且在一些实施方式中，选自）：亚硫酸盐、苯甲酸、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸酯、和其衍生物。

[0017] 在一些实施方式中，组合物包含水难溶性药剂、白蛋白、和抗微生物剂，其中组合物中白蛋白与水难溶性药剂的重量比是大约 0.01 : 1 至大约 100 : 1，并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，组合物包含水难溶性药剂、白蛋白、和抗微生物剂，其中组合物中白蛋白与水难溶性药剂的重量比是大约 18 : 1 或以下（包括，例如，大约 1 : 1 至大约 18 : 1、大约 2 : 1 至大约 15 : 1、大约 3 : 1 至大约 12 : 1、大约 4 : 1 至大约 10 : 1、大约 5 : 1 至大约 9 : 1、和大约 9 : 1 中的任意），并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，组合物包括紫杉烷或其衍生物（如紫杉醇、多西紫杉醇、或 ortataxel）、白蛋白、和抗微生物剂，其中组合物中白蛋白与紫杉烷或其衍生物的重量比是大约 18 : 1 或以下（包括例如，大约 1 : 1 至大约 18 : 1、大约 2 : 1 至大约 15 : 1、大约 3 : 1 至大约 12 : 1、大约 4 : 1 至大约 10 : 1、大约 5 : 1 至大约 9 : 1、和大约 9 : 1 中的任意），并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，水难溶性药剂（如紫杉烷或其衍生物）被白蛋白包覆。在一些实施方式中，抗微生物剂是螯合剂，如下列中的任意（在一些实施方式中，选自）：乙二胺四乙酸盐、柠檬酸盐、喷替酸盐、氨基丁三醇、山梨酸酯、抗坏血酸、其衍生物、和其混合物。在一些实施方式中，螯合剂不是去铁胺（即，除了去铁胺）。在一些实施方式中，抗微生物剂是非螯合剂，如下列中的任意（在一些实施方式中，选自）：亚硫酸盐、苯甲酸、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸酯、其衍生物、和其混合物。在一些实施方式中，组合物进一步包括糖（如本文描述的糖）。

[0018] 在一些实施方式中，组合物包括与蛋白质结合的（protein-associated）水难溶性药剂和抗微生物剂，其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，组合物

包括与蛋白质结合的紫杉烷或其衍生物（如与蛋白质结合的紫杉醇、与蛋白质结合的多西紫杉醇、或与蛋白质结合的 ortataxel）和抗微生物剂，其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，抗微生物剂是螯合剂，如下列中的任意（并且在一些实施方式中，选自）：乙二胺四乙酸盐、柠檬酸盐、喷替酸盐、氨基丁三醇、山梨酸酯、抗坏血酸、其衍生物、和其混合物。在一些实施方式中，螯合剂不是去铁胺（即，除了去铁胺）。在一些实施方式中，抗微生物剂是非螯合剂，如下列中的任意（在一些实施方式中，选自）亚硫酸盐、苯甲酸、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸酯、其衍生物、和其混合物。

[0019] 在一些实施方式中，蛋白质 / 药剂是颗粒形式，其在各种实施方式中可以具有如本文所述的平均直径。

[0020] 在一些实施方式中，组合物包括 (1) 颗粒（如纳米颗粒），其包括（在多种实施方式中，由其组成或基本上由其组成）：水难溶性药剂和载体蛋白；和 (2) 抗微生物剂，其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，水难溶性药剂被载体蛋白所包覆。在一些实施方式中，组合物包括颗粒（如纳米颗粒），所述颗粒包括（在多种实施方式中，由其组成或基本上由其组成）：(1) 紫杉烷或其衍生物（如紫杉醇、多西紫杉醇、或 ortataxel）和载体蛋白；和 (2) 抗微生物剂，其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，紫杉烷或其衍生物被载体蛋白包覆。在一些实施方式中，抗微生物剂是螯合剂，如下列中的任意（并且在一些实施方式中，选自）：乙二胺四乙酸盐、柠檬酸盐、喷替酸盐、氨基丁三醇、山梨酸酯、抗坏血酸、其衍生物、和其混合物。在一些实施方式中，螯合剂不是去铁胺（即，除了去铁胺）。在一些实施方式中，抗微生物剂是非螯合剂，如下列中的任意（在一些实施方式中，选自）：亚硫酸盐或其衍生物、苯甲酸、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸酯、其衍生物、和其混合物。

[0021] 在一些实施方式中，组合物包括：(1) 颗粒（如纳米颗粒），其包括（在多种实施方式中，由其组成或基本上由其组成）水难溶性药剂和白蛋白；和 (2) 抗微生物剂，其中组合物中白蛋白与水难溶性药剂的重量比是大约 0.01:1 至大约 100:1，并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，组合物包括：(1) 颗粒（如纳米颗粒），其包括（在多种实施方式中，由其组成或基本上由其组成）水难溶性药剂和白蛋白；和 (2) 抗微生物剂，其中组合物中白蛋白与水难溶性药剂的重量比是大约 18:1 或以下（包括例如，大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 12:1、大约 4:1 至大约 10:1、大约 5:1 至大约 9:1、和大约 9:1 中的任意），并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，组合物包括（如由其组成或基本上由其组成）：(1) 颗粒（如纳米颗粒），其包括紫杉烷或其衍生物（如紫杉醇、多西紫杉醇、或 ortataxel）和白蛋白；和 (2) 抗微生物剂，其中组合物中白蛋白与紫杉烷或其衍生物的重量比是大约 18:1 或以下（包括例如，大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 12:1、大约 4:1 至大约 10:1、大约 5:1 至大约 9:1、和大约 9:1 中的任意），并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，水难溶性药剂（如紫杉烷或其衍生物）被白蛋白包覆。在一些实施方式中，抗微生物剂是螯合剂，如下列中的任意（在一些实施方式中，选自）：乙二胺四乙酸盐、柠檬酸盐、喷替酸盐、氨基丁三醇、山梨酸酯、抗坏血酸、其衍生物、和其混合物。在一些实施方式中，螯合剂不是去铁胺（即，除了去铁胺）。在一些实施方式中，螯合剂不是柠檬酸盐（即，除了柠檬酸盐）。在一些实施方式中，抗微生物剂是非螯合剂，如下列中的任意

(在一些实施方式中,选自):亚硫酸盐、苯甲酸、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸酯、其衍生物、和其混合物。在一些实施方式中,组合物进一步包含糖(如本文描述的糖)。在一些实施方式中,水难溶性药剂是多西紫杉醇或其衍生物。

[0022] 在一些实施方式中,组合物包括:(1)颗粒(如纳米颗粒),其包括(在多种实施方式中,由其组成或基本上由其组成)紫杉醇和白蛋白;和(2)抗微生物剂,其中组合物中白蛋白与紫杉醇的重量比(w/w)是大约0.01:1至大约100:1,并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中,组合物包括:(1)颗粒(如纳米颗粒),其包括(在多种实施方式中,由其组成或基本上由其组成)紫杉醇和白蛋白;和(2)抗微生物剂,其中白蛋白与紫杉醇的重量比(w/w)是大约18:1或以下(包括例如,大约1:1至大约18:1、大约2:1至大约15:1、大约3:1至大约12:1、大约4:1至大约10:1、大约5:1至大约9:1、和大约9:1中的任意),并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中,白蛋白与紫杉醇的重量比是大约下列任意:18:1或以下、15:1或以下、14:1或以下、13:1或以下、12:1或以下、11:1或以下、10:1或以下、9:1或以下、8:1或以下、7:1或以下、6:1或以下、5:1或以下、4:1或以下、和3:1或以下。在一些实施方式中,紫杉醇被白蛋白包覆。在一些实施方式中,组合物基本上不含(如不含)克列莫佛。在一些实施方式中,组合物包括含有紫杉醇和白蛋白(如包覆有白蛋白的紫杉醇颗粒)的颗粒(如纳米颗粒)的稳定水悬浮液,其中组合物进一步包括抗微生物剂,其中组合物中白蛋白和紫杉醇的重量比是大约9:1或以下,并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中,组合物包括干(如冻干的)组合物,其可以被重建(或重悬或再水化)以形成通常稳定的包含紫杉醇和白蛋白(如被白蛋白包覆的紫杉醇)的颗粒(如纳米颗粒)的水悬浮液,其中组合物进一步包括抗微生物剂,其中组合物中白蛋白和紫杉醇的重量比是大约18:1或以下(包括例如,大约1:1至大约18:1、大约2:1至大约15:1、大约3:1至大约12:1、大约4:1至大约10:1,大约5:1至大约9:1、和大约9:1中的任意),并且其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中,抗微生物剂是螯合剂,如下列中的任意(并且在一些实施方式中,选自):乙二胺四乙酸盐、柠檬酸盐、喷替酸盐、氨基丁三醇、山梨酸酯、抗坏血酸、其衍生物、和其混合物。在一些实施方式中,螯合剂不是去铁胺(即,除了去铁胺)。在一些实施方式中,抗微生物剂是非螯合剂,如下列中的任意(在一些实施方式中,选自):亚硫酸盐或其衍生物、苯甲酸、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸酯、其衍生物、和其混合物。在一些实施方式中,组合物进一步包括糖(如本文中所述的糖)。

[0023] 在一些实施方式中,本文所描述的颗粒(如纳米颗粒)具有不大于大约下列任意的平均直径(average diameter)或直径均值(mean diameter):1000、900、800、700、600、500、400、300、200、和100纳米(nm)。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或直径均值不大于大约200纳米。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或直径均值在大约20纳米至大约400纳米之间。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或直径均值在大约40纳米至大约200纳米之间。在一些实施方式中,颗粒是无菌可滤过的。

[0024] 在一些实施方式中,组合物包括水难溶性药剂(如紫杉醇或其衍生物)、载体蛋白(如白蛋白)、和抗微生物剂——其量可有效抑制组合物中显著的微生物生长。在一些实施方式中,组合物包括水难溶性药剂(如紫杉醇或其衍生物)、载体蛋白(如白蛋白)——其量可有效稳定水介质中的水难溶性药剂、和抗微生物剂——其量可有效抑制组合物中显

著的微生物生长。在一些实施方式中,组合物包括水难溶性药剂(如紫杉烷或其衍生物)、载体蛋白(如白蛋白)——其量可有效减少人体中施用水难溶性药剂的一种或更多种副作用、和抗微生物剂——其量可有效抑制组合物中显著的微生物生长。在一些实施方式中,抗微生物剂是螯合剂,如下列中的任意(并且在一些实施方式中,选自):乙二胺四乙酸盐、柠檬酸盐、喷替酸盐、氨基丁三醇、山梨酸酯、抗坏血酸、其衍生物、和其混合物。在一些实施方式中,抗微生物剂是非螯合剂,如下列中的任意(在一些实施方式中,选自):亚硫酸盐、苯甲酸、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸酯、其衍生物、和其混合物。抗微生物剂的具体量在下文进一步描述。

[0025] 本文描述的组合物可以是稳定的水难溶性药剂的水悬浮液,如浓度为下列任意的稳定的水难溶性药剂的水悬浮液:大约 0.1 至大约 100mg/ml、大约 0.1 至大约 50mg/ml、大约 0.1 至大约 20mg/ml、大约 1 至大约 10mg/ml、大约 2mg/ml 至大约 8mg/ml、大约 4 至大约 6mg/ml、和大约 5mg/ml。在一些实施方式中,水难溶性药剂的浓度是至少大约下列任意:1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、和 50mg/ml。

[0026] 在一些实施方式中,组合物是干(如冻干)组合物,其可以被重建、重悬或再水化以形成通常稳定的水难溶性药剂的水悬浮液。在一些实施方式中,组合物是通过重建或重悬干组合物获得的液体(如含水)组合物。在一些实施方式中,组合物是可以被干燥(如冻干)的中间液体(如含水)组合物。

[0027] 在一些实施方式中,组合物适合肠胃外(如静脉内)施用。在一些实施方式中,组合物适合多剂量施用。在一些实施方式中,组合物是无菌可滤过的。在一些实施方式中,当组合物被施用给个体时,其在个体(如人体)中不引起明显的副作用。在一些实施方式中,本文描述的组合物基本上不含(如不含)表面活性剂。在一些实施方式中,本文描述的组合物基本上不含(如不含)克列莫佛。本文描述的包含抗微生物剂的组合物可以进一步包括糖或其它冻干或重建助剂(辅助剂)。

[0028] 在一些实施方式中,组合物中抗微生物剂的量是在引起毒理效应的水平(即,在临床可接受的毒性水平之上)以下,或处于这样的水平:当组合物被施用给个体时,其可能的副作用可以被控制或耐受。在一些实施方式中,抗微生物剂以这样的量存在:其不对组合物中载体蛋白的稳定性或特性产生不利影响。

[0029] 在另一个方面,提供包括水难溶性药剂、载体蛋白(如白蛋白)、和糖的组合物(如冻干组合物或可以被冻干的中间液体组合物)。在一些实施方式中,组合物包括:(1) 颗粒(如纳米颗粒),其包括(在多种实施方式中,由其构成或基本上由其构成)水难溶性药剂(如紫杉烷或其衍生物)和白蛋白;和(2) 糖,其中组合物中白蛋白与水难溶性药剂的重量比是大约 0.01:1 至大约 100:1。在一些实施方式中,组合物包括:(1) 颗粒(如纳米微粒),其包括(在多种实施方式中,由其构成或基本上由其构成)水难溶性药剂(如紫杉烷或其衍生物)和白蛋白;和(2) 糖,其中组合物中白蛋白与水难溶性药剂的重量比是大约 18:1 或以下(包括例如,大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 12:1、大约 4:1 至大约 10:1、大约 5:1 至大约 9:1、和大约 9:1 中的任意)。在一些实施方式中,水难溶性药剂被白蛋白包覆。在一些实施方式中,组合物是干(如冻干)组合物,其中冻干的组合物可以被重建(或被重悬浮或再水化)以形成通常稳定的水难溶性药剂的水悬浮液,

并且其中组合物在水溶液中的重建时间少于不含糖的组合物的重建时间。在一些实施方式中,组合物或由组合物产生的重建悬浮液中的糖浓度为大约 50mg/ml 以上。在一些实施方式中,组合物进一步包括抗微生物剂,如本文描述的抗微生物剂。在一些实施方式中,水难溶性药剂是多西紫杉醇或其衍生物。

[0030] 在一些实施方式中,本发明提供了包括紫杉醇、白蛋白、和糖的组合物,其中白蛋白与紫杉醇的重量比是大约 9:1 或以下,并且其中组合物或由组合物产生的重建悬浮液中的糖为大约 50mg/ml 以上。在一些实施方式中,组合物包括:(1) 颗粒(如纳米微粒),其包括(在多种实施方式中,由其构成或基本上由其构成)紫杉醇和白蛋白;和(2) 糖,其中组合物中白蛋白和紫杉醇的重量比是大约 18:1 或以下(包括例如,大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 12:1、大约 4:1 至大约 10:1、大约 5:1 至大约 9:1、和大约 9:1 中的任意),并且其中组合物或由组合物产生的重建悬浮液中的糖为大约 50mg/ml 以上。

[0031] 在一些实施方式中,与没有糖的组合物相比,糖的量有效增加组合物中水难溶性药剂的稳定性。在一些实施方式中,与没有糖的组合物相比,糖的量有效改善组合物的过滤性。在一些实施方式中,与没有糖的组合物相比,糖的量有效减少冻干组合物重建过程中产生泡沫。

[0032] 也提供本文描述的组合物单位剂型,在适当包装(如小瓶或容器(包括密封的小瓶或容器以及无菌密封的小瓶或容器))中包含本发明组合物的或单位剂型的制品,和包括组合物的试剂盒。本发明也提供制备和使用本文所述的这些组合物的方法。

[0033] 应当理解,可以组合本文描述的各种实施方式中的一种、一些、或所有特性以形成本发明的其它实施方式。

[0034] 发明详述

[0035] 本发明在一方面提供组合物,其包括:包含水难溶性药剂、载体蛋白、和抗微生物剂的药物组合物。与不包含载体蛋白的组合物相比,该组合物中的载体蛋白通常使水难溶性药剂更容易在水介质中悬浮和/或帮助维持悬浮。载体蛋白通常,但不必须,以足以稳定水悬浮液中水难溶性药剂的量和/或以有效降低水难溶性药剂向个体(如人)中施用的一种或多种副作用的量存在。抗微生物剂通常以有效抑制(如延迟、降低、减缓、和/或防止)组合物中显著的微生物生长的量存在。优选地,组合物中抗微生物剂的量处于引起毒理效应的水平以下或者处于可能的副作用可被控制或耐受的水平下。

[0036] 另一方面,提供包括水难溶性药剂、载体蛋白(如白蛋白)、和糖的组合物(如冻干组合物或可以被冻干的中间液体组合物)。

[0037] 对“组合物”或“多种组合物”的一般引用包括并且可应用于本发明的组合物。本发明也提供包含本文所述成分的药物组合物。

[0038] 本文提及的紫杉醇适用于紫杉醇或其衍生物,并且因此,本发明考虑和包括这两类实施方式。对“紫杉醇”的提及是为了简化描述并且是示范性的。紫杉醇的衍生物或类似物包括但不限于,在结构上与紫杉醇相似的化合物或同紫杉醇属于同一普通化学种类的化合物,如多西紫杉醇。在一些实施方式中,紫杉醇的衍生物或类似物保持紫杉醇的相似的生物学、药理学、化学和/或物理学特性(包括,例如官能性(功能))。紫杉醇的衍生物或类似物的例子包括多西紫杉醇和 ortataxel。这种相同的描述原则适用于本文提供的其它

药剂,如包括,例如抗微生物剂和水难溶性药剂(如紫杉烷(包括多西紫杉醇、ortataxel 或其它紫杉烷类)、格尔德霉素、17-烯丙基氨基格尔德霉素、硫代秋水仙碱和其二聚体、雷帕霉素、环孢菌素、埃坡霉素、根赤壳菌素、和考布他汀)。

[0039] 应当理解,本文描述的本发明的方面和实施方式包括“由其组成(由……组成, consisting of)”和/或“基本上由其组成(基本上由……组成, consistng essentially of)”的方面和实施方式。

[0040] 抗微生物剂

[0041] 本文使用的术语“抗微生物剂”指能够抑制(如延迟、降低、减缓、和/或预防)一种或多种微生物生长的药剂。通过本领域已知的许多方法,可以测量或表示显著的微生物生长,如下面的一种或多种:(1)当组合物被施用给个体时,组合物中的微生物生长足以引起对个体的一种或多种不利作用;(2)被外来污染时(如在20至25°C的温度范围下,暴露于 $10-10^3$ 个菌落形成单位),在一定时期内(例如24小时的时期内),微生物生长增加大约10倍以上。显著的微生物生长的其它指标在本文中描述。

[0042] 本文描述的抗微生物剂可以有效地抵抗细菌(包括革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌二者)、真菌、或霉菌中的一种或多种的生长。例如,在一些实施方式中,抗微生物剂有效抵抗下列任何一种或多种的生长:革兰氏阳性球菌(如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)),发酵革兰氏阴性杆菌(fermentative gram-negative rods)(如肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*))、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、大肠杆菌(*Escherichia Coli*)、变形杆菌(*Proteus species*)、和日勾维肠杆菌(*Enterobacter gergoviae*)),非发酵革兰氏阴性杆菌(如绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、洋葱假单胞菌(*Pseudomonas cepacia*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluoresceins*)、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)、黄杆菌(*Flavobacterium*)和不动杆菌(*Acinetobacter species*)),和孢子形成细菌(如枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*))。在一些实施方式中,抗微生物剂有效抵抗下列任何一种或多种:酵母(如白色念珠菌(*Candida albicans*)、近平滑假丝酵母(*Candida parapsilosis*))和霉菌(如黑曲霉(*Aspergillus niger*)和点青霉(*Penicillium notatum*))。

[0043] 其生长可以被抑制的其它细菌包括,例如,蜡状芽孢杆菌(*B. cereus*)、*B. cohaerens*、巨大芽胞杆菌(*B. megatherium*)、*B. plicatus*、*B. ubicutarius*、*Corynebacterium nicotinovorans*、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、阿拉伯糖乳酸杆菌(*Lactobacillus arabinosus*)、*L. aseii*、*Ps. Effuse*、和 *Ps. Ovalis*。其生长可以被抑制的其它真菌包括,例如,克柔念珠菌(*Candida krusei*)、假热带念珠菌(*C. pseudotropicalis*)、异常汉逊酵母(*Hansenula anomala*)、膜醭毕赤酵母(*Pichia membranaefaciens*)、*S. anamensis*、酿酒酵母(*S. cerevisiae*)、葡萄酒酵母(*S. ellipsoideus*)、*S. spec*、*Torula lipolytica*、异形威立氏酵母(*Willia anomala*)、和 *Z. nussbaumii*。其生长可以被抑制的其它霉菌包括,例如,*Trichoderma lignorm*、*Fusarium spec*、粉红粘帚霉(*Gliocladium roseum*)、*Mucor spec*、和 *Penicillium glausum*。

[0044] 可以通过本领域已知的方法测定抗微生物剂针对各种微生物的效力,如美国药典/欧洲药典(USP/EP)防腐效率试验或其修改方法。见 Sutton and Porter, PDA J Pharm. ScL Tech., 2002;56:6, 300-311。也见美国专利公布号第2004/0009168号。例如,可以使

用膜过滤技术和肉汤培养 (broth cultures), 评价最终组合中抗微生物剂的生长抑制能力。可以将美国药典 (USP) 推荐的用于防腐效率试验的每毫升 (mL) 大约 50–200 菌落形成单位 (colony forming units (CFU)) 的四种标准生物接种在每一种制剂中。这四种生物被确定为: 金黄色葡萄球菌 (ATCC6538)、大肠杆菌 (ATCC8739)、绿脓杆菌 (ATCC9027)、和白色念珠菌 (ATCC10231)。除了这些生物以外, 也可以检测表皮葡萄球菌 (ATCC12228)、和金黄色葡萄球菌 (凝固酶阴性, ATCC27734)。在接种测试生物之后, 可以在 30–35°C 温育测试制剂。可以测定在选取的时间点 (如接种之后立即和 30–35°C 温育 24 小时之后) 测试生物的存活计数。

[0045] 在一些实施方式中, 抗微生物剂的量有效抑制显著的微生物生长至少大约 4、8、12、18、24、36、48、60、72、84、96 或 108、或 120 小时中的任意时间。

[0046] 例如, 如果在外来污染后大约 24 小时内, 抗微生物剂能够阻止组合物中的微生物生长至增加不大于大约 1 个对数 (10 倍), 则认为抗微生物剂是有效的。在一些实施方式中, 在细菌样品中, 如果抗微生物剂使得在大约第 7 天比最初计数降低至少大约 1.0 个对数、在大约第 14 天降低大约 3.0 个对数、和 / 或在大约第 28 天计数没有升高, 则该抗微生物剂是有效的。在一些实施方式中, 在细菌样品中, 如果抗微生物剂使得在大约第 6 小时比最初计数降低至少大约 2.0 个对数、在大约第 24 小时降低大约 3.0 个对数、和 / 或在大约第 28 天没有恢复, 则该抗微生物剂是有效的。在一些实施方式中, 在酵母和霉菌样品中, 如果抗微生物剂使得在大约第 7 天比最初计数降低大约 2.0 个对数和 / 或在大约第 28 天没有升高, 则该抗微生物剂是有效的。在一些实施方式中, 在细菌样品中, 如果抗微生物剂使得在大约第 24 小时比最初计数降低至少大约 1.0 个对数、在大约第 7 天降低大约 3.0 个对数、和在大约第 28 天没有升高, 则该抗微生物剂是有效的。在一些实施方式中, 在酵母和霉菌样品中, 如果抗微生物剂使得在大约第 14 天比最初计数降低大约 1.0 个对数和在大约第 28 天没有升高, 则该抗微生物剂是有效的。

[0047] 在一些实施方式中, 组合物中抗微生物剂的量处于引起毒理效应的水平 (即, 在临床可接受的毒性水平以上) 以下, 或者处于这样的水平: 当组合物被施用给个体时, 其可能的副作用可被控制或耐受。测定给个体施用的药剂的毒性或副作用的方法在本领域通常是已知的, 并且取决于组合物中具体的抗微生物剂。例如, 当以高浓度施用给个体时, 许多钙整合抗微生物剂 (如 EDTA) 可引起心脏问题 (如心律失常)。因此, 可以监测心律失常的指标以评价钙整合药剂的毒性效应。也可以在动物模型上评价其它指标如贫血 (对于离子整合剂)、体重减轻、和死亡率以确定抗微生物剂的最佳用量。

[0048] 在一些实施方式中, 抗微生物剂以不对组合物中载体蛋白的稳定性或性质产生不利影响的量存在。在一些实施方式中, 抗微生物剂 (如 EDTA 和为抗氧化剂的非整合抗微生物剂) 以有效抑制组合物中的氧化作用的量存在。组合物中抗微生物剂的具体量将依赖于组合物中具体的抗微生物剂或药剂而变化, 其在下文被进一步详述。

[0049] 螯合剂

[0050] 在一些实施方式中, 抗微生物剂是螯合剂。螯合剂主要通过除去基本金属离子 (如钙、锌、镁等) 起抗微生物剂的作用并且使它们不能为基本代谢过程所利用。这些螯合剂或者特异于特定金属离子 (如钙、锌、镁等), 或者表现出广谱的金属离子特异性。在一些实施方式中, 螯合剂是多齿的 (polydentate)。在一些实施方式中, 螯合剂包括一个或多个

羧酸基。在一些实施方式中,螯合剂不是去铁胺。合适的螯合剂包括,但不限于:乙二胺四乙酸盐、柠檬酸盐、喷替酸盐、氨基丁三醇、山梨酸酯、抗坏血酸、其衍生物、和其混合物。

[0051] 本文考虑的一种抗微生物剂是乙二胺四乙酸盐,即乙二胺四乙酸(EDTA)和其衍生物。用于本发明的合适的衍生物包括乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸四钠和乙二胺四乙酸钙二钠。乙二胺四乙酸盐的种类不是关键的,条件是其行使抑制显著的微生物生长的功能达延长的时期(如至少大约24小时)。在一些实施方式中,乙二胺四乙酸盐以大约0.001mg/ml至大约1mg/ml的浓度存在于组合物中,浓度包括,例如,0.01mg/ml至大约1mg/ml、大约0.01mg/ml至大约0.5mg/ml、大约0.01mg/ml至大约0.3mg/ml、大约0.02mg/ml至大约0.2mg/ml、大约0.03mg/ml至大约0.1mg/ml、和大约0.05mg/ml中的任意。在一些实施方式中,乙二胺四乙酸盐的浓度为大约1mg/ml以下,如大约下列任意以下: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、或0.001mg/ml。在一些实施方式中,组合物中乙二胺四乙酸盐与水难溶性药剂的重量比是大约0.002:1至大约0.2:1,包括例如,大约0.002:1至大约0.1:1、大约0.002:1至大约0.06:1、大约0.004:1至大约0.04:1、大约0.006:1至大约0.02:1、和大约0.01:1。在一些实施方式中,组合物中乙二胺四乙酸盐和水难溶性药剂的重量比为大约下列任意以下:0.2:1、1.5:1、0.1:1、0.05:1、0.01:1、和0.005:1。

[0052] 本文考虑的另一抗微生物剂是柠檬酸盐,如柠檬酸钠和柠檬酸。合适的柠檬酸盐的浓度包括,例如,大约0.1mg/ml至大约200mg/ml、大约0.2mg/ml至大约100mg/ml、大约0.3mg/ml至大约50mg/ml、大约0.5mg/ml至大约10mg/ml、和大约1mg/ml至大约5mg/ml。在一些实施方式中,柠檬酸盐的浓度为大约200mg/ml以下,如大约下列任意以下: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、或0.2mg/ml。在一些实施方式中,柠檬酸盐与水难溶性药剂的重量比是大约0.02:1至大约40:1,包括例如,大约0.04:1至大约20:1、大约0.06:1至大约10:1、大约0.1:1至大约2:1、大约0.2:1至大约1mg/ml。在一些实施方式中,柠檬酸盐与水难溶性药剂的重量比为大约下列任意以下:40:1、30:1、20:1、10:1、5:1、1:1、0.5:1、和0.1:1。在其它实施方式中,抗微生物剂不是柠檬酸盐(即,除了柠檬酸盐)。

[0053] 抗微生物剂也可以是喷替酸盐(包括喷替酸钙钠)。在一些实施方式中,喷替酸盐的量为大约3mg/ml以下(包括例如,大约下列任意以下: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、和0.05mg/ml)。例如,喷替酸盐可以以大约0.005至大约3mg/ml、大约0.005至大约0.1mg/ml、或大约0.005至大约0.05mg/ml中的任意范围存在。在一些实施方式中,喷替酸盐与水难溶性药剂的重量比是大约0.001:1至大约0.6:1,包括例如,大约0.001:1至大约0.2:1,和大约0.01:1至大约0.1:1。在一些实施方式中,喷替酸盐与水难溶性药剂的重量比为大约下列任意以下:0.6:1、0.3:1、0.1:1、0.05:1、和0.01:1。

[0054] 本文考虑的另一抗微生物剂是氨基丁三醇(tromethamine)。如本文使用的氨基丁三醇,指2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇,其也已知为TRIS。在一些实施方式中,氨基丁三醇以不多于大约2.5mg/ml的量(包括例如,大约下列任意以下:2.5、2、1.5、或1mg/ml)存在于组合物中。例如,氨基丁三醇以大约1.5至大约2.5mg/ml中的任意范围存在,如大约

2mg/ml。氨基丁三醇的另一示范性的量是大约 2.4mg/ml。在一些实施方式中,氨基丁三醇与水难溶性药剂的重量比是大约 0.1:1 至大约 0.5:1,包括例如,大约 0.2:1 至大约 0.5:1,和大约 0.2:1 至大约 0.4:1。在一些实施方式中,组合物中氨基丁三醇和水难溶性药剂的重量比为大约下列任意以下:0.5:1、0.4:1、0.3:1、0.2:1、和 0.1:1。

[0055] 在一些实施方式中,螯合抗微生物剂是山梨酸酯(如山梨酸钾)。在一些实施方式中,山梨酸酯以不超过大约 2.5mg/ml(包括例如,大约下列任意以下:2.5、2、1.5、或 1mg/ml)的量存在于组合物中。例如,山梨酸酯可以以大约 0.5mg/ml 的量存在。在一些实施方式中,山梨酸酯和水难溶性药剂的重量比为大约下列任意以下:0.5:1、0.4:1、0.2:1、或 0.1:1。

[0056] 在一些实施方式中,螯合抗微生物剂是抗坏血酸(ascorbate)(如抗坏血酸钠)。在一些实施方式中,抗坏血酸以不超过大约 5mg/ml(包括例如,大约下列任意以下:2.5、2、1.5、或 1mg/ml)的量存在于组合物中。例如,抗坏血酸可以以 1mg/ml 的量存在。在一些实施方式中,组合物中抗坏血酸和水难溶性药剂的重量比为大约下列任意以下:1:1、0.5:1、0.4:1、0.2:1、或 0.1:1。

[0057] 其它合适的金属螯合抗微生物剂和它们的示范性量包括但不限于,甲醛合次硫酸氢钠(sodium formaldehyde sulfoxylate)(0.1mg/ml)和硫代甘油(monothiolglycerol)(5mg/ml)。

[0058] 非螯合剂

[0059] 在一些实施方式中,抗微生物剂不是螯合剂(即,它是非螯合抗微生物剂),其包括但不限于,亚硫酸盐、苯甲酸、苯甲醇、氯代丁醇、和它们的衍生物。这些非螯合抗微生物剂通过各种机制起作用。在一些实施方式中,非螯合抗微生物剂作为助氧化剂起作用。在一些实施方式中,非螯合抗微生物剂作为抗氧化剂起作用。

[0060] 本文考虑的一种抗微生物剂是亚硫酸盐。术语“亚硫酸盐”指所有药学上可接受的亚硫酸(原亚硫酸(orthosulfurous acid))和焦亚硫酸(metasulfurous acid)的衍生物。合适的亚硫酸盐包括但不限于,亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钾、亚硫酸氢钾、焦亚硫酸氢钠、焦亚硫酸氢钾、或其组合。在一些实施方式中,亚硫酸盐以大约 0.075 至大约 6.6mg/ml 存在,其包括例如,大约 0.075 至大约 1mg/ml 和大约 0.25mg/ml 中的任意。在一些实施方式中,亚硫酸盐以大约下列任意以下的量存在:5mg/ml、3mg/ml、和 1mg/ml。在一些实施方式中,亚硫酸盐和水难溶性药剂的重量比是大约 0.01:1 至大约 1.5:1,包括例如,0.02:1 至大约 1:1、和大约 0.05:1 至大约 0.5:1。在一些实施方式中,亚硫酸盐和水难溶性药剂的重量比为大约下列任意以下:1.5:1、1:1、0.5:1、0.1:1、和 0.05:1。

[0061] 在一些实施方式中,抗微生物剂是苯甲酸、苯甲醇或其衍生物。在一些实施方式中,抗微生物剂选自苯甲醇、苯索氯铵、苯甲酸钠、苯甲酸钾、苯甲酸苄酯、或其各种组合。在一些实施方式中,苯甲醇的量在大约 0.175 至大约 9mg/ml 的范围内,包括例如,大约 0.7 至大约 4.5mg/ml、大约 1.5mg/ml 和大约 1mg/ml 中的任意。在一些实施方式中,苯甲醇的量是大约 0.7 至大约 9mg/ml,任选地包括大约 0.05mg/ml 的 EDTA 的量。在一些实施方式中,组合物包含苯甲酸或其衍生物,其范围在大约 2mg/ml 至大约 50mg/ml,包括例如,大约 1mg/ml 至大约 20mg/ml、大约 2mg/ml 至大约 10mg/ml、和大约 5mg/ml 中的任意。在一些实施方式中,组合物包含苯甲酸苄酯或苯甲酸钠,其范围是大约 0.1mg/ml 至大约 460mg/ml,包括

例如,大约 0.5mg/ml 至大约 200mg/ml、大约 1mg/ml 至大约 100mg/ml、大约 1mg/ml 至大约 50mg/ml、和 1mg/ml。在一些实施方式中,组合物包含大约 0.1 至大约 1mg/ml 的苯索氯铵量 (benzethonium chloride)。在一些实施方式中,组合物中苯甲酸或苯甲醇和水难溶性药剂的重量比是大约 0.02:1 至大约 150:1,包括例如,大约 0.1:1 至大约 40:1、大约 0.2:1 至大约 20:1、和大约 0.2:1 至大约 10:1。在一些实施方式中,组合物中苯甲酸或苯甲醇和水难溶性药剂的重量比为大约下列任意以下:150:1、100:1、50:1、10:1、5:1、1:1、0.5:1、和 0.1:1。

[0062] 在一些实施方式中,抗微生物剂是氯代丁醇或其衍生物(如氯代丁醇半水合物)。氯代丁醇的合适量包括,例如,大约 2.5mg/ml 至大约 50mg/ml、大约 5mg/ml 至大约 20mg/ml。在一些实施方式中,抗微生物剂是酚或其衍生物。酚(或其衍生物)的合适量包括,例如,大约 0.7 至大约 25mg/ml、大约 1mg/ml 至大约 20mg/ml。在一些实施方式中,抗微生物剂是甲酚(如间甲酚)或其衍生物。甲酚(或其衍生物)的合适量包括,例如,大约 1.5mg/ml 至大约 31mg/ml 和大约 5mg/ml 至大约 15mg/ml 中的任意。

[0063] 在一些实施方式中,非螯合剂是对羟基苯甲酸酯,其包括但不限于,羟苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丁酯、和对羟基苯甲酸丙酯。对羟基苯甲酸酯(如羟苯甲酸甲酯)的合适量包括,例如,大约 0.05mg/ml 至大约 5mg/ml、大约 0.08mg/ml 至大约 3mg/ml、大约 0.1mg/ml 至大约 2mg/ml、大约 0.2mg/ml 至大约 1.5mg/ml、和大约 1mg/ml 中的任意。

[0064] 其它的合适的抗微生物剂包括但不限于,硝酸盐和亚硝酸盐(如硝酸苯汞)、对羟基苯甲酸酯、丙酸和丙酸酯、双乙酸钠(sodium diacetate)、山梨酸和山梨酸酯、二氧化硫、焦碳酸二乙酯(DEPC)、次氯酸钠、碘化钠、乙基汞硫代水杨酸钠、和类似物。

[0065] 在一些实施方式中,本文描述的组合物包含至少两种(包括例如,至少下列任意种:2、3、4、5、6、7、8、9、或 10)不同的抗微生物剂(如本文所描述的抗微生物剂中的至少两种)。这些抗微生物剂可以是相同的种类(如,不同的亚硫酸盐)或不同的种类(如,亚硫酸盐和苯甲醇)。例如,发现羟苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯联合(1-2mg/ml)针对真菌特别好。当多种微生物剂存在于组合物中时,每种抗微生物剂的有效量取决于抗微生物剂的联合作用。例如,如果抗微生物剂协同作用,每种抗微生物剂的有效量可以比该抗微生物剂单独存在于组合物中时所需要的量少得多。在一些实施方式中,组合物包括柠檬酸盐和 EDTA 二者。发现柠檬酸盐和 EDTA 针对大肠杆菌特别好。在一些实施方式中,组合物包含 200mM 柠檬酸盐和 EDTA。在一些实施方式中,组合物包含 200mM 柠檬酸盐和 0.001%、0.01%、0.1%、和 0.2% (w/v)EDTA 中的任意。

[0066] 水难溶性药剂

[0067] 本文描述的组合物包括水难溶性药剂。例如,在大约 20-25°C,水难溶性药剂在水中的溶解度可以是大约 10mg/ml 以下,包括例如,大约下列任意以下:5、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.02、或 0.01mg/ml。本文描述的水难溶性药剂可以是,例如,抗癌剂或抗肿瘤剂、抗微管剂、免疫抑制剂、麻醉剂、激素、用于心血管疾病的药剂、抗心律失常药、抗生素、抗真菌剂、抗高血压药、止喘药、抗炎剂、抗关节炎剂、血管活性剂、止痛剂/退热剂、抗抑郁剂、抗糖尿病剂、抗真菌药、消炎药、抗焦虑剂、免疫抑制剂、抗偏头痛剂、镇静剂、抗心绞痛剂、抗精神病剂、抗躁狂剂、抗关节炎剂、抗痛风剂、抗凝血剂、血栓溶解剂、抗纤溶药物、活血药(hemorheologic agents)、抗血小板剂、抗惊厥药物、抗帕金森病药、抗组胺剂/止痒剂、用

于钙调节的药剂、抗病毒剂、抗微生物剂、抗感染剂、支气管扩张药、激素、降血糖药、降血脂剂、抗溃疡 / 抗反流剂、止恶心药 / 止吐剂、和油溶性维生素（如，维生素 A、D、E、K、和类似物）。

[0068] 在一些实施方式中，水难溶性药剂是抗肿瘤剂。在一些实施方式中，水难溶性药剂是化疗剂。

[0069] 合适的水难溶性药剂包括但不限于，紫杉烷类（如紫杉醇、多西紫杉醇、ortataxel 和其它紫杉烷类）、埃坡霉素、喜树碱、秋水仙碱、格尔德霉素、胺碘酮、甲状腺激素、两性霉素、皮质类固醇、丙泊酚（propofol）、褪黑激素、环孢菌素、雷帕霉素（西罗莫司）和衍生物、他克莫司（tacrolimus）、麦考酚酸、异环磷酰胺（ifosfamide）、长春瑞宾（vinorelbine）、万古霉素（vancomycin）、吉西他滨（gemcitabine）、SU5416、噻替派（thiotepa）、博来霉素（bleomycin）、诊断放射性对比剂（diagnostic radiocontrast agents）、和其衍生物。在本发明组合中有用的其它水难溶性药剂在例如美国专利第 5, 916, 596、6, 096, 331、6, 749, 868、和 6, 537, 539 号中被描述。其它的水难溶性药剂的例子包括难溶于水的并且在默克索引（Merck Index）（第 12th 版，1996）的“Therapeutic Category and Biological Activity Index”中列出的那些化合物。

[0070] 在一些实施方式中，水难溶性药剂是下列任意（并且在一些实施方式中选自）：紫杉醇、多西紫杉醇、ortataxel 或其它紫杉烷或紫杉烷类似物、17- 烯丙基氨基格尔德霉素（17-AAG）、18- 衍生化格尔德霉素（18-derivatized geldanamycin）、喜树碱、丙泊酚、胺碘酮、环孢菌素、埃坡霉素、根赤壳菌素、考布他汀、雷帕霉素、两性霉素、三碘甲状腺氨酸（碘赛罗宁，liothyronine）、埃坡霉素、秋水仙碱、硫代秋水仙碱和其二聚体、甲状腺激素、血管活性肠肽、皮质类固醇、褪黑激素、他克莫司、麦考酚酸、埃坡霉素类、根赤壳菌素类、考布他汀类、和它们的类似物或衍生物。在一些实施方式中，水难溶性药剂是下列任意（并且在一些实施方式中选自）：紫杉醇、多西紫杉醇、ortataxel 或其它紫杉烷类、格尔德霉素、17- 烯丙基氨基格尔德霉素、硫代秋水仙碱和其二聚体、雷帕霉素、环孢菌素、埃坡霉素、根赤壳菌素、和考布他汀。在一些实施方式中，水难溶性药剂是雷帕霉素。在一些实施方式中，水难溶性药剂是 17-AAG。在一些实施方式中，水难溶性药剂是硫代秋水仙碱二聚体（如 IDN5404）。

[0071] 在一些实施方式中，水难溶性药剂是紫杉烷或其衍生物，其包括但不限于：紫杉醇、多西紫杉醇和 IDN5109(ortataxel)、或它们的衍生物。在一些实施方式中，组合物包含非结晶的和 / 或无定形的紫杉烷（如紫杉醇或其衍生物）。在一些实施方式中，通过使用无水紫杉烷（如无水多西紫杉醇或其衍生物）制备组合物。已经显示，无水多西紫杉醇产生比用水合多西紫杉醇如多西紫杉醇三水合物或半水合物制备的制剂更稳定的制剂。

[0072] 载体蛋白

[0073] 本文描述的组合物也包含载体蛋白。术语“蛋白质”指多肽或任何长度（包括全长或片段）的氨基酸的聚合物，其可以是线性的或分支的，包括被修饰的氨基酸、和 / 或被非氨基酸中断。该术语也包括被天然修饰或通过干涉被修饰的氨基酸聚合物；例如二硫键形成、糖基化、脂质化（lipidation）、乙酰化作用、磷酸化、或任何其它操作或修饰。也包括在本术语之内的是，例如，含有一个或多个氨基酸类似物（包括，例如，非天然氨基酸等）以及本领域已知的其它修饰的多肽。本文描述的蛋白质可以是天然存在的，即从天然来源（如血液）获得或得到，或者是被合成的（如化学合成或通过重组 DNA 技术合成）。

[0074] 合适的载体蛋白的例子包括在血液或血浆中通常发现的蛋白质,其包括但不限于,白蛋白、免疫球蛋白包括 IgA、脂蛋白、载脂蛋白 B、 α - 酸糖蛋白、 β -2- 巨球蛋白、甲状腺球蛋白、转铁蛋白 (transferin)、纤连蛋白 (fibronectin)、因子 VII、因子 VIII、因子 IX、因子 X, 和类似物。在一些实施方式中,载体蛋白是非血液蛋白,如酪蛋白、 α - 乳清蛋白、和 β - 乳球蛋白。载体蛋白可以是天然来源的或者是合成制备的。在一些实施方式中,药学上可接受的载体包括白蛋白,如 HSA。HSA 是高度可溶的 M_r 65K 的球状蛋白,并且由 585 个氨基酸组成。HSA 是血浆中最丰富的蛋白质,并且占人血浆胶体渗透压的 70-80%。HSA 的氨基酸序列包含总计 17 个二硫桥、一个游离的硫醇 (Cys34)、和一个色氨酸 (Trp214)。已经显示, HSA 溶液的静脉内使用被用于预防和治疗低血容量性休克 (参见, 如, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) 和 Houser 等, Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)) 和与交换输血结合治疗新生儿高胆红素血症 (见, 如 Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980))。其它的白蛋白被考虑,如牛血清白蛋白。这种非人类白蛋白的使用可以是合适的,例如,在非人类哺乳动物中使用这些组合物的情况下,如,兽医动物 (包括家庭宠物和农业动物)。

[0075] 人血清白蛋白 (HSA) 具有多个疏水结合位点 (对于 HSA 的内源性配体脂肪酸, 共计 8 个) 并且结合不同组的药物,尤其是中性和负电荷的疏水化合物 (Goodman 等, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996))。HSA 的亚结构域 IIA 和 IIIA 中的两个高亲和力结合位点已被提出,其为高度伸长的疏水口袋,其表面附近具有带电荷的赖氨酸和精氨酸残基,所述残基起到用于极性配体发挥作用的连接点的作用 (见, 如, Fehske 等, Biochem. Pharmacol, 30, 687-92 (1981); Vorum, Dan. Med. Bull, 46, 379-99 (1999); Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull, 1441, 131-40 (1990); Curry 等, Nat. Struct. Biol, 5, 827-35 (1998); Sugio 等, Protein. Eng, 12, 439-46 (1999); He 等, Nature, 358, 209-15 (1992); 和 Carter 等, Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994))。已经表明, 紫杉醇和丙泊酚结合 HSA (见, 例如, Paal 等, Eur. J. Biochem., 268 (7), 2187-91 (2001); Purcell 等, Biochim. Biophys. Acta, 1478 (1), 61-8 (2000); Altmayer 等, Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995); 和 Garrido 等, Rev. Esp. Anestesiol. Reanim., 41, 308-12 (1994))。此外, 已经表明, 多西紫杉醇结合人血浆蛋白质 (见, 如, Urien 等, Invest. New Drugs, 14 (2), 147-51 (1996))。

[0076] 组合物中的载体蛋白 (如白蛋白) 通常作为水难溶性药剂的载体使用,即与不含载体蛋白的组合物相比,组合物中的载体蛋白使水难溶性药剂更容易在水介质中悬浮或者帮助维持悬浮。这能够避免使用毒性溶剂对水难溶性药剂增溶,并且因此可以减少向个体 (如人) 中施用水难溶性药剂的一种或多种副作用。因此,在一些实施方式中,本文描述的组合物基本上不含 (如无) 克列莫佛,如克列莫佛 EL[®] (Cremophor EL[®], BASF)。在一些实施方式中,组合物基本上不含 (如无) 表面活性剂。当组合物被施用给个体时,如果组合物中的克列莫佛或表面活性剂的量不足以引起个体中的一种或多种副作用,则组合物是“基本上不含克列莫佛”或“基本上不含表面活性剂”。

[0077] 在一些实施方式中,载体蛋白与水难溶性药剂结合,即,组合物包含结合载体蛋白的水难溶性药剂。“结合 (association)”或“结合的 (associated)”在本文以一般的含义被使用并且指载体蛋白影响含水组合物中水难溶性药剂的行为和 / 或性质。例如,如果与

没有载体蛋白的组合物相比,载体蛋白使水难溶性药剂在水介质中更容易悬浮,则认为载体蛋白和水难溶性药剂是“结合的”。作为另一例子,如果载体蛋白使水难溶性药剂在水悬浮液中稳定,则载体蛋白和水难溶性药剂是结合的。例如,载体蛋白和水难溶性药剂可以以颗粒或纳米颗粒存在,其在本文中进一步描述。

[0078] 如果水难溶性药剂在水介质中保持悬浮(如没有看得见的沉淀或沉降)一段延长的时间,则它在水悬浮液中是“稳定的”,所述时间如,至少大约下列任意:0.1、0.2、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、60、或72小时。悬浮液一般但不必须适合施用给个体(如人)。悬浮液的稳定性通常(但不必须)是在存储温度(如室温(如20-25°C)或冷藏条件(如4°C))下被评价。例如,在悬浮液制备之后大约15分钟,如果悬浮液没有表现出肉眼可见的或在1000倍光学显微镜下观察可见的凝絮或颗粒聚集,则该悬浮液在存储温度下是稳定的。也可以在加速试验条件下,如在大约40°C以上的温度下,评价稳定性。

[0079] 组合物中的载体蛋白和水难溶性药剂可以以不同的方式结合。例如,在一些实施方式中,载体蛋白是与水难溶性药剂混合。在一些实施方式中,载体蛋白包裹水难溶性药剂或将水难溶性药剂陷入其中。在一些实施方式中,载体蛋白结合(如非共价结合)于水难溶性药剂。在一些实施方式中,组合物可以表现上述情况中的一种或多种。

[0080] 在一些实施方式中,组合物包括包含(在多种实施方式中,基本上由其组成)水难溶性药剂和载体蛋白的颗粒(如纳米颗粒)。当水难溶性药剂是液体形式时,颗粒或纳米颗粒也被称为滴(droplets)或纳米滴。在一些实施方式中,水难溶性药剂被载体蛋白包覆。水难溶性药剂的颗粒(如纳米颗粒)在,例如,美国专利第5,916,596、6,506,405、6,537,579号中公开,也在美国专利申请公布第2005/0004002A1号中公开。

[0081] 在一些实施方式中,组合物包括具有不大于大约1000纳米(nm)的平均直径或直径均值的颗粒(如纳米颗粒),如不大于大约下列任意:900、800、700、600、500、400、300、200、和100nm。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或直径均值不大于大约200nm。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或直径均值在大约20至大约400nm之间。在一些实施方式中,颗粒的平均直径或直径均值在大约40至大约200nm之间。在一些实施方式中,颗粒是无菌可滤过的。

[0082] 本文描述的颗粒(如纳米颗粒)可以以干制剂(如冻干组合物)存在或重悬于生物相容性介质中。合适的生物相容性介质包括但不限于,水、缓冲水介质、盐水、缓冲盐水、任选地缓冲氨基酸溶液、任选地缓冲蛋白质溶液、任选地缓冲糖溶液、任选地缓冲维生素溶液、任选地缓冲合成聚合物溶液、含脂质乳液、和类似溶液。

[0083] 本文描述组合物中的载体蛋白的量将依赖于组合物中的水难溶性药剂和其它成分而变化。在一些实施方式中,组合物包括载体蛋白,其量足以使水难溶性药剂在水悬浮液中稳定,例如,以稳定的胶体悬浮液(如稳定的纳米颗粒悬浮液)的形式。在一些实施方式中,载体蛋白处于降低水难溶性药剂在水介质中的沉降速度的量。对于含有颗粒的组合物,载体蛋白的量也依赖于水难溶性药剂颗粒的大小和密度。

[0084] 在一些实施方式中,载体蛋白以足以将水难溶性药剂在水悬浮液中稳定在一定浓度下的量存在。例如,组合物中水难溶性药剂的浓度为大约0.1至大约100mg/ml,包括例如,大约0.1至大约50mg/ml、大约0.1至大约20mg/ml、大约1至大约10mg/ml、大约2mg/

ml 至大约 8mg/ml、大约 4 至大约 6mg/ml、大约 5mg/ml 中的任意。在一些实施方式中,水难溶性药剂的浓度是至少大约下列任意:1. 3mg/ml、1. 5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、和 50mg/ml。在一些实施方式中,载体蛋白以避免使用表面活性剂(如克列莫佛)的量存在,所以,组合物不含或基本上不含表面活性剂(如克列莫佛)。

[0085] 在一些实施方式中,液体形式的组合物包括大约 0.1%至大约 50% (w/v) (如,大约 0.5% (w/v)、大约 5% (w/v)、大约 10% (w/v)、大约 15% (w/v)、大约 20% (w/v)、大约 30% (w/v)、大约 40% (w/v)、或大约 50% (w/v)) 的载体蛋白。在一些实施方式中,液体形式的组合物包括大约 0.5%至大约 5% (w/v) 的载体蛋白。

[0086] 在一些实施方式中,载体蛋白如白蛋白与水难溶性药剂的重量比是这样的:足够量的水难溶性药剂结合到细胞或被细胞运送。虽然对于不同的载体蛋白和药物联合,载体蛋白与药剂的重量比必须被优化,一般地,载体蛋白如白蛋白与药剂的重量比 (w/w) 是大约 0.01:1 至大约 100:1、大约 0.02:1 至大约 50:1、大约 0.05:1 至大约 20:1、大约 0.1:1 至大约 20:1、大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 12:1、大约 4:1 至大约 10:1、大约 5:1 至大约 9:1、或大约 9:1。在一些实施方式中,载体蛋白与药剂的重量比是大约下列任意:18:1 或以下、15:1 或以下、14:1 或以下、13:1 或以下、12:1 或以下、11:1 或以下、10:1 或以下、9:1 或以下、8:1 或以下、7:1 或以下、6:1 或以下、5:1 或以下、4:1 或以下、和 3:1 或以下。

[0087] 在一些实施方式中,载体蛋白使得组合物被施用给个体(如人)而没有显著的副作用。在一些实施方式中,载体蛋白(如白蛋白)的量有效减少向人施用水难溶性药剂的一种或多种副作用。术语“减少水难溶性药剂的施用的一种或多种副作用”指减少、缓解、消除、或避免由水难溶性药剂引起的一种或多种不期望的作用,以及由用于运送水难溶性药剂的输送工具(vehicles)(如使水难溶性药剂适合注射的溶剂)引起的副作用。这样的副作用包括,例如,骨髓抑制、神经毒性、超敏性、炎症、静脉刺激、静脉炎、疼痛、皮肤刺激、周围神经病、粒细胞减少性发热、过敏反应、静脉血栓形成、外渗、和其组合。然而,这些副作用仅仅是示范性的,并且与各种药剂有关的其它副作用或副作用的组合可以被减少。

[0088] 在一些实施方式中,组合物包括包含(在多种实施方式中,由其组成或基本由其组成)水难溶性药剂和白蛋白的颗粒(如纳米颗粒),其中白蛋白与水难溶性药剂的重量比 (w/w) 是大约 0.01:1 至大约 100:1、大约 0.02:1 至大约 50:1、大约 0.05:1 至大约 20:1、大约 0.1:1 至大约 20:1、大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 12:1、大约 4:1 至大约 10:1、大约 5:1 至大约 9:1、或大约 9:1。在一些实施方式中,载体蛋白与药剂的重量比为大约下列任意以下:18:1 或以下、15:1 或以下、14:1 或以下、13:1 或以下、12:1 或以下、11:1 或以下、10:1 或以下、9:1 或以下、8:1 或以下、7:1 或以下、6:1 或以下、5:1 或以下、4:1 或以下、和 3:1 或以下。在一些实施方式中,水难溶性药剂是紫杉烷或其衍生物,如紫杉醇、多西紫杉醇、ortataxel、或其衍生物。

[0089] 在一些实施方式中,水难溶性药剂被白蛋白包覆。在一些实施方式中,包含水难溶性药剂和白蛋白的颗粒(如纳米颗粒)悬浮于水介质中(如含有白蛋白的水介质)。例如,组合物可以是水难溶性药剂颗粒(如纳米颗粒)的胶体悬浮液。在一些实施方式中,组合物是干的(如冻干的)组合物,该组合物可以被重建或悬浮为本文描述的颗粒的稳定悬

浮液。液体组合物或重建组合物中水难溶性药剂的浓度可以被稀释 (0.1mg/ml) 或被浓缩 (100mg/ml), 包括例如, 大约 0.1 至大约 50mg/ml、大约 0.1 至大约 20mg/ml、大约 1 至大约 10mg/ml、大约 2mg/ml 至大约 8mg/ml、大约 4 至大约 6mg/ml、大约 5mg/ml 中的任意。在一些实施方式中, 水难溶性药剂的浓度是大约下列任意: 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、或 50mg/ml。在一些实施方式中, 水难溶性药剂是紫杉烷或其衍生物, 如紫杉醇、多西紫杉醇、ortataxel、或其衍生物。

[0090] 在一些实施方式中, 组合物包括包含紫杉醇的颗粒 (如纳米颗粒), 如具有大约 20 至大约 400nm 的平均直径或直径均值的颗粒, 包括例如, 大约 40 至大约 200nm。在一些实施方式中, 组合物包括包含 (在多种实施方式中, 由其组成或基本由其组成) 紫杉醇和白蛋白的颗粒 (如纳米颗粒)。在一些实施方式中, 紫杉醇被白蛋白包覆。在一些实施方式中, 白蛋白与紫杉醇的重量比 (w/w) 是大约 0.01:1 至大约 100:1、大约 0.02:1 至大约 50:1、大约 0.05:1 至大约 20:1、大约 0.1:1 至大约 20:1、大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 12:1、大约 4:1 至大约 10:1、大约 5:1 至大约 9:1、和大约 9:1 中的任意。在一些实施方式中, 白蛋白与紫杉醇的重量比为大约下列任意以下: 18:1 或以下、15:1 或以下、14:1 或以下、13:1 或以下、12:1 或以下、11:1 或以下、10:1 或以下、9:1 或以下、8:1 或以下、7:1 或以下、6:1 或以下、5:1 或以下、4:1 或以下、和 3:1 或以下。

[0091] 在一些实施方式中, 包含紫杉醇和白蛋白的颗粒 (如纳米颗粒) 悬浮于水介质中 (如包含白蛋白的水介质)。例如, 组合物可以是含紫杉醇颗粒 (如纳米颗粒) 的胶体悬浮液。在一些实施方式中, 组合物是干的 (如冻干的组合物), 其可以被重建为含紫杉醇颗粒的水悬浮液。在一些实施方式中, 组合物中紫杉醇的浓度在大约 0.1 至大约 100mg/ml 之间, 包括例如, 大约 0.1 至大约 50mg/ml、大约 0.1 至大约 20mg/ml、大约 1 至大约 10mg/ml、大约 2mg/ml 至大约 8mg/ml、大约 4 至大约 6mg/ml、和大约 5mg/ml 中的任意。在一些实施方式中, 紫杉醇的浓度是至少大约下列任意: 1.3mg/ml、1.5mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、40mg/ml、和 50mg/ml。

[0092] 在一些实施方式中, 组合物包括紫杉醇的含白蛋白纳米颗粒制剂 (下文称为 Nab-紫杉醇)。Nab-紫杉醇如 Capxol™ (也已知为 Abraxane™) 在美国专利第 6,096,331 号中被描述。Capxol™ 是被人白蛋白 USP 所稳定的紫杉醇制剂, 其可以在直接可注射的生理溶液中被分散。当被分散在合适的水介质如 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中时, Capxol™ 形成稳定的紫杉醇胶体悬浮液。胶体悬浮液中颗粒的尺寸 (即, 平均直径或直径均值) 范围可以从 20 纳米至 8 微米, 优选范围是大约 20-400nm。因为 HSA 在水中是自由可溶的, Capxol™ 可以在从稀 (0.1mg/ml 紫杉醇) 至浓 (20mg/ml 紫杉醇) 的广泛浓度范围内被重建, 其包括例如, 大约 2mg/ml 至大约 8mg/ml、大约 5mg/ml。在一些实施方式中, 紫杉醇浓度是大约下列任意: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、和 20mg/ml。

[0093] 含糖组合物

[0094] 本发明也提供包含水难溶性制剂、载体蛋白 (如白蛋白)、和糖的组合物 (如药物组合物)。该组合物可以进一步包括如本文描述的抗微生物剂。本文描述的组合物包括, 例如, 干 (如冻干) 组合物、通过重建或重悬干组合物获得的液体 (如含水) 组合物, 或者可

以被干燥（如冻干）的中间液体（如含水）组合物。

[0095] 本文使用的“糖”包括但不限于，单糖、二糖、多糖、和其衍生物或修饰物。用于本文描述组合物的合适的糖包括，例如，甘露醇、蔗糖、果糖、乳糖、麦芽糖、和海藻糖。在一些实施方式中，糖起重建增强剂（重建促进剂）的作用，其使冻干的组合物比没有糖的冻干组合物更快地溶解或悬浮于水和 / 或水溶液中。例如，组合物可以是干的（如冻干的）组合物，其中，组合物可以被重建（或重悬或再水化）成稳定的水难溶性药剂的水悬浮液，并且其中组合物在水溶液中的重建时间比没有糖的组合物的重建时间少。在一些实施方式中，组合物可以在大约下列任意以下的时间内被重建（如通过混合、轻拍、或旋涡）：8 分钟、5 分钟、或 2 分钟。

[0096] 在一些实施方式中，糖的量有效增加水难溶性药剂在组合物中的化学稳定性。在一些实施方式中，糖的量有效改善组合物的过滤性。在一些实施方式中，糖的量有效减少干（如冻干）组合物重建过程中形成泡沫。这些改进是与没有糖的组合物相比较而言的。

[0097] 在一些实施方式中，液体悬浮液（如在冻干之前的悬浮液或重建的悬浮液）中的糖浓度为大约下列任意以上：50、60、70、80、90、或 100mg/ml。在一些实施方式中，糖以大约 20 至大约 100mg/ml、大约 50mg/ml 至大约 100mg/ml、大约 90mg/ml 中的任意量存在。组合物中糖与水难溶性药剂的比 (w/w) 可以依赖水难溶性药剂而变化。糖与水难溶性药剂（如紫杉醇）的示范性比值包括，例如，大约下列任意：2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、或以上。

[0098] 在一些实施方式中，组合物包括：(1) 包含水难溶性药剂（如紫杉醇或其衍生物）和白蛋白的颗粒（如纳米颗粒）；和 (2) 糖，其中白蛋白与药剂的重量比 (w/w) 是大约 0.01:1 至大约 100:1，包括例如，大约 0.02:1 至大约 50:1、大约 0.05:1 至大约 20:1、大约 0.1:1 至大约 20:1、大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 12:1、大约 4:1 至大约 10:1、大约 5:1 至大约 9:1、和大约 9:1。在一些实施方式中，白蛋白与药剂的重量比是大约 18:1 或以下，包括例如，大约下列任意：15:1 或以下、14:1 或以下、13:1 或以下、12:1 或以下、11:1 或以下、10:1 或以下、9:1 或以下、8:1 或以下、7:1 或以下、6:1 或以下、5:1 或以下、4:1 或以下、和 3:1 或以下。水难溶性药剂可以被白蛋白包覆。

[0099] 在一些实施方式中，本发明提供包含紫杉醇、白蛋白、和糖的组合物，其中，白蛋白与紫杉醇的重量比 (w/w) 是大约 0.01:1 至大约 100:1，包括例如，大约 0.02:1 至大约 50:1、大约 0.05:1 至大约 20:1、大约 0.1:1 至大约 20:1、大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 12:1、大约 4:1 至大约 10:1、大约 5:1 至大约 9:1、和大约 9:1。在一些实施方式中，白蛋白与紫杉醇的重量比是大约 18:1 或以下，其包括例如，大约下列任意：15:1 或以下、14:1 或以下、13:1 或以下、12:1 或以下、11:1 或以下、10:1 或以下、9:1 或以下、8:1 或以下、7:1 或以下、6:1 或以下、5:1 或以下、4:1 或以下、和 3:1 或以下。在一些实施方式中，组合物包括：(1) 包含紫杉醇和白蛋白的颗粒（如纳米颗粒）；和 (2) 糖，其中白蛋白与紫杉醇的重量比 (w/w) 是大约 0.01:1 至大约 100:1，包括例如，大约 0.02:1 至大约 50:1、大约 0.05:1 至大约 20:1、大约 0.1:1 至大约 20:1、大约 1:1 至大约 18:1、大约 2:1 至大约 15:1、大约 3:1 至大约 12:1、大约 4:1 至大约 10:1、大约 5:1 至大约 9:1、和大约 9:1 中的任意。在一些实施方式中，白蛋白与紫杉醇的重量比是大约 18:1 或以下，包括例如，大约下列任意：15:1 或以下、14:1 或以下、13:1 或以下、12:1 或以下、11:1 或以下、10:1 或以下、

9:1 或以下、8:1 或以下、7:1 或以下、6:1 或以下、5:1 或以下、4:1 或以下、和 3:1 或以下。紫杉醇可以被白蛋白包覆。在一些实施方式中,组合物是干(如冻干)组合物,其可以被重建(或重悬或再水化)以形成通常稳定的水难溶性药剂的水悬浮液,并且其中组合物在水溶液中的重建时间比没有糖的组合物的重建时间短。在一些实施方式中,组合物或由组合物产生的重建悬浮液中的糖浓度为大约 50、60、70、80、90、或 100mg/ml 中的任意以上。在一些实施方式中,糖以大约 20 至大约 100mg/ml、大约 50mg/ml 至大约 100mg/ml、或大约 90mg/ml 中的任意浓度存在。

[0100] 本文描述的含糖组合物可以进一步包括一种或多种抗微生物剂,如本文描述的抗微生物剂。除了糖以外,其它的重建增强剂(如在美国专利申请公开第 2005/0152979 号中描述的那些)也可以被加入到组合物中。

[0101] 组合物中的其它成分

[0102] 本文描述的组合物可以包括其它药剂、赋形剂、或稳定剂以改善组合物的性质。例如,可以加入某些带负电荷的成分,通过增加纳米颗粒的 ζ (Zeta) 负电位增加稳定性。这种带负电荷的成分包括但不限于,胆汁酸盐、胆汁酸、甘氨酸、胆酸、鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸、石胆酸(lithocholic acid)、熊脱氧胆酸、脱氢胆酸和其它成分;磷脂,包括基于卵磷脂(卵黄)的磷脂——其包括下列磷脂酰胆碱:棕榈酰油酰磷脂酰胆碱(palmitoyl oleoyl phosphatidylcholine)、棕榈酰亚油酰磷脂酰胆碱(palmitoyl linoleoyl phosphatidylcholine)、硬脂酰亚油酰磷脂酰胆碱(stearoyl linoleoyl phosphatidylcholine)、硬脂酰油酰磷脂酰胆碱(stearoyl oleoyl phosphatidylcholine)、硬脂酰花生四烯酰磷脂酰胆碱(stearoyl arachidoyl phosphatidylcholine)、和二棕榈酰磷脂酰胆碱(dipalmitoyl phosphatidylcholine)。其它磷脂包括 L- α -二豆蔻酰磷脂酰胆碱(L- α -dimyristoyl phosphatidylcholine) (DMPC)、二油酰磷脂酰胆碱(dioleoyl phosphatidylcholine) (DOPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(distearoyl phosphatidylcholine) (DSPC)、氢化大豆卵磷脂(hydrogenated soy phosphatidylcholine) (HSPC),和其它相关化合物。带负电荷的表面活性剂或乳化剂也适合作为添加剂,如,胆固醇硫酸酯钠盐(sodium cholesteryl sulfate)和类似物。

[0103] 在一些实施方式中,组合物适合施用给人。在一些实施方式中,组合物适合施用给哺乳动物,如,在兽医方面,家庭宠物和农业动物。有各种各样的本发明组合物的合适的制剂(见,如美国专利号 5,916,596 和 6,096,331)。下列制剂和方法仅仅是示范性的并且决不是限制性的。适合口服施用的制剂可以包括:(a) 液体溶液,如溶解在稀释液如水、盐水或橙汁中的有效量的化合物;(b) 胶囊、囊剂或片剂,每个含有预定量的活性成分,为固体或颗粒;(c) 合适液体中的悬浮液;(d) 合适的乳剂;和(e) 粉剂(散剂)。片剂形式可以包括下列一种或多种:乳糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、阿拉伯树胶、明胶、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠(croscarmellose sodium)、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸、和其它的赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、矫味剂、和药物上相容的赋形剂。锭剂(Lozenge)形式可以包括调味剂(flavor)——一般为蔗糖和阿拉伯树胶或西黄芪胶(tragacanth)——中的活性成分,以及在惰性基质如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯树胶、乳液、凝胶中包含活性成分的锭剂(pastilles),和类似物——其除了活性成分之外还包含本领域已知的赋形剂。

[0104] 适合肠胃外施用的制剂包括水的和非水的、等渗无菌注射液,其可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、和使制剂与意图的受者的血液相容的溶质、以及可以包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂、和防腐剂的水的和非水无菌悬浮液。制剂可以存在于单位剂量或多剂量的密封容器如安瓿和小瓶中,并且能够被存储在冷冻-干燥(冻干)条件下,其在使用之前即刻,只需要加入无菌液体赋形剂,例如,注射用水。可以从以前描述种类的无菌的粉剂、颗粒和片剂制备临时注射溶液。优选可注射制剂。

[0105] 适合气雾剂(气溶胶, aerosol)施用的制剂包括本发明的组合物,其包括水的和非水的、等渗无菌溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、和溶质,以及可以包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂、和防腐剂的水的和非水无菌悬浮液,上述成分单独地或与其它合适的组分联合,其可以被制成气雾剂制剂通过吸入施用。这些气溶胶制剂可以被置于受压的可接受的推进剂中,如二氯二氟甲烷、丙烷、氮、和类似物。它们也可以被制备为用于非受压配制的药物,如在喷雾器或雾化器中。

[0106] 在一些实施方式中,组合物被配制为具有大约 4.5 至大约 9.0 的 pH 范围,包括例如,大约 5.0 至大约 8.0、大约 6.5 至大约 7.5、和大约 6.5 至大约 7.0 中的任意 pH 范围。在一些实施方式中,组合物的 pH 被配制为不低于大约 6,包括例如,不低于大约下列任意: 6.5、7、或 8(如大约 8)。通过添加合适的张度修饰剂(tonicity modifier)如甘油,组合物也可以被制成与血液等渗。

[0107] 也提供在合适的包装中包含本文描述的组合物制品。用于本文描述的组合物合适的包装在本领域内是已知的,包括例如,小瓶(如密封小瓶)、容器、安瓿、瓶、罐、软包装(如,密封的迈拉(Mylar)或塑料袋)、和类似物。可以进一步消毒和/或密封这些制品。也提供包含本文描述的组合物单位剂型。这些单位剂型可以以单个或多个单位剂量被保存在合适的包装中并且也可以被进一步灭菌和密封。

[0108] 本发明也提供包含本文描述的组合物(或单位剂型和/或制品)的试剂盒,并且可以进一步包括使用组合物的方法的说明书,如本文进一步描述的使用。在一些实施方式中,本发明的试剂盒包括上面描述的包装。在另外的实施方式中,本发明的试剂盒包括上面描述的包装和包含缓冲液的第二包装。在一些实施方式中,本发明提供试剂盒,其包括:(1)包含水难溶性药剂和载体蛋白的组合物;和(2)抗微生物剂,其中,水难溶性药剂/蛋白质组合物和抗微生物剂在独立的包装中存在,并且其中当将抗微生物剂加入到水难溶性药剂/蛋白质组合物时,组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中,试剂盒进一步包括向药物/蛋白质组合物加入抗微生物剂的说明书。本文描述的试剂盒可以进一步包括从商业和使用者的观点而言需要的其它材料,其包括另外的缓冲液、稀释剂、过滤器、针、注射器以及带有用于实施本文描述的任何方法的说明书的包装插入物(package inserts)。

[0109] 也可以提供包含足够剂量的如本文公开的水难溶性药剂(如紫杉醇)的试剂盒,以便为个体提供延长时期的有效治疗,所述时期如,1周、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或更长时间中的任意。试剂盒也可以包括多个单位剂量的水难溶性药剂和药物组合物以及使用说明书,并且以足够在药房例如医院药房和混合药房(compounding pharmacies)中存储和使用的量被包装。

[0110] 制造和使用组合物的方法

[0111] 也提供制造和使用本文描述的组合物方法。例如,提供了制备组合物的方法,所

述组合物包括水难溶性药剂（如紫杉烷，例如，紫杉醇、多西紫杉醇或 ortataxel）、载体蛋白（如白蛋白）、和抗微生物剂，其中组合物中显著的微生物生长被抑制，所述方法包括使含有水难溶性药剂和载体蛋白的组合物与抗微生物剂组合（如混合）。

[0112] 制造含有载体蛋白和水难溶性药剂的组合作的方法在本领域内是已知的。例如，可以在高剪切力的条件下（如，超声处理、高压匀浆，或类似方法）制备含有水难溶性药剂（如紫杉醇）和载体蛋白（如白蛋白）的纳米颗粒。这些方法在例如美国专利第 5, 916, 596、6, 506, 405、和 6, 537, 579 中被公开，并且也在美国专利公开第 2005/0004002A1 号中被公开。

[0113] 简要地，水难溶性药物（如多西紫杉醇）被溶解在有机溶剂中，并且该溶液可以被加到入血清白蛋白溶液中。混合物接受高压匀浆。然后通过蒸发除去有机溶剂。得到的分散体可以进一步被冻干。合适的有机溶剂包括，例如，酮、酯、醚、氯化溶剂、和本领域已知的其它溶剂。例如，有机溶剂可以是二氯甲烷和氯仿 / 乙醇（例如，以 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、或 9:1 的比例）。

[0114] 抗微生物剂或者在水难溶性药剂 / 载体蛋白组合物的制备过程中，与水难溶性药剂和 / 或载体蛋白混合，或者在制备水难溶性药剂 / 载体蛋白组合物之后被加入。例如，抗微生物剂可以连同用于重建 / 悬浮水难溶性药剂 / 载体蛋白组合物的水介质被加入，或者被加入到载体蛋白结合的水难溶性药剂的水悬浮液中。在一些实施方式中，在冻干之前，抗微生物剂与水难溶性药剂 / 载体蛋白组合物混合。在一些实施方式中，抗微生物剂被加到冻干的药剂 / 载体蛋白组合物中。

[0115] 在一些实施方式中，当抗微生物剂的加入改变了组合物的 pH 时，组合物的 pH 通常（但不是必需地）被调整到所期望的 pH。组合物的示范 pH 值包括，例如，在大约 5 至大约 8.5 的范围内。在一些实施方式中，组合物的 pH 被调整到不低于大约 6，其包括例如，不低于大约 6.5、7、或 8（如大约 8）中的任意。

[0116] 也提供制造药物组合作的方法，其包括使本文描述的任意组合物（包括上面的那些）与药学上可接受的赋形剂结合。

[0117] 本文也提供使用本发明组合作的方法。在一些实施方式中，提供治疗对水难溶性药剂起反应的疾病和病症的方法，其包括施用包含有效量的水难溶性药剂、载体蛋白、和抗微生物剂的组合物，其中组合物中显著的微生物生长被抑制。例如，在一些实施方式中，提供治疗个体（如人）中的癌症的方法，其包括给对象施用包含有效量的水难溶性抗肿瘤剂（如紫杉烷）、载体蛋白、和抗微生物剂的组合物，其中组合物中显著的微生物生长被抑制。在一些实施方式中，抗微生物剂的量足以抑制组合物中显著的微生物生长。在一些实施方式中，当组合物被施用给个体（如人）时，组合物中的抗微生物剂进一步处于不引起任何毒理效应的量。

[0118] 本文所用的术语“有效量”指足以治疗指定的病症、状况或疾病如改善、缓和、减轻、和 / 或延迟其一种或多种症状的化合物或组合物的量。关于癌症或其它不期望的细胞增殖，有效量包括足以引起肿瘤缩小和 / 或减少肿瘤的生长速率（如抑制肿瘤生长）的量。在一些实施方式中，有效量是足以延迟发展的量。在一些实施方式中，有效量是足以预防发生和 / 或再发生的量。有效量可以在一次或多次给药中被施用。

[0119] 被本文描述的组合物（如包含抗肿瘤剂如紫杉烷、雷帕霉素、和 17-AAG 的组合作

物)治疗的癌症包括但不限于,癌、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤、和白血病。可以被本文描述的组合物治疗的癌症的例子包括但不限于,鳞状细胞癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌)、腹膜癌、肝细胞癌、胃的或胃癌(gastric or stomach cancer)(包括胃肠癌)、胰腺癌、恶性胶质瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝癌(heptoma)、乳腺癌、结肠癌、黑素瘤、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌或肾脏癌(kidney or renal cancer)、肝癌(liver cancer)、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌(hepatic carcinoma)、头颈癌、结肠直肠癌、直肠癌、软组织肉瘤、卡波西肉瘤、B-细胞淋巴瘤(包括低度/滤泡性非霍奇金淋巴瘤(NHL)、小淋巴细胞(SL)NHL、中度/滤泡性NHL、中度弥散性NHL、高度免疫母细胞NHL、高度成淋巴细胞NHL、高度小无裂细胞NHL(high grade small non-cleaved cell NHL)、巨大肿块NHL(bulky disease NHL)、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、艾滋病相关淋巴瘤(AIDS-related lymphoma)、和巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia))、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、骨髓瘤、毛细胞白血病、慢性髓性白血病、和移植后淋巴组织增生症(post-transplant lymphoproliferative disorder(PTLD)),以及与斑痣性错构瘤病(phakomatoses)有关的异常血管增生、水肿(如与脑瘤有关的水肿)、和梅格斯综合征(Meigs' syndrome)。在一些实施方式中,提供治疗转移癌(就是,已经从原始肿瘤转移的癌症)的方法。在一些实施方式中,提供降低细胞增殖和/或细胞迁移的方法。在一些实施方式中,提供治疗增生的方法。

[0120] 在一些实施方式中,提供了治疗晚期癌症的方法。在一些实施方式中,提供了治疗乳腺癌(其可以是HER2阳性或HER2阴性)的方法,其包括,例如,晚期乳腺癌、IV期乳腺癌、局部晚期乳腺癌、和转移性乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是肺癌,包括例如,非小细胞肺癌(NSCLC,如晚期NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC,如晚期SCLC)、和肺中的晚期实体恶性肿瘤。在一些实施方式中,癌症是卵巢癌、头颈癌、胃恶性肿瘤、黑素瘤(包括转移性黑素瘤)、结肠直肠癌、胰腺癌、和实体瘤(如晚期实体瘤)。在一些实施方式中,癌症是下列任意(并且在一些实施方式中选自):乳腺癌、结肠直肠癌、直肠癌、非小细胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、肾细胞癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、软组织肉瘤、卡波西肉瘤、类癌(carcinoid carcinoma)、头颈癌、黑素瘤、卵巢癌、间皮瘤、神经胶质瘤、恶性胶质瘤、成神经细胞瘤、和多发性骨髓瘤。在一些实施方式中,癌症是实体瘤。

[0121] 适合接受这些组合物的个体取决于水难溶性药剂的性质、以及要治疗和/或预防的疾病/状况/病症。因此,术语个体包括脊椎动物、哺乳动物、和人类中的任意。在一些实施方式中,个体是哺乳动物,包括但不限于,人类、牛、马、猫、犬、啮齿动物、或灵长类。在一些实施方式中,个体是人。

[0122] 本文描述的组合物可以被单独施用或与包括水难溶性药剂的其它药剂联合施用。例如,当组合物包含紫杉烷(如紫杉醇)时,它可以与一种或多种其它的化疗剂共同施用,所述化疗剂包括但不限于,卡铂、navelbine[®](长春瑞宾(vinorelbine))、蒽环类抗生素(Doxil)、拉帕替尼(lapatinib)(GW57016)、赫赛汀(Herceptin)、吉西他滨(健择)(gemcitabine(Gemzar[®]))、卡培他滨(希罗达[®])(capecitabine(Xeloda[®]))、力比泰(alimta)、顺铂、5-氟尿嘧啶、表阿霉素(epirubicin)、环磷酰胺、阿瓦斯丁(avastin)、万

珂(velcade[®])等。在一些实施方式中,紫杉烷组合物与化疗剂被同时施用,所述化疗剂选自:抗代谢物(包括核苷类似物)、基于铂的药剂、烷化剂、酪氨酸激酶抑制剂、蒽环类抗生素、长春花碱、蛋白酶抑制剂、大环内酯类(macrolides)、和拓扑异构酶抑制剂。这些其它药剂可以与药物(如紫杉烷)存在于同一组合物中、或存在于与含有药物(如紫杉烷)的组合物同时或相继施用的单独组合物中。使用紫杉烷纳米颗粒制剂与其它药剂(或治疗方法)的联合治疗方法在国际专利申请第 PCT/US2006/006167 号中被描述。

[0123] 被施用给个体(如人)的本发明组合物的剂量将随具体的组合物、施用方法、和被治疗的具体疾病而不同。所述剂量应该足以实现所期望的反应,如针对具体疾病的治疗性的或预防性反应。例如,组合物中紫杉醇的量,当以 3 周的时间表给药时,可以在 100-400mg/m² 的范围内,或当以每周的时间表给药时,可以在 50-250mg/m² 的范围内。此外,如果以节拍式给药法(metronomic regimen)(如每日、或每周几次)给药,所述剂量可以在大约 5-75mg/m² 的范围之内。

[0124] 本文描述的组合物可以经由各种途径被施用给个体(如人),所述途径包括,例如,静脉内、动脉内、肺内、口、吸入、囊内、肌肉内、气管内、皮下、眼内、鞘内、经粘膜、和经皮。例如,可以通过吸入施用本发明的组合物以治疗呼吸道疾病。组合物可以被用于治疗呼吸疾病如肺纤维化、闭塞性细支气管炎(broncheolitis obliterans)、肺癌、支气管肺泡癌、和类似疾病。

[0125] 本文也提供减少与给人施用水难溶性药剂有关的副作用的方法,其包括给人施用包含水难溶性药剂、载体蛋白、和抗微生物剂的药物组合物,其中组合物中显著的微生物生长被抑制。例如,本发明提供减少与水难溶性药剂的施用有关的各种副作用的方法,所述副作用包括但不限于,骨髓抑制、神经毒性、高敏性(超敏性)、炎症、静脉刺激、静脉炎、疼痛、皮肤刺激、周围神经病、粒细胞减少性发热、过敏性反应、血液毒性、和脑或神经毒性,和它们的组合。在一些实施方式中,提供减少与水难溶性药剂施用有关的超敏反应的方法,所述超敏反应包括,例如,严重的皮疹、麻疹、面红(flushing)、呼吸困难、心动过速和其它。在一些实施方式中,抗微生物剂以有效抑制药物组合物中显著的微生物生长的量存在。在一些实施方式中,组合物中的抗微生物剂进一步以当组合物被施用给个体时,不引起任何毒理效应的量、或可能的副作用可以被控制或耐受的水平存在。

[0126] 此外,提供增加包含水难溶性药剂和载体蛋白的液体组合物的保存期(货架期)的方法。例如,在一些实施方式中,本发明提供保持被保存的包含水难溶性药剂和载体蛋白的组合物在液体介质中抵抗微生物生长(即无菌的或基本上没有显著的微生物生长)至少 24 小时的方法,其包括向组合物中加入有效抑制组合物中的显著的微生物生长的量的抗微生物剂。在一些实施方式中,提供抑制包含载体蛋白和水难溶性药剂的组合物(尤其在药物组合物中)中微生物生长的方法,所述方法包括向组合物加入有效抑制组合物中显著的微生物生长的量的抗微生物剂。

[0127] 抗微生物剂或是可以在水难溶性药剂/载体蛋白组合物的制备过程中与水难溶性药剂和/或载体蛋白混合,或是可以连同用于重建药物/载体蛋白组合物的水介质被加入。在一些实施方式中,提供用于保持被保存的组合物抵抗微生物生长(即,无菌的或基本上没有显著的微生物生长)至少下列任意时间的方法:24、36、48、60、72、84、或 96 小时。

[0128] 在本发明的另外的方面,提供了本文描述的组合物在药物制备中的应用。特别地,

制造用于治疗本文描述的疾病的药物。进一步地,本文多方面描述的其药物组合物,也意图用于制造在治疗所述疾病中使用的药物,所述药物按照本文描述的方法使用,除非另外指明。

[0129] 提供下列的实施例阐明本发明但不限制本发明。

[0130] 实施例 1

[0131] 本实施例提供紫杉醇 / 白蛋白和防腐剂的制剂。基本上如在美国专利第 5, 439, 686 和 5, 916, 596 号所述制备组合物。简要地,紫杉醇被溶解在有机溶剂(如二氯甲烷或氯仿 / 乙醇混合物)中,并且该溶液被加到人血清白蛋白溶液中。然后向混合物加入合适量的抗微生物剂。将混合物在低的每分钟转数(RPM)下匀浆 5 分钟以形成粗制乳液,然后转到高压匀浆器中。在 9000-40,000 磅 / 平方英寸(psi)下进行乳化,同时使乳液再循环至少 5 个循环。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且在 40°C、在减压(30mm Hg)下,迅速去除有机溶剂 20-30 分钟。然后将分散体进一步冻干 48 小时。通过加入可能含有另外的抗微生物剂(一种或几种)的无菌水或盐水,得到的团块(cake)可以被容易地重建成最初分散体。

[0132] 下面提供了可以被制备的组合物示范制剂(只提供紫杉醇、人白蛋白、和抗微生物剂的浓度):

[0133] 制剂 1 :5mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白 ;0.25ml 焦亚硫酸钠

[0134] 制剂 2 :5mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白 ;0.05mg/ml 乙二胺四乙酸二钠

[0135] 制剂 3 :5mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白 ;0.5mg/ml 山梨酸钾

[0136] 制剂 4 :5mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白 ;1mg/ml 苯甲酸钠

[0137] 制剂 5 :7mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白 ;1mg/ml 抗坏血酸钠

[0138] 制剂 6 :7mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白 ;1mg/ml 羟苯甲酸甲酯

[0139] 制剂 7 :7mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白 ;1mg/ml 苯甲醇

[0140] 实施例 2

[0141] 本实施例证明如何确定实施例 1 中描述的组合物中的抗微生物剂的有效性。

[0142] 利用膜过滤技术和肉汤培养,评价实施例 1 描述的制剂中的抗微生物剂的生长抑制能力。被美国药典(USP)推荐用于防腐效率试验的每毫升大约 50-200 个菌落形成单位(CFU)的四种标准生物体被接种到每一种制剂中。这四种生物体被确定为:金黄色葡萄球菌(ATCC6538)、大肠杆菌(ATCC8739)、绿脓杆菌(ATCC9027)、和白色念珠菌(ATCC10231)。除了这些生物体,表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*) (ATCC12228) 和金黄色葡萄球菌(凝固酶阴性,ATCC27734)也可以被测试。接种测试生物体之后,在 30-35°C 温育测试制剂。确定测试生物体在选定时间点(如接种之后立刻和在 30-35°C 孵育 24 小时之后)的存活计数。

[0143] 如果在外源污染后的 24 小时内,抗微生物剂能够阻碍组合物中的微生物生长至不大于 1 个对数的增长(10 倍),则认为制剂中的抗微生物剂是有效的。

[0144] 实施例 3

[0145] 本实施例证明紫杉醇和白蛋白的含糖制剂的改善的重建时间。在糖存在或不存在的条件下,基本上如美国专利第 5, 439, 686 和 5, 916, 596 号所述制备组合物。简言之,将紫杉醇溶解在氯仿 / 乙醇(1:1)混合物中,并且将该溶液加到人血清白蛋白溶液中。在低的每分钟转数(RPM)下对混合物匀浆 5 分钟以形成粗制乳液,然后转移到高压匀浆器中。在

9000-40,000 磅 / 平方英寸 (psi) 下进行乳化,同时使乳液再循环至少 5 个循环。得到的体系被转移进旋转蒸发器中,并且在 40°C、在减压 (30mm Hg) 下,迅速去除氯仿 / 乙醇 20-30 分钟。然后分散体被进一步冻干 48 小时。通过加入可能含有另外的抗微生物剂 (一种或几种) 的无菌水或盐水,得到的团块可以被容易地重建成最初的分散体。

[0146] 糖或者被加到人血清白蛋白溶液中,或者被加到在冻干以前的分散体中。

[0147] 在本特定的实验中,不加入抗微生物剂,但是其可以被加入。

[0148] 制备下列制剂:

[0149] 制剂 1:冻干之前的悬浮液含有 5mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白 ;10mg/ml 甘露醇。将该悬浮液装进小瓶,每个小瓶中有 250 毫克紫杉醇。

[0150] 制剂 2:冻干之前的悬浮液含有 5mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白 ;10mg/ml 蔗糖。将该悬浮液装进小瓶,每个小瓶中有 250 毫克紫杉醇。

[0151] 制剂 3:冻干之前的悬浮液含有 7mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白 ;90mg/ml 蔗糖。将该悬浮液装进小瓶,每个小瓶中有 300 毫克紫杉醇。

[0152] 制剂 4:冻干之前的悬浮液含有 7mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白 ;50mg/ml 甘露醇。将该悬浮液装进小瓶,每个小瓶中有 300 毫克紫杉醇。

[0153] 制剂 5:冻干之前的悬浮液含有 7mg/ml 紫杉醇 ;56mg/ml 人白蛋白。将该悬浮液装进小瓶,每个小瓶中有 300 毫克紫杉醇。

[0154] 制剂 3 和 4 的冻干产物在 2 分钟以下被重建。制剂 1、2 和 5 的冻干产物的重建时间是相似的并且在大约 8-12 分钟之间。令人惊讶地发现,10mg/ml 的糖不足以显著减少 nab- 紫杉醇的重建时间。需要大约 50-90mg/ml 的糖减少重建时间。

[0155] 实施例 4

[0156] 本实施例进一步证明含糖的紫杉醇 / 白蛋白制剂的有利性质。

[0157] 在一个实验中,在糖存在或不存在的条件下,如上述制备紫杉醇和白蛋白的组合物 (nab- 紫杉醇)。对于这两种制剂,制备白蛋白 - 紫杉醇的冻干小瓶,每瓶含有 300mg。基于糖的制剂含有 90mg/ml 浓度的蔗糖。使该冻干产物接受加速稳定条件,55°C 达 30 天。在每一种制剂中测定杂质 7- 表紫杉醇 (7-epitaxol) 的百分比并且在零点大约是 0.1%。在第 15 天和第 30 天,在 55°C,发现不含糖制剂的杂质水平分别为 0.6% 和 0.8%,并且发现基于糖的制剂的杂质水平分别为 0.4% 和 0.6%。在基于糖的制剂令人惊讶地产生低较杂质的基础上,它的储藏期应该实质上比不含糖的制剂长。

[0158] 在另外一个实验中,大约 1500 毫升每种含有大约 7mg/ml 紫杉醇、56mg/ml 人白蛋白和 90mg/ml 蔗糖的制剂的液体悬浮液通过一系列具有 0.2 μ m 的最终过滤能力 (200cm²EKV 被膜) 的滤器进行过滤。基于可滤过通过滤器的纳米颗粒悬浮液的体积量,评定每种制剂的过滤性。对于不含糖的制剂,可滤过的最大体积是 1300 毫升,在该点,滤过压增加超过 25psi,表明滤膜堵塞或饱和。对于基于糖的制剂,注意到实质上增加的过滤性,在没有压力增加的情况下滤过 1500 毫升。这令人惊讶地证明,与没有糖的制剂相比,基于糖的 nab- 紫杉醇制剂更容易被滤过同时潜能损失最小。

[0159] 实施例 5

[0160] 本实施例证明在外来的污染情况下,nab- 紫杉醇可以作为微生物的生长培养基。所述制剂分别含有 5mg/ml 的多西紫杉醇、紫杉醇和 17-AAG。

[0161] 四种微生物株被用在本实验中：大肠杆菌 (ATCC Lot#97-08/Lot#483284)；金黄色葡萄球菌 (ATCC Lot#1836394/Lot#485823)；白色念球菌 (ATCC Lot#98-01A/Lot#443131)；绿脓杆菌 (ATCC Lot#378667/Lot#484882)。

[0162] 100-600 μ l (大约 100-200CFU/ml) 的每一种菌株被接种到 2ml 的测试批量样品管 (见表 1, 每一个样品都是 2 份) 中, 2ml TSB 作为对照。用 10% 的样品 (10 μ l 无菌一次性环的 20 滴) 接种胰酶大豆琼脂 (Tryptic Soy Agar (TSA)) 平板, 每一个样品重复两次。TSA 板于 25°C \pm 1°C, 在温控培养箱中有氧温育。在微生物接种后 0 小时、24 小时和 48 小时测定测试生物体菌落数和 CFU/ml。

[0163] 如果在 24 小时或 48 小时的时期内、制剂显示微生物生长的增加不超过 10 倍, 则该制剂被记为“是” (即, 该制剂通过了测试)。

[0164] 表 1. 接种后 48 小时微生物生长

[0165]

制剂	大肠杆菌	绿脓杆菌	金黄色葡萄球菌	白色念珠菌
<i>Nab</i> -多西紫杉醇 含有柠檬酸盐 (200mM 柠檬酸盐, 300mM NaCl)	N	Y	Y	Y
<i>Nab</i> -多西紫杉醇 没有柠檬酸盐	N	N	N	N
Abraxane	N	N	N	N
<i>Nab</i> -17-AAG	N	N	Y	N

[0166] 通过=是 (Y) 或不是 (N)。

[0167] 不含抗微生物剂的 *Nab*-紫杉醇 (紫杉醇的纳米颗粒白蛋白制剂) (Abraxane)、不含抗微生物剂的 *nab*-多西紫杉醇 (多西紫杉醇的纳米颗粒白蛋白制剂) 和不含抗微生物剂的 *nab*-17-AAG (17-AAG 的纳米颗粒白蛋白制剂) 在 24 或 48 小时的期间内, 对于测试的 4 种细菌菌株中的至少 3 种都显示出实质的细菌生长 (>10 倍)。见表 1。这证实没有任何生长抑制剂的 *nab*-制剂的外来污染能够在 24 或 48 小时内导致大于 10 倍的微生物生长的增加。

[0168] 另一方面, 含有 200mM 柠檬酸盐的 *nab*-多西紫杉醇在 24 和 48 小时时显示出微生物抑制, 但大肠杆菌的情况除外。这通过加入 EDTA 被补救。以 0.001%、0.01%、0.1% 和 0.2% (w/v) 中的任意将 EDTA 补充到含有柠檬酸盐的 *nab*-多西紫杉醇中, 完全抑制大肠杆菌的生长。

[0169] 尽管为了理解清楚以说明和实例的方式描述了前述发明的某些细节, 但对于本领域技术人员显而易见的是, 可以对其进行某些微小的改动和修改。因此, 说明书和实施例不应解释为限定本发明的范围。