

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 794**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2006** **E 17202081 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020** **EP 3311805**

54 Título: **Composiciones que comprenden agentes farmacéuticos poco solubles en agua y agentes antimicrobianos**

30 Prioridad:

31.08.2005 US 712865 P
14.11.2005 US 736962 P
14.11.2005 US 736931 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DESAI, NEIL P.;
SELVARAJ, RAJ;
YANG, ANDREW y
SOON-SHIONG, PATRICK

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 784 794 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden agentes farmacéuticos poco solubles en agua y agentes antimicrobianos

Campo técnico

Esta solicitud se refiere a composiciones que comprenden agentes farmacéuticos poco solubles en agua asociados a proteína para uso parenteral u otros, que además comprenden un agente antimicrobiano.

Antecedentes

Muchos fármacos para uso parenteral, en especial los administrados por vía intravenosa, producen efectos secundarios indeseados. Estos fármacos con frecuencia son insolubles en agua, y por lo tanto se formulan con agentes solubilizantes, tensioactivos, disolventes y/o emulsionantes que pueden ser irritantes, alergénicos, o tóxicos cuando se administran a los pacientes (véase, p. ej., Briggs et al., *Anesthesia* 37:1099 (1982), y Waugh et al., *Am. J. Hosp. Pharmacists*, 48:1520 (1991)). Por ejemplo, el fármaco quimioterapéutico paclitaxel es activo contra carcinomas del ovario, mama, pulmón, esófago y cabeza y cuello. Sin embargo, se ha mostrado que el paclitaxel induce toxicidades asociadas con la administración, así como significativa toxicidad aguda y acumulada, tal como mielosupresión, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, y neuropatía periférica. El paclitaxel es muy poco soluble en agua, y como resultado, no se puede formular de forma práctica con agua para administración IV. Tradicionalmente, el paclitaxel se formula para administración IV en una disolución con aceite de ricino polioxetilado (Cremophor) como el disolvente principal y altas concentraciones de etanol como codisolvente. El Cremophor se asocia con efectos secundarios que pueden ser graves, que incluyen anafilaxis y otras reacciones de hipersensibilidad que requieren el tratamiento previo con corticosteroides, antihistaminas y bloqueantes H₂ (véase, p. ej., Gelderblom et al., *Eur. J. of Cancer*, 37:1590-1598, (2001)). De forma similar, el docetaxel se usa en el tratamiento del cáncer de mama resistente a antraciclina, pero se ha mostrado que también induce efectos secundarios de hipersensibilidad y retención de líquidos que pueden ser graves.

Para evitar problemas asociados con los efectos secundarios relacionados con la administración de formulaciones de fármacos, se han desarrollado formulaciones alternativas. Por ejemplo, Abraxane™ es una formulación de paclitaxel estabilizada con proteína, que carece de Cremophor, que se desarrolló para resolver o minimizar efectos secundarios causados por la formulación de Cremophor EL/etanol. También se han desarrollado formulaciones que contienen proteínas similares para otros taxanos tales como docetaxel y ortataxel, así como otros fármacos.

Debido a que la proteína sirve como un buen sustrato para el crecimiento microbiano, uno reto importante encontrado cuando se usan estas formulaciones que contienen proteínas es la potencial contaminación microbiana. Por ejemplo, con el fin de minimizar el riesgo de contaminación microbiana, la formulación intravenosa actual de Abraxane™ se almacena en forma liofilizada, y debe inyectarse inmediatamente (p. ej., en horas) después de reconstituirla en un medio acuoso. El crecimiento bacteriano puede producirse por la contaminación accidental en un envase que contiene una monodosis. La contaminación microbiana es aún más problemática cuando se necesitan múltiples retiradas de dosis de los envases.

Los agentes antibacterianos tales como EDTA, pentetato, o agentes que contienen sulfitos son en general conocidos y usados en composiciones farmacéuticas. Véase, p. ej., las patentes de EE.UU. N.º 5.714.520, 5.731.355, 5.731.356, 6.028.108, 6.100.302, 6.147.122, 6.177.477, 6.399.087, y 6.469.069, la solicitud de patente internacional N.º WO 99/39696, y la publicación de patente de EE.UU. N.º 20050004002. Sin embargo, muchos de los agentes antibacterianos son considerablemente tóxicos. Por ejemplo, la adición de sulfitos a formulaciones de fármacos presenta potenciales efectos adversos para la población pediátrica y en la población general para los que son alérgicos al azufre. Véase, p. ej., Baker et al., *Anesthesiology*, 103(4): 1-17 (2005); Mirejovsky, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 58:1047 (2001). Las toxicidades de estos agentes antibacterianos se convierten en un problema importante en la formulación de composiciones de fármacos farmacéuticas que contienen proteínas, que con frecuencia requieren más agentes antibacterianos que las formulaciones que no contienen proteínas con el fin de contrarrestar el crecimiento microbiano significativo en las mismas.

Además, se sabe que muchos agentes antimicrobianos interaccionan con proteínas y producen problemas de estabilidad tales como agregación. Véase, p. ej., Lam et al., *Pharm. Res.* 14:725-729 (1997). El efecto de agentes antimicrobianos en la estabilidad de las proteínas genera un problema difícil en la formulación de composiciones que contienen proteínas de agentes farmacéuticos poco solubles en agua, puesto que en general se requiere la configuración adecuada de las proteínas para estabilizar los agentes farmacéuticos poco solubles en agua en la composición.

Por lo tanto, es necesario desarrollar formulaciones que contienen proteínas de agentes farmacéuticos poco solubles en agua que contengan agentes antimicrobianos que proporcionen una eficacia antimicrobiana deseada pero que no afecten significativamente a la estabilidad de las proteínas y/o produzcan efectos toxicológicos tras la administración. También se necesita desarrollar formulaciones que contienen proteínas de agentes farmacéuticos poco solubles en agua que se puedan reconstituir más fácilmente. El documento US 2005/004002 se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente farmacéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que comprende una proteína, por ejemplo, albúmina de suero humano y/o deferoxamina y proporciona métodos para

reducir uno o más efectos secundarios de la administración de la composición farmacéutica, métodos para inhibir el crecimiento microbiano y oxidación en la composición farmacéutica, y métodos para potenciar el transporte y la unión de un agente farmacéutico a la célula.

Breve compendio de la invención

- 5 La presente invención proporciona una composición que comprende (a) nanopartículas que comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua y albúmina, y (b) un edetato, y citrato, en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición.

En una realización, el agente farmacéutico poco soluble en agua está recubierto con la albúmina, en donde la albúmina es preferiblemente albúmina de suero humano.
- 10 En una realización, la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es 18:1 o menos.

En una realización, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de 200 nm.

En una realización, la composición se puede esterilizar por filtración.
- 15 En una realización, la composición es una suspensión acuosa del agente farmacéutico poco soluble en agua en una concentración de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml.

En una realización, la composición es una composición liofilizada que se puede reconstituir en una suspensión acuosa del agente farmacéutico poco soluble en agua en una concentración de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml.

En una realización, la composición es adecuada para administración parenteral.

En una realización, el edetato es EDTA.
- 20 En una realización, el agente farmacéutico poco soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otro taxano, geldanamicina, 17-alil-amino-geldanamicina, dímero de tiocolchicina, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, y combretastatina.

En una realización, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano, en donde el taxano es preferiblemente paclitaxel.
- 25 En una realización, el agente farmacéutico poco soluble en agua es rapamicina.

En una realización, la composición además comprende un azúcar, en donde el azúcar es preferiblemente sacarosa.

En una realización, el pH de la composición no es menor de 8.

En una realización, la cantidad del agente antimicrobiano está en una cantidad efectiva para dar como resultado un aumento no mayor de diez veces del crecimiento microbiano a lo largo de un periodo de 24 horas tras la exposición a de 10 a 10³ unidades formadoras de colonia a una temperatura en el intervalo de 20°C a 25°C.
- 30 También se proporciona en el presente documento una composición de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cáncer en un individuo, en la que el agente farmacéutico poco soluble en agua es un agente antineoplásico.

También se proporciona en el presente documento un vial sellado que comprende una composición de la presente invención.
- 35 También se proporciona en el presente documento un método de conservación de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua y albúmina contra el crecimiento microbiano significativo que comprende añadir a la composición un edetato y citrato en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición.
- 40 En una realización de dicho método, la composición comprende un azúcar, y en donde el azúcar es preferiblemente sacarosa.

En el contexto de la presente invención, el término "un agente antimicrobiano" o "agentes antimicrobianos" se refiere a un agente quelante que comprende un edetato y citrato. Adicionalmente, el término "una proteína portadora" se refiere a albúmina (por ejemplo, albúmina de suero humano (HSA)).
- 45 En el presente documento se describen composiciones (tales como composiciones farmacéuticas) que comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína portadora (tal como albúmina, por ejemplo, albúmina de suero humano (HSA)), y un agente antimicrobiano, en las que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, se inhibe el crecimiento microbiano significativo para un periodo de tiempo

dado, tal como al menos aproximadamente 4 horas (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, o 120 horas). En algunas realizaciones, las composiciones son menos susceptibles a la contaminación microbiana en comparación con composiciones que no contienen un agente antimicrobiano. En algunos ejemplos, las composiciones comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína portadora (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en las que el agente antimicrobiano está en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la(s) composición(es).

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un agente antineoplásico o un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona del grupo que consiste en) paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otros taxanos, geldanamicina, 17-alil-amino-geldanamicina, tiocolchicina y sus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, y combretastatina. Por ejemplo, hay una composición que comprende un taxano o uno de sus derivados (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), una proteína portadora (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, hay una composición que comprende un taxano o uno de sus derivados (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), una proteína portadora (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en la que el agente antimicrobiano está en una cantidad efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano amorfo y/o no cristalino (tal como paclitaxel). En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua usado para hacer la composición está en una forma anhidra (tal como docetaxel anhidro). En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano no es deferoxamina (es decir, es otro distinto de deferoxamina).

En algunos ejemplos, hay una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína portadora (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en la que el agente antimicrobiano es un agente quelante, y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, hay una composición que comprende un taxano o uno de sus derivados (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), una proteína portadora (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en la que el agente antimicrobiano es un agente quelante, y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente quelante polidentado. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano comprende uno o más grupos ácido carboxílico. En algunos ejemplos, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es otro distinto de deferoxamina). En algunos ejemplos, el agente quelante es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona del grupo que consiste en) pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de estos, y mezclas de estos. En algunas realizaciones, el agente quelante comprende citrato y EDTA.

En algunos ejemplos, hay una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína portadora (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en la que el agente antimicrobiano es un agente no quelante, y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, hay una composición que comprende un taxano o uno de sus derivados (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), una proteína portadora (tal como albúmina, por ejemplo, HSA), y un agente antimicrobiano, en la que el agente antimicrobiano es un agente no quelante, y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano no quelante funciona como pro-oxidante. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano no quelante funciona como un antioxidante. En algunos ejemplos, el agente no quelante es cualquiera de (y en algunos ejemplos se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, y derivados de estos.

En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una albúmina, y un agente antimicrobiano, en la que la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una albúmina, y un agente antimicrobiano, en la que la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es de aproximadamente 18:1 o menos (incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende un taxano o uno de sus derivados (tal como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), una albúmina, y un agente antimicrobiano, en la que la relación en peso de la albúmina al taxano o derivado de este en la composición es de aproximadamente 18:1 o menos (incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o derivado de este) se recubre con albúmina. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y en algunos ejemplos se selecciona del grupo que consiste en) citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de estos, y mezclas de estos. En algunos ejemplos, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es otro distinto de deferoxamina). En algunos ejemplos, el agente

antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y en algunos ejemplos se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de estos, y mezclas de estos. En algunas realizaciones, la composición comprende además un azúcar (tal como el azúcar descrito en la presente memoria).

- 5 En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua asociado a proteína y un agente antimicrobiano, en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende un taxano asociado a proteína o uno de sus derivados (tal como un paclitaxel asociado a proteína, docetaxel asociado a proteína, u ortataxel asociado a proteína) y un agente antimicrobiano, en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y en algunos ejemplos se selecciona del grupo que consiste en) pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de estos, y mezclas de estos. En algunos ejemplos, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es distinto de deferoxamina). En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y en algunos ejemplos se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de estos, y mezclas de estos.
- 10
- 15 En algunas realizaciones, la proteína/agente farmacéutico está en forma de partículas, las cuales en diversas realizaciones pueden ser de diámetros promedios como se describen en la presente memoria.

- En algunas realizaciones, la composición comprende (1) nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) un agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína portadora; y (2) un agente antimicrobiano, en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición.
- 20 En algunas realizaciones, el agente poco soluble en agua está recubierto con la proteína portadora. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) (1) taxano o uno de sus derivados (tales como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel) y proteína portadora; y (2) un agente antimicrobiano, en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, el taxano o uno de sus derivados está recubierto con la proteína portadora. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y en algunos ejemplos se selecciona del grupo que consiste en) pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de estos, y mezclas de estos. En algunos ejemplos, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es distinto de deferoxamina). En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y en algunos ejemplos se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos o sus derivados, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de estos, y mezclas de estos.
- 25
- 30

- En algunas realizaciones, la composición comprende (1) nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) un agente farmacéutico poco soluble en agua y albúmina; y (2) un agente antimicrobiano, en la que la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende (1) nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) un agente farmacéutico poco soluble en agua y albúmina; y (2) un agente antimicrobiano, en la que la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es de aproximadamente 18:1 o menos (incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende (tal como consiste en o consiste esencialmente en) (1) nanopartículas que comprenden taxano o uno de sus derivados (tales como paclitaxel, docetaxel, u ortataxel) y albúmina; y (2) un agente antimicrobiano, en la que la relación en peso de la albúmina al taxano o uno de sus derivados en la composición es de aproximadamente 18:1 o menos (incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o derivado de este) se recubre con albúmina. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y en algunos ejemplos se selecciona del grupo que consiste en) pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de estos, y mezclas de estos. En algunos ejemplos, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es distinto de deferoxamina). En algunos ejemplos, el agente quelante no es citrato (es decir, es distinto de citrato). En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y en algunos ejemplos se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de estos, y mezclas de estos. En algunas realizaciones, la composición comprende además un azúcar (tal como el azúcar descrito en la presente memoria). En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es docetaxel o uno de sus derivados.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

- En algunas realizaciones, la composición comprende (1) nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) paclitaxel y albúmina; y (2) un agente antimicrobiano, en la que la relación en peso de albúmina a paclitaxel (p/p) es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, la composición
- 60

comprende (1) nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten en o que consisten esencialmente en) paclitaxel y albúmina; y (2) un agente antimicrobiano, en la que la relación en peso de la albúmina al paclitaxel (p/p) es de aproximadamente 18:1 o menos (incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina al paclitaxel es de aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos. En algunas realizaciones, el paclitaxel se recubre con albúmina. En algunas realizaciones, la composición carece sustancialmente (tal como carece) de Cremophor. En algunas realizaciones, la composición comprende una suspensión acuosa estable de nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tales como partículas de paclitaxel recubiertas con albúmina), en la que la composición comprende además un agente antimicrobiano, en la que la relación en peso de la albúmina y el paclitaxel en la composición es de aproximadamente 9:1 o menos, y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende una composición seca (tal como liofilizada) que se puede reconstituir (o resuspender o rehidratar) para formar en general una suspensión acuosa estable de nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como paclitaxel recubierto con albúmina), en la que la composición comprende además un agente antimicrobiano, en la que la relación en peso de la albúmina y el paclitaxel en la composición es de aproximadamente 18:1 o menos (incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y en algunos ejemplos se selecciona del grupo que consiste en) pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de estos, y mezclas de estos. En algunos ejemplos, el agente quelante no es deferoxamina (es decir, es distinto de deferoxamina). En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y en algunos ejemplos se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos o sus derivados, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de estos, y mezclas de estos. En algunas realizaciones, la composición comprende además un azúcar (tal como el azúcar descrito en la presente memoria).

En algunas realizaciones, las nanopartículas proporcionadas en la presente memoria tienen un diámetro promedio o medio no mayor de aproximadamente cualquiera de 1.000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, y 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas no es mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas es entre aproximadamente 20 nm a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas es entre aproximadamente 40 nm a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las partículas se pueden esterilizar por filtración.

En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como un taxano o uno de sus derivados), una proteína portadora (tal como albúmina), y un agente antimicrobiano en una cantidad que es eficaz para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como un taxano o uno de sus derivados), una proteína portadora (tal como albúmina) en una cantidad que es efectiva para estabilizar el agente farmacéutico poco soluble en agua en un medio acuoso, y un agente antimicrobiano en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, la composición comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o uno de sus derivados), una proteína portadora (tal como albúmina) en una cantidad que es efectiva para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua en un ser humano, y un agente antimicrobiano en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona del grupo que consiste en) pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de estos, y mezclas de estos. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona del grupo que consiste en) sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de estos, y mezclas de estos. Las cantidades específicas de los agentes antimicrobianos se describen adicionalmente en la presente memoria más adelante.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden ser una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua, tal como una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua en una concentración de cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, y aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua es al menos aproximadamente cualquiera 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 y 50 mg/ml.

En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como liofilizada) que se puede reconstituir, resuspender, o rehidratar para formar en general una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua. En algunas realizaciones, la composición es una composición líquida (tal como acuosa) obtenida mediante la reconstitución o resuspensión de una composición seca. En algunas realizaciones, la composición es una

5

composición líquida intermedia (tal como acuosa) que se puede secar (tal como liofilizar). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración parenteral (tal como intravenosa). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración en múltiples dosis. En algunas realizaciones, la composición se puede esterilizar por filtración. En algunas realizaciones, la composición no causa efectos secundarios significativos en un individuo (tal como un ser humano) cuando se administra al individuo. En algunas

10

realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria carecen sustancialmente (tal como carecen) de tensioactivos. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria carecen sustancialmente (tal como carecen) de Cremophor. Las composiciones que contienen el agente antimicrobiano proporcionadas en la presente memoria pueden comprender además un azúcar u otros adyuvantes de liofilización o reconstitución.

15

En algunas realizaciones, la cantidad del agente antimicrobiano en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (es decir, por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está a un nivel en el que un potencial efecto secundario se puede controlar o tolerar cuando la composición se administra al individuo. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano está presente en una cantidad que no afecta de forma adversa a la estabilidad o características de la proteína portadora en la composición.

En otro aspecto, hay composiciones (tales como composiciones liofilizadas o composiciones líquidas intermedias que se pueden liofilizar) que comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína portadora (tal como albúmina), y un azúcar. En algunos ejemplos, la composición comprende (1) partículas (tales como nanopartículas) que comprenden (en diversos ejemplos que consisten en o que consisten esencialmente en) un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o derivados de este) y una albúmina; y (2) un azúcar, en la que la relación en

20

25

30

35

40

peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1. En algunos ejemplos, la composición comprende (1) partículas (tales como nanopartículas) que comprenden (en diversos ejemplos que consisten en o que consisten esencialmente en) un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o derivados de este) y una albúmina; y (2) un azúcar, en la que la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es de aproximadamente 18:1 o menos (incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1). En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como liofilizada) en la que la composición liofilizada se puede reconstituir (o resuspender o rehidratar) para formar en general una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua, y en la que el tiempo de reconstitución de la composición en una solución acuosa es menor que el de la composición en ausencia del azúcar. En algunas realizaciones, la concentración de azúcar en la composición o una suspensión reconstituida que da como resultado la composición es mayor de aproximadamente 50 mg/ml. En algunos ejemplos, la composición comprende además un agente antimicrobiano, tal como agentes antimicrobianos descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es docetaxel o uno de sus derivados.

45

50

En algunos ejemplos, hay una composición que comprende paclitaxel, una albúmina, y un azúcar, en la que la relación en peso de la albúmina al paclitaxel es de aproximadamente 9:1 o menos, y en la que el azúcar en la composición o una suspensión reconstituida que resulta de la composición es mayor de aproximadamente 50 mg/ml. En algunos ejemplos, la composición comprende (1) partículas (tales como nanopartículas) que comprenden (en diversos ejemplos que consisten en o que consisten esencialmente en) paclitaxel y albúmina; y (2) un azúcar, en la que la relación en peso de la albúmina al paclitaxel en la composición es de aproximadamente 18:1 o menos (incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1), y en la que el azúcar en la composición o una suspensión reconstituida que resulta de la composición es mayor de aproximadamente 50 mg/ml.

55

En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para aumentar la estabilidad del agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición en comparación con una composición sin el azúcar. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para mejorar la capacidad de filtración de la composición en comparación con una composición sin el azúcar. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para reducir la formación de espuma durante la reconstitución de la composición liofilizada en comparación con una composición sin el azúcar.

También se proporcionan formas de dosificación unitarias de composiciones proporcionadas en la presente memoria, artículos de fabricación que comprenden las composiciones o formas de dosificación unitarias inventivas en un envase adecuado (tal como viales o recipientes (incluyendo viales o recipientes sellados y viales o recipientes sellados estériles)), y kits que comprenden las composiciones. La invención también proporciona métodos de fabricación y usos

60

de estas composiciones como se describen en la presente memoria.

Debe entenderse que una, alguna, o todas las propiedades de las varias realizaciones descritas en la presente memoria pueden combinarse para formar otras realizaciones de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención en un aspecto proporciona composiciones como se definen en las reivindicaciones. La proteína portadora en la composición en general hace que el agente farmacéutico poco soluble en agua se pueda suspender más fácilmente en un medio acuoso y/o ayuda a mantener la suspensión en comparación con composiciones que no comprenden la proteína portadora. La proteína portadora está presente en general, pero no necesariamente, en una cantidad que es suficiente para estabilizar el agente farmacéutico poco soluble en agua en una suspensión acuosa y/o en una cantidad que es efectiva para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua en un individuo (tal como un ser humano). El agente antimicrobiano en general está presente en una cantidad que es efectiva para inhibir (tal como retrasar, reducir, ralentizar, y/o prevenir) el crecimiento microbiano significativo en la composición. Preferiblemente, la cantidad del agente antimicrobiano en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico o en un nivel donde se puede controlar o tolerar un potencial efecto secundario.

En otro aspecto, se proporcionan composiciones como se definen en las reivindicaciones (tales como composiciones liofilizadas o una composición líquida intermedia que se puede liofilizar).

La referencia general a "la composición" o "composiciones" incluye y es aplicable a composiciones de la invención. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los componentes proporcionados en la presente memoria.

La referencia al paclitaxel en la presente memoria se aplica al paclitaxel o derivados de este y por consiguiente la invención contempla e incluye ambas realizaciones. La referencia a "paclitaxel" es para simplificar la descripción y es ilustrativa. Los derivados o análogos del paclitaxel incluyen, pero no se limitan a, compuestos que son estructuralmente similares al paclitaxel o están en la misma clase química general que el paclitaxel, p. ej., docetaxeles. En algunas realizaciones, el derivado o análogo del paclitaxel retiene propiedades biológicas, farmacológicas, químicas y/o físicas (incluyendo, por ejemplo, funcionalidad) similares al paclitaxel. Los ejemplos de derivados o análogos de paclitaxel incluyen docetaxel y ortataxel. Este mismo principio de descripción se aplica a otros agentes proporcionados en la presente memoria tales como incluyendo, por ejemplo, agentes antimicrobianos y agentes farmacéuticos poco soluble en agua (tales como taxano (incluyendo docetaxel, ortataxel, u otros taxanos), geldanamicina, 17-alil-amino-geldanamicina, tiocolchicina y sus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, y combretastatina).

Se entiende que aspecto y realizaciones de la invención descritos en la presente memoria incluyen "que consiste" y/o "que consiste esencialmente en" aspectos y realizaciones.

Agentes antimicrobianos

La expresión "agente antimicrobiano" usada en la presente memoria se refiere a un agente que es capaz de inhibir (tal como retrasar, reducir, ralentizar, y/o prevenir) el crecimiento de uno o más microorganismos. El crecimiento microbiano significativo se puede medir o indicar por una serie de formas conocidas en la técnica, tales como una o más de las siguientes: (1) crecimiento microbiano en una composición que es suficiente para causar uno o más efectos adversos a un individuo cuando la composición se administra al individuo; (2) aumento de más de aproximadamente 10 veces del crecimiento microbiano a lo largo de un determinado período de tiempo (por ejemplo a lo largo de un período de 24 horas) tras la contaminación extrínseca (tal como exposición a 10^{-10^3} unidades formadoras de colonia a una temperatura en el intervalo de 20 a 25°C). Otros indicios de crecimiento microbiano significativo se describen en la presente memoria.

El agente antimicrobiano descrito en la presente memoria puede ser eficaz contra el crecimiento de una o más bacterias (que incluyen tanto bacterias Gram positivas como Gram negativas), hongos, o mohos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es eficaz contra el crecimiento de uno cualquiera o más de cocos Gram positivos (tales como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*), bacilos Gram negativos fermentadores (tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia Coli*, especies *Proteus*, y *Enterobacter gergoviae*), bacilos Gram negativos no fermentadores (tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Flavobacterium*, y especies *Acinetobacter*), y bacterias formadoras de esporas (tales como *Bacillus subtilis*). En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es eficaz contra el crecimiento de una cualquiera o más levaduras (tales como *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*) y mohos (tales como *Aspergillus niger*, y *Penicillium notatum*).

Otras bacterias cuyo crecimiento se puede inhibir incluyen, por ejemplo, *B. cereus*, *B. cohaerens*, *B. megatherium*, *B. plicatus*, *B. ubiquitarius*, *Corynebacterium nicotinovorans*, *Enterobacter aerogenes*, *Lactobacillus arabinosus*, *L. asej*, *Ps. Effuse*, y *Ps. Ovalis*. Otros hongos cuyo crecimiento se puede inhibir incluyen, por ejemplo, *Candida krusei*, *C. pseudotropicalis*, *Hansenula anomala*, *Pichia membranaefaciens*, *S. anamensis*, *S. cerevisiae*, *S. ellipsoideus*, *S. spec*, *Torula lipolytica*, *Willia anomala*, y *Z. nussbaumii*. Otros mohos cuyo crecimiento se puede inhibir incluyen, por ejemplo,

Trichoderma lignum, *Fusarium spec*, *Gliocladium roseum*, *Mucor spec*, y *Penicillium glausum*.

La eficacia de los agentes antimicrobianos contra diversos microorganismos se puede medir por métodos conocidos en la técnica, tales como los ensayos de eficacia conservante de la USP/EP o modificaciones de estos. Véase Sutton y Porter, *PDA J. Pharm. Sci. Tech.*, 2002; 56:6, 300-311. Véase también la publicación de patente de EE.UU. N.º 2004/0009168. Por ejemplo, la capacidad de inhibición del crecimiento de los agentes antimicrobianos en la composición final se puede evaluar usando técnicas de filtración con membrana y cultivos de caldos. Se pueden inocular en cada formulación aproximadamente 50-200 unidades formadoras de colonia (CFU, por sus siglas en inglés) por ml de cuatro organismos de referencia recomendados por la Farmacopea de Estados Unidos (USP) para los ensayos de eficacia conservante. Estos cuatro organismos se identifican como: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), y *Candida albicans* (ATCC 10231). Además de estos organismos, también se pueden analizar *S. epidermidis* (ATCC 12228) y *S. aureus* (coagulasa negativa, ATCC 27734). Después de inoculación de los organismos de ensayo, las formulaciones de ensayo se pueden incubar a 30-35°C. Se puede determinar el recuento viable para el organismo de ensayo en tiempos de medición seleccionados (tales como inmediatamente después de la inoculación y después de 24 horas de incubación a 30-35°C).

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano está en una cantidad que es eficaz para inhibir el crecimiento microbiano significativo durante al menos aproximadamente cualquiera de 4, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, o 108, o 120 horas.

El agente antimicrobiano se considera efectivo, por ejemplo, si el agente antimicrobiano es capaz de retrasar el crecimiento de microorganismos en la composición a un aumento no mayor de aproximadamente 1 log (10 veces) en aproximadamente 24 horas después de la contaminación extrínseca. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es efectivo si produce una reducción de al menos aproximadamente 1,0 log desde el recuento inicial aproximadamente a los 7 días, una reducción de aproximadamente 3,0 log aproximadamente a los 14 días, y/o sin aumento aproximadamente el día 28 en las muestras bacterianas. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es efectivo si produce una reducción de al menos aproximadamente 2,0 log desde el recuento inicial aproximadamente a las 6 horas, una reducción de aproximadamente 3,0 log aproximadamente a las 24 horas, y/o sin recuperación aproximadamente el día 28 en las muestras bacterianas. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es efectivo si produce aproximadamente una reducción de 2,0 log desde el recuento inicial aproximadamente el día 7 y/o sin aumento aproximadamente el día 28 en las muestras de levaduras y mohos. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es efectivo si produce una reducción de al menos aproximadamente 1,0 log desde el recuento inicial aproximadamente a las 24 horas, una reducción de aproximadamente 3,0 log aproximadamente a los 7 días, y/o sin aumento aproximadamente el día 28 en las muestras bacterianas. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es efectivo si produce aproximadamente una reducción de 1,0 log desde el recuento inicial aproximadamente el día 14 y/o sin aumento aproximadamente el día 28 en las muestras de levaduras y mohos.

En algunas realizaciones, la cantidad del agente antimicrobiano en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (es decir, por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está a un nivel en el que un potencial efecto secundario se puede controlar o tolerar cuando la composición se administra a un individuo. Los métodos de determinación de la toxicidad o efectos secundarios de agentes administrados a un individuo se conocen en general en la técnica, y dependen del agente antimicrobiano particular en la composición. Por ejemplo, muchos agentes antimicrobianos quelantes de calcio (tal como EDTA) pueden producir problemas cardíacos (tales como arritmia cardíaca) cuando se administran a un individuo en niveles altos. Por lo tanto, se pueden controlar las indicaciones de arritmia cardíaca para evaluar el efecto de toxicidad del agente quelante de calcio. También se pueden evaluar otras indicaciones tales como anemia (para iones quelantes), pérdida de peso y mortalidad en modelos animales para determinar la cantidad óptima del agente antimicrobiano.

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano está presente en una cantidad que no afecta de forma adversa a la estabilidad o características de la proteína portadora en la composición. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano (tal como EDTA que es un antioxidante) está presente en una cantidad que es efectiva para inhibir la oxidación en la composición. La cantidad específica de los agentes antimicrobianos en la composición variará dependiendo del agente o agentes antimicrobianos particulares en la composición, y se describen además con detalle a continuación.

Agentes quelantes

Para el propósito de la presente invención el agente antimicrobiano es un agente quelante como se reivindica. Los agentes quelantes funcionan como agentes antimicrobianos principalmente retirando iones de metales esenciales (tales como calcio, cinc, magnesio, etc.) y hacen que no estén disponibles para procesos metabólicos esenciales. Estos agentes quelantes son bien específicos para un ion de metal particular (tal como calcio, cinc, magnesio, etc.), o muestran un amplio espectro de especificidad para iones metálicos. En algunas realizaciones, el agente quelante es un polidentato. En algunos ejemplos, el agente quelante comprende uno o más grupos ácido carboxílico. En algunos ejemplos, el agente quelante no es deferoxamina. Los agentes quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de estos, y mezclas de estos.

Un agente antimicrobiano proporcionado en la presente memoria es un edetato, es decir, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y derivados de este. Los derivados adecuados para usar en la presente invención incluyen edetato de disodio, edetato de trisodio, edetato de tetrasodio y edetato de disodio y calcio. La naturaleza del edetato no es crítica, con la condición de que cumpla la función de inhibición el crecimiento significativo de microorganismos durante un periodo extendido (tal como al menos aproximadamente 24 horas). En algunas realizaciones, el edetato está presente en las composiciones en una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, incluyendo por ejemplo cualquiera de 0,01 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml, aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 0,3 mg/ml, aproximadamente 0,02 mg/ml a aproximadamente 0,2 mg/ml, aproximadamente 0,03 mg/ml a aproximadamente 0,1 mg/ml, y aproximadamente 0,05 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de edetato es menor de aproximadamente 1 mg/ml, tal como menor de aproximadamente cualquiera 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, o 0,001 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del edetato al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es de aproximadamente 0,002:1 a aproximadamente 0,2:1, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 0,002:1 a aproximadamente 0,1:1, aproximadamente 0,002:1 a aproximadamente 0,06:1, aproximadamente 0,004:1 a aproximadamente 0,04:1, aproximadamente 0,006:1 a aproximadamente 0,02:1, y aproximadamente 0,01:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del edetato y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es menor de aproximadamente cualquiera de 0,2:1, 1,5:1, 0,1:1, 0,05:1, 0,01:1, y 0,005:1.

Otro agente antimicrobiano proporcionado en la presente memoria es un citrato, tal como citrato de sodio o ácido cítrico. Las concentraciones adecuadas de citrato incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 0,2 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 0,3 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml y de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de citrato es menor de aproximadamente 200 mg/ml, tal como menor de aproximadamente cualquiera 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, o 0,2 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso de citrato al agente farmacéutico poco soluble en agua es de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 40:1, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 0,04:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,06:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 1 mg/ml. En algunas realizaciones, la relación en peso del citrato al agente farmacéutico poco soluble en agua es menor de aproximadamente cualquiera de 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0,5:1, y 0,1:1. En otras realizaciones, el agente antimicrobiano no es citrato (es decir, es distinto de citrato).

El agente antimicrobiano también puede ser un pentetato (incluyendo pentetato de trisodio y calcio). En algunos ejemplos, la cantidad de pentetato es menor de aproximadamente 3 mg/ml (incluyendo por ejemplo menos de aproximadamente cualquiera 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, y 0,05 mg/ml). Por ejemplo, el pentetato puede estar presente en el intervalo de cualquiera de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,1 mg/ml, o de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05 mg/ml. En algunos ejemplos, la relación en peso del pentetato al agente farmacéutico poco soluble en agua es de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 0,6:1, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 0,2:1, y de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,1:1. En algunos ejemplos, la relación en peso del pentetato al agente farmacéutico poco soluble en agua es menor de aproximadamente cualquiera de 0,6:1, 0,3:1, 0,1:1, 0,05:1, y 0,01:1.

Otro agente antimicrobiano descrito en la presente memoria es la trometamina. La trometamina tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, también conocido como TRIS. En algunos ejemplos, la trometamina está presente en las composiciones en cantidades no mayores de aproximadamente 2,5 mg/ml (incluyendo por ejemplo menos de aproximadamente cualquiera de 2,5, 2, 1,5, o 1 mg/ml). Por ejemplo, la trometamina está presente en el intervalo de cualquiera de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg/ml, tal como aproximadamente 2 mg/ml. Otra cantidad de ejemplo de trometamina es aproximadamente 2,4 mg/ml. En algunos ejemplos, la relación en peso de la trometamina al agente farmacéutico poco soluble en agua es de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,5:1, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 0,5:1, y de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 0,4:1. En algunos ejemplos, la relación en peso de la trometamina y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es menor de aproximadamente cualquiera de 0,5:1, 0,4:1, 0,3:1, 0,2:1, y 0,1:1.

En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano quelante es un sorbato (tal como sorbato de potasio). En algunos ejemplos, el sorbato está presente en la composición en cantidades no mayores de aproximadamente 2,5 mg/ml (incluyendo por ejemplo menos de aproximadamente cualquiera de 2,5, 2, 1,5, o 1 mg/ml). Por ejemplo, el sorbato puede estar presente en la cantidad de aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunos ejemplos, la relación en peso del sorbato y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es menor de aproximadamente cualquiera de 0,5:1, 0,4:1, 0,2:1, o 0,1:1.

En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano quelante es un ascorbato (tal como ascorbato de sodio). En algunos ejemplos, el ascorbato está presente en la composición en cantidades no mayores de aproximadamente 5 mg/ml (incluyendo por ejemplo menos de aproximadamente cualquiera de 2,5, 2, 1,5, o 1 mg/ml). Por ejemplo, el ascorbato

puede estar presente en la cantidad de 1 mg/ml. En algunos ejemplos, la relación en peso del sorbato y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es menor de aproximadamente cualquiera de 1:1, 0,5:1, 0,4:1, 0,2:1, o 0,1:1.

- 5 Otros agentes antimicrobianos quelantes de metales adecuados y su cantidad de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, formaldehído-sulfoxilato de sodio (0,1 mg/ml) y monotioglicerol (5 mg/ml).

Agentes no quelantes

- 10 En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un agente no quelante (es decir, es un agente antimicrobiano no quelante), que incluye, pero no se limita a, sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, y derivados de estos. Estos agentes antimicrobianos no quelantes funcionan por una variedad de mecanismos. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano no quelante funciona como un pro-oxidante. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano no quelante funciona como un antioxidante.

- 15 Un agente antimicrobiano contemplado en la presente memoria es un sulfito. El término "sulfitos" se refiere a todos los derivados farmacéuticamente aceptables de ácido sulfuroso (ácido ortosulfuroso) y ácido metasulfuroso. Los sulfitos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de potasio, bisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, o combinaciones de estos. En algunos ejemplos, el sulfito está presente de aproximadamente 0,075 a aproximadamente 6,6 mg/ml, incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 0,075 a aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 0,25 mg/ml. En algunos ejemplos, el sulfito está presente en una cantidad que es menor que aproximadamente cualquiera de 5 mg/ml, 3 mg/ml, y 1 mg/ml. En algunos ejemplos, la relación en peso del sulfito y el agente farmacéutico poco soluble en agua es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 1,5:1, incluyendo por ejemplo de 0,02:1 a aproximadamente 1:1, y de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,5:1. En algunos ejemplos, la relación en peso del sulfito y el agente farmacéutico poco soluble en agua es menor de aproximadamente cualquiera de 1,5:1, 1:1, 0,5:1, 0,1:1, y 0,05:1.

- 25 En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un ácido benzoico, alcohol bencílico, o derivados de estos. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste en alcohol bencílico, cloruro de bencetonio, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de bencilo, o varias combinaciones de estos. En algunos ejemplos, la cantidad de alcohol bencílico está en el intervalo de aproximadamente 0,175 a aproximadamente 9 mg/ml, incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 4,5 mg/ml, aproximadamente 1,5 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml. En algunos ejemplos, la cantidad de alcohol bencílico es de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 9 mg/ml, incluyendo opcionalmente una cantidad de EDTA de aproximadamente 0,05 mg/ml. En algunos ejemplos, la composición comprende un ácido benzoico o uno de sus derivados en el intervalo de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, y aproximadamente 5 mg/ml. En algunos ejemplos, la composición comprende un alcohol bencílico o benzoato de sodio en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 460 mg/ml, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, y 1 mg/ml. En algunos ejemplos, la composición comprende una cantidad de cloruro de bencetonio de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/ml. En algunos ejemplos, la relación en peso del ácido benzoico o alcohol bencílico y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 150:1, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 40:1, aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 20:1, y de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 10:1. En algunos ejemplos, la relación en peso del ácido benzoico o alcohol bencílico y el agente poco soluble en agua en la composición es menor de aproximadamente cualquiera de 150:1, 100:1, 50:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0,5:1, y 0,1:1.

- 45 En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un clorobutanol o derivados de estos (tal como clorobutanol hemihidrato). Las cantidades adecuadas de clorobutanol incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 2,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un fenol o uno de sus derivados. La cantidad adecuada de fenol (o uno de sus derivados) incluye, por ejemplo, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml. En algunos ejemplos, el agente antimicrobiano es un cresol (tal como m-cresol) o uno de sus derivados. Las cantidades adecuadas de cresol (o uno de sus derivados) incluyen, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 1,5 mg/ml a aproximadamente 31 mg/ml y de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml.

- 55 En algunos ejemplos, el agente no quelante es parabeno, que incluye, pero no se limita a, metilparabeno, butilparabeno, y propilparabeno. Una cantidad adecuada de parabeno (tal como metilparabeno) incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 0,08 mg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 0,2 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml, y aproximadamente 1 mg/ml.

Otros agentes antimicrobianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, nitratos y nitritos (tales como nitrato fenilmercúrico), ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, ácido propiónico y propionatos, diacetatos de sodio, ácido sórbico

y sorbatos, dióxido de azufre, pirocarbonato de dietilo (DEPC), hipoclorito de sodio, yoduro de sodio, timerosales, y similares.

En algunos ejemplos, las composiciones descritas en la presente memoria comprenden al menos dos (incluyendo por ejemplo al menos cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10) agentes antimicrobianos diferentes (tal como al menos dos de los agentes antimicrobianos descritos en la presente memoria). Estos agentes antimicrobianos pueden ser del mismo tipo (p. ej., diferente disulfito) o de diferentes tipos (p. ej., un sulfito y un alcohol bencílico). Por ejemplo, se encuentra que combinaciones de metilparabeno y propilparabeno (1-2 mg/ml) son particularmente buenas contra hongos. Cuando múltiples agentes antimicrobianos están presentes en la composición, la cantidad eficaz de cada agente antimicrobiano depende de los efectos combinados de los agentes antimicrobianos. Por ejemplo, si los agentes antimicrobianos funcionan de forma sinérgica, la cantidad efectiva de cada agente antimicrobiano puede ser mucho menor que la que se requiere cuando el antimicrobiano está presente solo en una composición. En algunas realizaciones, la composición comprende tanto citrato como EDTA. Se encuentra que el citrato y EDTA son particularmente buenos contra *E. coli*. En algunas realizaciones, la composición comprende citrato y EDTA 200 mM. En algunas realizaciones, la composición comprende citrato 200 mM y EDTA cualquiera de al 0,001%, 0,01%, 0,1%, y 0,2% (p/v).

Agente farmacéutico poco soluble en agua

Las composiciones descritas en la presente memoria comprenden agentes farmacéuticos poco solubles en agua. Por ejemplo, la solubilidad en agua del agente poco soluble en agua a aproximadamente 20-25°C puede ser menor de aproximadamente 10 mg/ml, incluyendo por ejemplo menor de aproximadamente cualquiera de 5, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02, o 0,01 mg/ml. Los agentes farmacéuticos poco soluble en agua descritos en la presente memoria pueden ser, por ejemplo, agentes anticancerosos o antineoplásicos, agentes antimicrotúbulos, agentes inmunosupresores, anestésicos, hormonas, agentes para usar en trastornos cardiovasculares, antiarítmicos, antibióticos, antifúngicos, antihipertensivos, antiasmáticos, agentes antiinflamatorios, agentes antiartríticos, agentes vasoactivos, analgésicos/antipiréticos, antidepresivos, antidiabéticos, agentes antifúngicos, antiinflamatorios, agentes antiansiedad, agentes inmunosupresores, agentes antimigraña, sedantes, agentes antianginas, agentes antipsicóticos, agentes antimaníacos, agentes antiartríticos, agentes antigota, anticoagulantes, agentes trombolíticos, agentes antifibrinolíticos, agentes hemorreológicos, agentes antiplaquetas, anticonvulsivos, agentes antiparkinson, antihistaminas/antipruríticos, agentes útiles para la regulación de calcio, agente antivirales, antimicrobianos, antiinfecciosos, broncodilatadores, hormonas, agentes hipoglucémicos, agentes hipolipidémicos, agentes antiúlceras/antirreflujo, antináuseas/antieméticos, y vitaminas solubles en aceite (p. ej., vitaminas A, D, E, K, y similares).

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un agente antineoplásico. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un agente quimioterapéutico.

Los agentes farmacéuticos poco soluble en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, taxanos (tales como paclitaxel, docetaxel, ortataxel y otros taxanos), epotilonas, camptotecinas, colchicinas, geldanamycinas, amiodarona, hormonas tiroideas, anfotericina, corticosteroides, propofol, melatonina, ciclosporina, rapamicina (sirolimus) y derivados, tacrolimus, ácidos micofenólicos, ifosfamida, vinorelbina, vancomicina, gemcitabina, SU5416, tiotepá, bleomicina, agentes de radiocontraste de diagnóstico, y derivados de estos. Otros agentes farmacéuticos poco soluble en agua que son útiles en las composiciones de la invención se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N.º 5.916.596, 6.096.331, 6.749.868, y 6.537.539. Los ejemplos adicionales de agentes farmacéuticos poco solubles en agua incluyen los compuestos que son poco solubles en agua y que se citan en el "Therapeutic Category and Biological Activity Index" de The Merck Index (12ª Edición, 1996).

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona del grupo que consiste en) paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otro taxano o análogo de taxano, 17-alil-amino-geldanamicina (17-AAG), geldanamicina derivatizada en 18, camptotecina, propofol, amiodarona, ciclosporina, epotilona, radicicol, combretastatina, rapamicina, anfotericina, liotironina, epotilona, colchicina, tiocolchicina y sus dímeros, hormona tiroidea, péptido intestinal vasoactivo, corticosteroides, melatonina, tacrolimus, ácidos micofenólicos, epotilonas, radicales, combretastatinas, y análogos y derivados de estos. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona del grupo que consiste en) paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otros taxanos, geldanamycinina, 17-alil-aminogeldanamycinina, tiocolchicina y sus dímeros, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, y combretastatina. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es rapamicina. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es 17-AAG. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un dímero de tiocolchicina (tal como IDN5404).

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano o derivado de este, que incluye, pero no se limita a, paclitaxel, docetaxel y IDN5109 (ortataxel), o uno de sus derivados. En algunas realizaciones, la composición comprende un taxano no cristalino y/o amorfo (tal como paclitaxel o uno de sus derivados). En algunas realizaciones, la composición se prepara usando un taxano anhidro (tal como docetaxel anhidro o uno de sus derivados). Se ha mostrado que el docetaxel anhidro produce formulación más estable de la que se puede preparar con un docetaxel hidratado tal como docetaxel trihidrato o hemihidrato.

Proteína portadora

Las composiciones descritas en la presente memoria también comprenden proteínas portadoras. El término "proteínas" se refiere a polipéptidos o polímeros de aminoácidos de cualquier longitud (incluyendo de longitud completa o fragmentos), que pueden ser lineales o ramificados, que comprenden aminoácidos modificados y/o que pueden estar interrumpidos por no aminoácidos. El término también engloba un polímero de aminoácidos que se ha modificado de forma natural o por intervención; por ejemplo, formación de puente disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación, o cualquier otra manipulación o modificación. También se incluyen en este término, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluyendo, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etc.), así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Las proteínas descritas en la presente memoria pueden ser naturales, es decir, se obtienen o derivan de una fuente natural (tal como la sangre), o pueden sintetizarse (tal como sintetizarse químicamente o sintetizarse por técnicas de ADN recombinante).

Los ejemplos de proteínas portadoras adecuadas incluyen proteínas que se encuentran normalmente en la sangre o plasma, que incluyen, pero no se limitan a, albúmina, inmunoglobulina incluyendo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, alfa-glicoproteína ácida, beta-2-macroglobulina, tiroglobulina, transferrina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, y semejantes. En algunas realizaciones, la proteína portadora es una proteína que no se encuentra en la sangre, tal como caseína, α -lactalbúmina y β -lactoglobulina. Las proteínas portadoras pueden ser de origen natural o preparadas sintéticamente. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende albúmina, tal como HSA. La HSA es una proteína globular altamente soluble con M_r65K y consiste en 585 aminoácidos. La HSA es la proteína más abundante en el plasma y es responsable del 70-80 % de la presión osmótica coloidal del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de la HSA contiene un total de 17 puentes disulfuro, un tiol libre (Cys 34) y un único triptófano (Trp 214). El uso intravenoso de disolución de HSA se ha indicado para la prevención y tratamiento de choque hipovolémico (véase, p. ej., Tullis, *JAMA*, 237, 355-360, 460-463, (1977)) y Houser et al., *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150, 811-816 (1980)) y conjuntamente con transfusión de intercambio en el tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal (véase, p. ej., Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980)). Se contemplan otras albúminas, tal como albúmina de suero bovino. El uso de dichas albúminas no humanas podría ser adecuado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tales como los animales veterinarios (incluyendo mascotas domésticas y animales agropecuarios).

La albúmina de suero humano (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrofóbicos (un total de ocho para ácidos grasos, un ligando endógeno de la HSA) y se une a un conjunto diverso de fármacos, especialmente compuestos hidrofóbicos neutros y cargados negativamente (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª ed, McGraw-Hill Nueva York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de HSA, que son bolsillos hidrofóbicos altamente alargados con restos cargados de lisina y arginina cerca de la superficie que funcionan como puntos de unión para características de ligandos polares (véase, p. ej., 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) y Carter et al., *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)). Se ha mostrado que el paclitaxel y propofol se unen a HSA (véase, p. ej., 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) y Garrido et al., *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). Además, se ha mostrado que el docetaxel se une a proteínas de plasma humano (véase, p. ej., Urien et al., *Invest. New Drugs*, 14(2), 147-51 (1996)).

La proteína (tal como albúmina) en la composición sirve generalmente como un portador para el agente farmacéutico poco soluble en agua, es decir, la proteína portadora en la composición hace que el agente farmacéutico poco soluble en agua sea más fácil de suspender en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión comparado con composiciones que no comprenden una proteína portadora. Esto puede evitar el uso de disolventes tóxicos para solubilizar el agente farmacéutico poco soluble en agua y, de esta manera, puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua a un individuo (tal como un ser humano). Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición proporcionada en la presente memoria carece sustancialmente (tal como carece) de Cremophor, tal como Cremophor EL® (BASF). En algunas realizaciones, la composición carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivos. Una composición "carece sustancialmente de Cremophor" o "carece sustancialmente de tensioactivo" si la cantidad de Cremophor o tensioactivo en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición se administra al individuo.

En algunas realizaciones, la proteína portadora se asocia al agente farmacéutico poco soluble en agua, es decir, la composición comprende el agente farmacéutico poco soluble en agua asociado a la proteína portadora. "Asociación" o "asociado" se usa en la presente memoria en un sentido general y se refiere a que la proteína portadora afecta al comportamiento y/o propiedad del agente farmacéutico poco soluble en agua en una composición acuosa. Por ejemplo, se considera que la proteína portadora y el agente farmacéutico poco soluble en agua están "asociados" si la proteína portadora hace que el agente farmacéutico poco soluble en agua se pueda suspender más fácilmente en un medio acuoso comparado con una composición sin la proteína portadora. Como otro ejemplo, la proteína portadora y el agente farmacéutico poco soluble en agua están asociados si la proteína portadora estabiliza al agente farmacéutico poco soluble en agua en una suspensión acuosa. Por ejemplo, la proteína portadora y el agente farmacéutico poco soluble en agua pueden estar presentes en una partícula o una nanopartícula, que se describen

adicionalmente en la presente memoria.

Un agente farmacéutico poco soluble en agua se "estabiliza" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (tal como sin precipitación o sedimentación visible) durante un periodo de tiempo prolongado, tal como durante al menos aproximadamente cualquiera 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, o 72 horas. La suspensión es generalmente, pero no necesariamente, adecuada para administración a un individuo (tal como un ser humano). La estabilidad de la suspensión en general (pero no necesariamente) se evalúa a una temperatura de almacenamiento (tal como temperatura ambiente (tal como 20-25°C) o en condiciones refrigeradas (tal como 4°C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no presenta floculación o aglomeración de partículas visible a simple vista o cuando se observa en el microscopio óptico con un aumento de 1.000 veces, aproximadamente a los quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también puede evaluarse en condiciones de ensayo aceleradas, tal como a una temperatura que es mayor de aproximadamente 40°C.

La proteína portadora y el agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición pueden estar asociados de diversas maneras. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la proteína portadora está mezclada con el agente farmacéutico poco soluble en agua. En algunas realizaciones, la proteína portadora encapsula o atrapa al agente farmacéutico poco soluble en agua. En algunas realizaciones, la proteína portadora está unida (tal como unida no covalentemente) al agente farmacéutico poco soluble en agua. En algunas realizaciones, la composición puede presentar uno o más de los aspectos anteriores.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten esencialmente en) un agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína portadora. Cuando el agente farmacéutico poco soluble en agua está en una forma líquida, las partículas o nanopartículas también se refieren como gotitas o nanogotitas. En algunas realizaciones, el agente poco soluble en agua está recubierto con la proteína portadora. Las partículas (tales como nanopartículas) de agentes farmacéuticos poco solubles en agua se han descrito, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N.º 5.916.596; 6.506.405; 6.537.579; y también en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2005/0004002A1.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro promedio o medio que no es mayor de aproximadamente 1.000 nanómetros (nm), tal como no mayor de aproximadamente cualquiera de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 y 100 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedios o medios de las partículas no son mayores de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas es entre aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas es entre aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las partículas se pueden esterilizar por filtración.

Las partículas (tales como nanopartículas) descritas en la presente memoria pueden estar presentes en una formulación seca (tal como composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen, pero no están limitados a, agua, medio acuoso tamponado, disolución salina, disolución salina tamponada, disoluciones opcionalmente tamponadas de aminoácidos, disoluciones opcionalmente tamponadas de proteínas, disoluciones opcionalmente tamponadas de azúcares, disoluciones opcionalmente tamponadas de vitaminas, disoluciones opcionalmente tamponadas de polímeros sintéticos, emulsiones que contienen lípidos y similares.

La cantidad de proteína portadora en la composición descrita en la presente memoria variará dependiendo del agente farmacéutico poco soluble en agua y otros componentes en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende una proteína portadora en una cantidad que es suficiente para estabilizar el agente farmacéutico poco soluble en agua en una suspensión acuosa, por ejemplo, en la forma de una suspensión coloidal estable (tal como una suspensión estable de nanopartículas). En algunas realizaciones, la proteína portadora está en una cantidad que reduce la tasa de sedimentación del agente farmacéutico poco soluble en agua en un medio acuoso. Para composiciones que contienen partículas, la cantidad de la proteína portadora también depende del tamaño y densidad de las partículas del agente farmacéutico poco soluble en agua.

En algunas realizaciones, la proteína portadora está presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el agente farmacéutico poco soluble en agua en una suspensión acuosa a una determinada concentración. Por ejemplo, la concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua es al menos aproximadamente cualquiera 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 y 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la proteína portadora está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (tales como Cremophor), de manera que la composición carece o carece sustancialmente de tensioactivo (tal como Cremophor).

En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% (p/v) (p. ej., aproximadamente 0,5% (p/v), aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 10% (p/v), aproximadamente 15% (p/v), aproximadamente 20% (p/v), aproximadamente 30% (p/v), aproximadamente 40% (p/v), o aproximadamente 50% (p/v)) de la proteína portadora. En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% (p/v) de proteína portadora.

En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina, al agente farmacéutico poco soluble en agua es tal que una cantidad suficiente del agente farmacéutico poco soluble en agua se une a, o es transportada por, la célula. Aunque la relación en peso de la proteína portadora al agente farmacéutico tendrá que ser óptima para diferentes combinaciones de proteína portadora y fármaco, en general la relación en peso de proteína portadora, p. ej., albúmina, al agente farmacéutico (p/p) es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, o aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora al agente farmacéutico es aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos.

En algunas realizaciones, la proteína portadora permite que la composición se administre a un individuo (tal como un ser humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas realizaciones, la proteína portadora (tal como albúmina) está en una cantidad que es efectiva para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua a un ser humano. La expresión "reducir uno o más efectos secundarios de la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua" se refiere a una reducción, alivio, eliminación, o evitación de uno o más efectos indeseables causados por el agente farmacéutico poco soluble en agua, así como los efectos secundarios causados por los portadores de la administración (tales como disolventes que hacen que los agentes farmacéuticos poco solubles en agua sean adecuados para inyección) usados para administrar el agente farmacéutico poco soluble en agua. Dichos efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación cutánea, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación y combinaciones de estos. Estos efectos secundarios, sin embargo, son meramente ejemplares y pueden reducirse otros efectos secundarios, o combinación de efectos secundarios, asociados con diversos agentes farmacéuticos.

En algunas realizaciones, la composición comprende partículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten o que consisten esencialmente en) un agente farmacéutico poco soluble en agua y una albúmina, en la que la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua (p/p) es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, o aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora al agente farmacéutico es menor de aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano o uno de sus derivados, tales como paclitaxel, docetaxel, ortataxel, o derivados de estos.

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas que comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua y albúmina están suspendidas en un medio acuoso (tal como un medio acuoso que contiene la albúmina). Por ejemplo, la composición puede ser una suspensión coloidal de nanopartículas del agente farmacéutico poco soluble en agua. En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como liofilizada) que se puede reconstituir o suspender para formar una suspensión estable de partículas proporcionadas en la presente memoria. La concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición líquida o reconstituida se puede diluir (0,1 mg/ml) o concentrar (100 mg/ml), incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del agente farmacéutico poco soluble en agua es aproximadamente cualquiera 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, o 50 mg/ml. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano o uno de sus derivados, tales como paclitaxel, docetaxel, ortataxel, o derivados de estos.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel, tal como partículas con un diámetro promedio o medio de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten esencialmente en) paclitaxel y albúmina. En algunas realizaciones, el paclitaxel se recubre con albúmina. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina a paclitaxel (p/p) es cualquiera de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 0,02:1 a

aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina al paclitaxel es menor de aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos.

En algunas realizaciones, las nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina se suspenden en un medio acuoso (tal como un medio acuoso que contiene la albúmina). Por ejemplo, la composición puede ser una suspensión coloidal de las nanopartículas que contienen paclitaxel. En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como composición liofilizada) que se puede reconstituir para formar una suspensión acuosa de partículas que contienen paclitaxel. En algunas realizaciones, la concentración del paclitaxel en la composición es entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de paclitaxel es al menos aproximadamente cualquiera 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 y 50 mg/ml.

En algunas realizaciones, la composición comprende una formulación de nanopartículas de paclitaxel que contienen albúmina (en lo sucesivo denominada *Nab*-paclitaxel). *Nab*-paclitaxel tal como Capxol™ (también conocido como Abraxane™) se ha descrito en la patente de EE.UU. N.º 6.096.331. Capxol™ es una formulación de paclitaxel estabilizada por albúmina humana USP, que se puede dispersar en disolución fisiológica inyectable directamente. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado tal como inyección de cloruro de sodio al 0,9% o inyección de dextrosa al 5%, Capxol™ forma una suspensión coloidal estable de paclitaxel. El tamaño (es decir, diámetro promedio o medio) de las partículas en la suspensión coloidal puede estar en el intervalo de 20 nm a 8 micrómetros con un intervalo preferido de aproximadamente 20-400 nm. Puesto que la HSA es totalmente soluble en agua, el Capxol™ se puede reconstituir en un amplio intervalo de concentraciones en el intervalo desde diluido (paclitaxel 0,1 mg/ml) a concentrado (paclitaxel 20 mg/ml), incluyendo por ejemplo de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de paclitaxel es aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20 mg/ml.

Composiciones que contienen azúcar

También se describen composiciones (tales como composiciones farmacéuticas) que comprenden un agente poco soluble en agua, una proteína portadora (tal como albúmina), y un azúcar. La composición puede comprender además un agente antimicrobiano como se describe en la presente memoria. La composición descrita en la presente memoria incluye, por ejemplo, composiciones secas (liofilizadas), composiciones líquidas (tales como acuosas) obtenidas por reconstitución o resuspensión de una composición seca, o composiciones líquidas (tales como acuosas) intermedias que se pueden secar (tal como liofilizar).

"Azúcar" como se usa en la presente memoria incluye, pero no se limita a, monosacárido, disacárido, polisacárido, y derivados o modificaciones de estos. Los azúcares adecuados para composiciones descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, manitol, sacarosa, fructosa, lactosa, maltosa, y trehalosa. En algunas realizaciones, el azúcar sirve como un potenciador de la reconstitución que hace que una composición liofilizada se disuelva o suspende en agua y/o disolución acuosa más rápidamente de lo que se disolvería la composición liofilizada sin el azúcar. Por ejemplo, la composición puede ser una composición seca (tal como liofilizada) en la que la composición se puede reconstituir (o resuspender o rehidratar) a una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua, y en la que el tiempo de reconstitución de la composición en una solución acuosa es menor que el de la composición sin el azúcar. En algunas realizaciones, la composición se puede reconstituir (tal como por mezclado, golpeando ligeramente, o agitación con vórtice) en menos de aproximadamente cualquiera de 8 minutos, 5 minutos, o 2 minutos.

En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para aumentar la estabilidad química del agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para mejorar la filtrabilidad de la composición. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad efectiva para reducir la formación de espuma durante la reconstitución de la composición seca (tal como liofilizada). Estas mejoras son en comparación con composiciones sin el azúcar.

En algunas realizaciones, la concentración de azúcar en una suspensión líquida (tal como la suspensión antes de liofilización o la suspensión reconstituida) es mayor que aproximadamente cualquiera de 50, 60, 70, 80, 90, o 100 mg/ml. En algunas realizaciones, el azúcar está presente en una cantidad de cualquiera de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml. La relación (p/p) del azúcar al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición puede variar dependiendo del agente farmacéutico poco soluble en agua. Las relaciones de ejemplo del azúcar al agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como paclitaxel) incluyen, por ejemplo, aproximadamente cualquiera de 2:1,

3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, o más.

En algunos ejemplos, la composición comprende (1) partículas (tales como nanopartículas) que comprenden agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como taxano o derivados del mismo) y albúmina y (2) un azúcar, en la que la relación en peso de albúmina a agente farmacéutico (p/p) es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico es aproximadamente 18:1 o menos, incluyendo por ejemplo aproximadamente cualquiera de 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos. El agente farmacéutico poco soluble en agua se puede recubrir con albúmina.

En algunos ejemplos, hay una composición que comprende paclitaxel, una albúmina, y un azúcar, en la que la relación en peso de albúmina a paclitaxel (p/p) es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina a paclitaxel es de aproximadamente 18:1 o menos, incluyendo por ejemplo aproximadamente cualquiera de 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos. En algunos ejemplos, la composición comprende (1) partículas (tales como nanopartículas) que comprenden paclitaxel y albúmina y (2) un azúcar, en la que la relación en peso de albúmina a paclitaxel (p/p) es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, y aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina a paclitaxel es de aproximadamente 18:1 o menos, incluyendo por ejemplo aproximadamente cualquiera de 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos. El paclitaxel puede estar recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, la composición es una composición seca (tal como liofilizada) que se puede reconstituir (o resuspender o rehidratar) para formar en general una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua, y en la que el tiempo de reconstitución de la composición en una solución acuosa es menor que el de la composición en ausencia del azúcar. En algunas realizaciones, la concentración del azúcar en la composición o una suspensión reconstituida que resulta de la composición es mayor que cualquiera de aproximadamente 50, 60, 70, 80, 90, o 100 mg/ml. En algunas realizaciones, el azúcar está presente en una concentración de cualquiera de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, o aproximadamente 90 mg/ml.

Las composiciones que contienen azúcar descritas en la presente memoria pueden comprender además uno o más agentes antimicrobianos, tales como los agentes antimicrobianos descritos en la presente memoria. Además de azúcar, se pueden añadir a las composiciones otros potenciadores de la reconstitución (tales como los descritos en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2005/0152979).

Otros componentes en las composiciones

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir otros agentes, excipientes, o estabilizantes para mejorar las propiedades de la composición. Por ejemplo, para aumentar la estabilidad aumentado el potencial zeta negativo de las nanopartículas, se pueden añadir algunos componentes con carga negativa. Dichos componentes con carga negativa incluyen, pero no se limitan a sales biliares, ácidos biliares, ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico y otros; fosfolípidos que incluyen fosfolípidos basados en lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidilfosfatidilcolina, y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos que incluyen L- α -dimiristilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes con carga negativa también son adecuados como aditivos, p. ej., colesterilsulfato de sodio y semejantes.

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración a un ser humano. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, mascotas domésticas y animales agropecuarios. Existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición de la invención (véase, p. ej., las patentes de EE.UU. N.º 5.916.596 y 6.096.331). Las siguientes formulaciones y métodos son meramente ejemplares y no son de ninguna manera limitantes. Las formulaciones

adecuadas para administración oral pueden comprender (a) disoluciones líquidas, tal como una cantidad efectiva del compuesto disuelta en diluyentes, tales como agua, disolución salina, o zumo de naranja, (b) cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado, (d) emulsiones adecuadas, y (e) polvos. Las formas de comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas para chupar pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, habitualmente sacarosa y goma arábica o de tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles y semejantes que contienen, además del ingrediente activo, dichos excipientes como se conoce en la técnica.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases sellados de dosis unitarias o múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase descrita previamente. Se prefieren las formulaciones inyectables.

Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol que comprenden la composición inventiva incluyen disoluciones estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, así como suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes, solos o en combinación con otros componentes adecuados, que pueden prepararse en formulaciones de aerosol para ser administradas mediante inhalación. Estas formulaciones en aerosol pueden ponerse en propelentes aceptables presurizados, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como fármacos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o atomizador.

En algunas realizaciones, la composición se formula para tener un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, incluyendo, por ejemplo, un pH en los intervalos de cualquiera de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 y de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición se formula a no menos de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menos de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 8). La composición también puede prepararse para ser isotónica con la sangre por la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden las composiciones proporcionadas en la presente memoria en un envase adecuado. El envasado adecuado para las composiciones descritas en la presente memoria es conocido en la técnica, e incluye, por ejemplo, viales (tales como viales sellados), recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles (p. ej., Mylar sellado o bolsas de plástico), y semejantes. Estos artículos de fabricación además se pueden esterilizar y/o sellar. También se proporcionan formas de dosificación unitarias que comprenden las composiciones proporcionadas en la presente memoria. Estas formas de dosificación unitarias pueden almacenarse en un envase adecuado en dosificación de una única o múltiples unidades y además también pueden esterilizarse y sellarse.

La presente invención también proporciona kits que comprenden composiciones (o formas de dosificación unitarias y/o artículos de fabricación) proporcionadas en la presente memoria y además pueden comprender instrucciones sobre los métodos para usar la composición, tal como los usos descritos adicionalmente en la presente memoria. En algunas realizaciones, el kit de la invención comprende el envase descrito anteriormente. En otras realizaciones, el kit de la invención comprende el envase descrito anteriormente y un segundo envase que comprende un tampón. En algunos ejemplos, hay un kit que comprende (1) una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína portadora; y (2) un agente antimicrobiano, en la que la composición del agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína y el agente antimicrobiano están presentes en envases separados, y en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición tras la adición del agente antimicrobiano a la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína. En algunas realizaciones, el kit comprende además una instrucción de añadir el agente antimicrobiano a la composición farmacéutica/proteína. Los kits descritos en la presente memoria pueden incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos con instrucciones para llevar a cabo cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria.

También se pueden proporcionar kits que contienen dosificaciones suficientes del agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como paclitaxel) como se describe en la presente memoria para proporcionar un tratamiento efectivo para un individuo durante un periodo prolongado, tal como cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también

pueden incluir múltiples dosis unitarias del agente farmacéutico poco soluble en agua y composiciones farmacéuticas e instrucciones para el uso y envasados en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias hospitalarias y farmacias formuladoras.

Métodos para hacer y usar las composiciones

- 5 También se proporcionan métodos para hacer y el uso de las composiciones proporcionadas en la presente memoria. Por ejemplo, se describe un método de preparación de una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua (tal como un taxano, por ejemplo, paclitaxel, docetaxel, u ortataxel), una proteína portadora (tal como albúmina), y un agente antimicrobiano, en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición, que comprende combinar (tal como mezclar) una composición que contiene un agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína portadora con un agente antimicrobiano.

- 10 Los métodos para hacer composiciones que contienen proteínas portadoras y agentes farmacéuticos poco solubles en agua se conocen en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar nanopartículas que contienen agentes farmacéuticos poco soluble en agua (tal como paclitaxel) y proteína portadora (tal como albúmina) en condiciones de fuerzas de cizalladura altas (p. ej., sonicación, homogeneización a alta presión, o similares). Estos métodos se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N.º 5.916.596; 6.506.405; y 6.537.579 y también en la publicación de patente de EE.UU. N.º 2005/0004002A1.

- 20 Brevemente, el fármaco poco soluble en agua (tal como docetaxel) se disuelve en un disolvente orgánico y la disolución se puede añadir a una disolución de albúmina de suero humano. La mezcla se somete a homogeneización a alta presión. El disolvente orgánico puede eliminarse entonces por evaporación. La dispersión obtenida además puede liofilizarse. El disolvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno y cloroformo/etanol (por ejemplo, con una relación 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, o 9:1).

- 25 El agente antimicrobiano se puede bien mezclar con el agente farmacéutico poco soluble en agua y/o la proteína portadora durante la preparación de la composición del agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína portadora, o añadir después de que se prepare la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína portadora. Por ejemplo, el agente antimicrobiano se puede añadir junto con un medio acuoso usado para reconstituir/suspender la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína portadora o añadir a una suspensión acuosa del agente farmacéutico poco soluble en agua asociado con la proteína portadora. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano se mezcla con la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína portadora antes de la liofilización. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano se añade a la composición de agente farmacéutico/proteína portadora liofilizada.

- 30 En algunas realizaciones cuando la adición del agente antimicrobiano cambia el pH de la composición, el pH de la composición se ajusta generalmente (pero no necesariamente) a un pH deseado. Los valores de pH de ejemplo de las composiciones incluyen, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 8,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición se ajusta a no menos de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menos de cualquiera de aproximadamente 6,5, 7, u 8 (tal como aproximadamente 8).

- 35 También se proporcionan métodos para hacer composiciones farmacéuticas que comprenden combinar cualquiera de las composiciones proporcionada en la presente memoria (incluyendo las anteriores) con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 40 También se proporcionan en la presente memoria usos de las composiciones de la presente invención. En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para usar en un método para tratar una enfermedad o afección que es sensible a un agente farmacéutico poco soluble en agua, en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para usar en un método de tratamiento de cáncer en un individuo (tal como ser humano), en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano está en una cantidad que es suficiente para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición está además en una cantidad que no produce ningún efecto toxicológico cuando la composición se administra a un individuo (tal como ser humano).

- 45 La expresión "cantidad efectiva" usada en la presente memoria se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad específico tal como mejorar, paliar, disminuir y/o retrasar uno o más de sus síntomas. En referencia a los cánceres u otra proliferación celular no deseada, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para causar que un tumor se encoja y/o disminuya la velocidad de crecimiento del tumor (tal como suprimir el crecimiento tumoral). En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para prevenir la aparición y/o recurrencia. Una cantidad efectiva puede administrarse en una o más administraciones.

Los cánceres que se pueden tratar con las composiciones descritas en la presente memoria (tal como una composición que comprende un agente antineoplásico tal como taxano, rapamicina y 17-AAG) incluyen, pero no están limitados a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse con composiciones descritas en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón), cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago (incluyendo cáncer gastrointestinal), cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, melanoma, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de la glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer rectal, sarcoma de tejido blando, sarcoma de Kaposi, linfoma de células B (incluyendo linfoma de bajo grado/folicular no de Hodgkin (NHL), NHL linfocítico pequeño (SL), NHL de grado intermedio/folicular, NHL de grado intermedio difuso, NHL de grado alto inmunoblástico, NHL de grado alto linfoblástico, NHL de grado alto de células no escindidas pequeñas, enfermedad voluminosa de NHL, linfoma de células del manto, linfoma relacionado con SIDA y macroglobulinemia de Waldenstrom), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), mieloma, leucemia de células pilosas, leucemia mieloblástica crónica y trastorno linfoproliferativo posterior a trasplante (PTLD), así como proliferación vascular anormal asociada con facomatosis, edema (tal como el asociado con tumores cerebrales) y síndrome de Meigs. En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para usar en un método de tratamiento de cáncer metastásico (es decir, cáncer que ha metastatizado desde el tumor primario). En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para usar en un método de reducción de la proliferación celular y/o migración celular. En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para usar en un método de tratamiento de hiperplasia.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para usar en métodos de tratamiento de cáncer en fase(s) avanzada(s). En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para usar en métodos de tratamiento del cáncer de mama (que puede ser HER2 positivo o HER2 negativo), incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama en fase IV, cáncer de mama localmente avanzado, y cáncer de mama metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón, incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, tal como NSCLC avanzado), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, tal como SCLC avanzado) y malignidad tumoral sólida avanzada en el pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, neoplasias malignas gástricas, melanoma (incluyendo melanoma metastásico), cáncer colorrectal, cáncer pancreático y tumores sólidos (tales como tumores sólidos avanzados). En algunas realizaciones, el cáncer es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma no de Hodgkins (NHL), cáncer de células renales, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer pancreático, sarcoma de tejido blando, sarcoma de Kaposi, carcinoma carcinoide, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, mesotelioma, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido.

El individuo adecuado para recibir estas composiciones depende de la naturaleza del agente farmacéutico poco soluble en agua, así como de la enfermedad/afección/trastorno que se va a tratar y/o prevenir. Por consiguiente, el término individuo incluye cualquier vertebrado, mamífero, y ser humano. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero, incluyendo, pero no limitado a, ser humano, bovino, equino, felino, canino, roedor, o primate. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse solas o en combinación con otros agentes farmacéuticos, incluyendo agentes farmacéuticos poco solubles en agua. Por ejemplo, cuando la composición contiene un taxano (tal como paclitaxel), se puede coadministrar con uno o más otros agentes quimioterapéuticos incluyendo, pero no limitados a, carboplatino, navelbine® (vinorelbina), antraciclina (Doxil), lapatinib (GW57016), Herceptina, gemcitabina (Gemzar®), capecitabina (Xeloda®), alimta, cisplatino, 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida, avastina, velcade®, etc. En algunas realizaciones, la composición de taxano se coadministra con un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en antimetabolitos (incluyendo análogos de nucleósidos), agentes basados en platino, agentes alquilantes, inhibidores de tirosina quinasa, antibióticos de antraciclina, alcaloides de vinca, inhibidores del proteasoma, macrólidos e inhibidores de topoisomerasa. Estos otros agentes farmacéuticos pueden estar presentes en la misma composición que el fármaco (tal como taxano), o en una composición separada que se administra simultáneamente o secuencialmente con la composición que contiene el fármaco (tal como taxano). Los métodos de terapia de combinación que usan formulaciones de nanopartículas de taxano con otros agentes (o métodos terapéuticos) se han descrito en la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2006/006167.

La dosis de la composición inventiva administrada a un individuo (tal como un ser humano) variará con la composición particular, el método de administración y la enfermedad particular que se está tratando. La dosis debería ser suficiente para producir una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica frente a una enfermedad particular. Por ejemplo, la dosis de paclitaxel en la composición puede estar en el intervalo de 100-400 mg/m² cuando se da en un programa de 3 semanas, o 50-250 mg/m² cuando se da en un programa semanal. Además, si se proporciona en un régimen metronómico (p. ej., diariamente o unas pocas veces a la semana), la dosificación puede estar en el intervalo de aproximadamente 5-75 mg/m².

Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden administrar a un individuo (tal como un ser humano) a través de varias vías, incluyendo, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosa y transdérmica. Por ejemplo, la composición inventiva puede administrarse por inhalación para tratar afecciones del tracto respiratorio.

5 La composición puede usarse para tratar afecciones respiratorias tales como fibrosis pulmonar, bronqueolitis obliterante, cáncer de pulmón, carcinoma broncoalveolar y semejantes.

También se proporcionan en la presente memoria composiciones de la invención para usar en métodos de reducción de efectos secundarios asociados con la administración de un agente farmacéutico poco soluble en agua a un ser humano, en las que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición. Por ejemplo, la invención proporciona composición de la invención para usar en métodos para reducir varios efectos secundarios asociados con la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua, incluyendo, pero no limitado a, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación cutánea, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, toxicidad hematológica y toxicidad cerebral o neurológica y combinaciones de estas. En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para usar en un método para reducir las reacciones de hipersensibilidad asociadas con la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua, que incluyen, por ejemplo, erupciones cutáneas graves, urticarias, eritema, disnea, taquicardia y otros. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano está presente en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano en la composición está además en una cantidad que no produce ningún efecto toxicológico o en un nivel donde un potencial efecto secundario se puede controlar o tolerar cuando la composición se administra a un individuo.

Además, se proporciona un método para aumentar la semivida de una composición líquida proporcionada en la presente memoria. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la invención proporciona un método para mantener una composición (tal como una composición farmacéutica) proporcionada en la presente memoria conservada frente al crecimiento microbiano (es decir, estéril o sustancialmente exenta de crecimiento microbiano significativo) durante al menos 24 horas en un medio acuoso, que comprende añadir a la composición un agente antimicrobiano en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición. En algunas realizaciones se proporcionan métodos de inhibición del crecimiento microbiano en una composición (en particular en una composición farmacéutica) proporcionada en la presente memoria, que comprende añadir a la composición un agente antimicrobiano en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición.

El agente antimicrobiano se puede bien mezclar con el agente farmacéutico poco soluble en agua y/o la proteína portadora durante la preparación de la composición de agente farmacéutico poco soluble en agua/proteína portadora, o añadir junto con un medio acuoso usado para reconstituir la composición de agente farmacéutico/proteína portadora.

En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para mantener una composición conservada frente al crecimiento microbiano (es decir, estéril o sustancialmente exenta de crecimiento microbiano significativo) durante al menos cualquiera de 24, 36, 48, 60, 72, 84, o 96 horas.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de las composiciones proporcionadas en la presente memoria en la fabricación de un medicamento. Particularmente, la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las afecciones descritas en la presente memoria. Además, su composición farmacéutica, descrita de diversos modos en la presente memoria, también está dirigida al uso en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de las afecciones y, según los métodos, descritos en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar, pero no limitar, la invención.

Ejemplo 1 (como referencia)

Este ejemplo proporciona formulaciones de paclitaxel/albúmina y conservantes. Las composiciones se preparan esencialmente como se describe en las patentes de EE.UU. N.º 5.439.686 y 5.916.596. Brevemente, el paclitaxel se disuelve en un disolvente orgánico (tal como cloruro de metileno o una mezcla de cloroformo/etanol), y la disolución se añade a una disolución de albúmina de suero humano. Después se añade una cantidad adecuada de un agente antimicrobiano a la mezcla. La mezcla se homogeneiza durante 5 minutos a bajas RPM para formar una emulsión bruta, y después se transfiere a un homogeneizador de alta presión. La emulsificación se lleva a cabo a 632,8-2812,3 kg/cm² (9.000 - 40.000 psi) mientras se recircula la emulsión durante al menos 5 ciclos. El sistema resultante se transfiere a un evaporador giratorio, y el disolvente orgánico se separa rápidamente a 40°C, a presión reducida (30 mm Hg) durante 20-30 minutos. Después la dispersión además se liofiliza durante 48 horas. La torta resultante se puede reconstituir fácilmente a la dispersión original por adición de agua estéril o disolución salina, que puede contener agente(s) antimicrobiano(s) adicional(es).

Las formulaciones de ejemplo de la composición que se pueden preparar se proporcionan a continuación (solo se proporcionan las concentraciones de paclitaxel, albúmina humana, y el agente antimicrobiano):

Formulación 1: paclitaxel 5 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml; 0,25 ml de metabisulfito de sodio

Formulación 2: paclitaxel 5 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml; edetato de disodio 0,05 mg/ml

Formulación 3: paclitaxel 5 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml; sorbato de potasio 0,5 mg/ml

Formulación 4: paclitaxel 5 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml; benzoato de sodio 1 mg/ml

5 Formulación 5: paclitaxel 7 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml; ascorbato de sodio 1 mg/ml

Formulación 6: paclitaxel 7 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml; metilparabeno 1 mg/ml

Formulación 7: paclitaxel 7 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml; alcohol bencílico 1 mg/ml

Ejemplo 2 (como referencia)

10 Este ejemplo demuestra cómo determinar la eficacia de los agentes antimicrobianos en una composición descrita en el ejemplo 1.

Se evalúan las capacidades de inhibición del crecimiento de los agentes antimicrobianos en las formulaciones descritas en el ejemplo 1 usando técnicas de filtración con membrana y cultivos de caldo. Se inoculan en cada formulación aproximadamente 50-200 unidades formadoras de colonia (CFU) por ml de cuatro organismos de referencia recomendados por la Farmacopea de Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) para los ensayos de eficacia de conservante. Estos cuatro organismos se identifican como: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), y *Candida albicans* (ATCC 10231). Además de estos organismos, también se pueden ensayar *S. epidermidis* (ATCC 12228) y *S. aureus* (coagulasa negativa, ATCC 27734). Después de inoculación de los organismos de ensayo, las formulaciones de ensayo se incuban a 30-35°C. Se determinan los recuentos viables para el organismo de ensayo en tiempos de medición seleccionados (tales como inmediatamente después de la inoculación y después de 24 horas de incubación a 30-35°C).

El agente antimicrobiano en la formulación se considera efectivo si el agente antimicrobiano es capaz de retrasar el crecimiento de microorganismos en la composición a un aumento no mayor de aproximadamente 1 log (10 veces) en 24 horas después de la contaminación extrínseca.

Ejemplo 3 (como referencia)

25 Este ejemplo demuestra el mejor tiempo de reconstitución en formulaciones que contienen azúcar de paclitaxel y albúmina. Las composiciones se prepararon esencialmente como se describe en las patentes de EE.UU. N.º 5.439.686 y 5.916.596, en presencia o ausencia de azúcar. Brevemente, se disolvió paclitaxel en una mezcla de cloroformo/etanol (1:1), y la disolución se añadió a una disolución de albúmina de suero humano. La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a bajas RPM para formar una emulsión bruta, y después se transfirió a un homogeneizador de alta presión. La emulsificación se llevó a cabo a 632,8-2812,3 kg/cm² (9.000 - 40.000 psi) mientras se recircula la emulsión durante al menos 5 ciclos. El sistema resultante se transfirió a un evaporador rotatorio y el cloroformo/etanol se separó rápidamente a 40°C, a presión reducida (30 mm Hg) durante 20-30 minutos. Después la dispersión además se liofilizó durante 48 horas. La torta resultante se reconstituía fácilmente a la dispersión original por adición de agua estéril o disolución salina, que puede contener agente(s) antimicrobiano(s) adicional(es).

35 Se añadió azúcar en la disolución de albúmina de suero humano o se añadió a la dispersión antes de liofilización.

En este experimento particular no se añadieron agentes antimicrobianos, pero se podían añadir.

Se prepararon las siguientes formulaciones:

Formulación 1: La suspensión antes de liofilización contenía paclitaxel 5 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml; manitol 10 mg/ml. La suspensión se cargó en viales con 250 mg de paclitaxel por vial.

40 Formulación 2: La suspensión antes de liofilización contenía paclitaxel 5 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml; sacarosa 10 mg/ml. La suspensión se cargó en viales con 250 mg de paclitaxel por vial.

Formulación 3: La suspensión antes de liofilización contenía paclitaxel 7 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml; sacarosa 90 mg/ml. La suspensión se cargó en viales con 300 mg de paclitaxel por vial.

45 Formulación 4: La suspensión antes de liofilización contenía paclitaxel 7 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml; manitol 50 mg/ml. La suspensión se cargó en viales con 300 mg de paclitaxel por vial.

Formulación 5: La suspensión antes de liofilización contenía paclitaxel 7 mg/ml; albúmina humana 56 mg/ml. La suspensión se cargó en viales con 300 mg de paclitaxel por vial.

Los productos liofilizados de las formulaciones 3 y 4 se reconstituyeron en menos de 2 minutos. Los tiempos de reconstitución para los productos liofilizados de las formulaciones 1, 2 y 5 eran similares y entre aproximadamente 8-

12 minutos. Se encontró sorprendentemente que 10 mg/ml de azúcares no eran suficientes para disminuir significativamente el tiempo de reconstitución para el *nab*-paclitaxel. Se requerían aproximadamente 50-90 mg/ml de azúcares para reducir el tiempo de reconstitución.

Ejemplo 4 (como referencia)

- 5 Este ejemplo demuestra además las propiedades ventajosas de formulaciones de paclitaxel/albúmina que contienen azúcar.

En un experimento, se preparó la composición de paclitaxel y albúmina (*nab*-paclitaxel) con y sin la presencia de azúcares como se ha descrito antes. Se prepararon viales liofilizados de albúmina-paclitaxel que contenían 300 mg por vial para ambas formulaciones. La formulación basada en azúcar contenía sacarosa en una concentración de 90 mg/ml. Los productos liofilizados se sometieron a condiciones de estabilidad aceleradas a 55°C durante hasta 30 días. Se determinó el porcentaje de impureza 7-epitaxol en el caso de cada una de las formulaciones y en el tiempo cero era aproximadamente 0,1%. A los 15 días y 30 días a 55°C, se encontró que el nivel de impureza de la formulación sin azúcar era 0,6% y 0,8% respectivamente y el nivel de impureza para la formulación basada en azúcar se encontró que era 0,4% y 0,6% respectivamente. Basándose en la sorprendente menor generación de impureza en la formulación basada en azúcar, su vida en anaquel debería ser sustancialmente más larga que la de la formulación sin azúcar.

En otro experimento, aproximadamente 1.500 ml de la suspensión líquida de cada formulación que contenía aproximadamente 7 mg/ml de paclitaxel, 56 mg/ml de albúmina humana, y 90 mg/ml de sacarosa se sometieron a filtración a través de una serie de filtros con un filtro final de 0,2 µm (cápsula EKV de 200 cm²). La capacidad de filtración de cada formulación se evaluó basándose en la cantidad de volumen de suspensión de nanopartículas filtrable a través del filtro. Para la formulación sin azúcar, el volumen máximo filtrable era 1.300 ml en cuyo punto la presión de filtración aumentaba más allá de 1,76 kg/cm² (25 psi) indicando obstrucción o saturación de la membrana de filtro. Para la formulación basada en azúcar, se notó sustancialmente mayor capacidad de filtración sin aumento de presión para 1.500 ml filtrados. Esto demuestra sorprendentemente que la formulación de *nab*-paclitaxel basada en azúcar se filtra más fácilmente con pérdida mínima de potencia en comparación con la formulación sin azúcares.

Ejemplo 5

Este ejemplo demuestra que las *nab*-formulaciones pueden servir como medio de crecimiento para microorganismos en caso de contaminación accidental. Las formulaciones contenían 5 mg/ml de docetaxel, paclitaxel, y 17-AAG, respectivamente.

- 30 Se usaron cuatro cepas de microorganismos en este experimento: *E. coli* (ATCC Lote nº 97-08/Lote nº 483284); *S. aureus* (ATCC Lote nº 1836394/Lote nº 485823); *C. albicans* (ATCC Lote nº 98-01A/Lote nº 443131); *P. aeruginosa* (ATCC Lote nº 378667/Lote nº 484882).

Se inocularon 100-600 µl (aproximadamente 100-200 CFU/ml) de cada cepa en 2 ml de tubo de muestra del lote de ensayo (véase la tabla 1, cada muestra se hizo por duplicado) y 2 ml de TSB como control. Se inocularon placas de agar de soja tríptico (TSA) con un 10% de las muestras (20 gotas de un bucle desechable estéril de 10 µl), por duplicado para cada muestra. Las placas de TSA se incubaron aeróbicamente a 25°C ± 1°C en incubador de temperatura controlada. Se determinaron los recuentos de colonias para el organismo de ensayo y las CFU/ml a las 0 horas, 24 horas y 48 horas después de inoculación microbiana.

- 40 La formulación se puntúa como "Si" (es decir, la formulación pasaba el ensayo) si la formulación muestra un aumento de no más de 10 veces en el crecimiento microbiano a lo largo de un periodo de 24 horas o un periodo de 48 horas.

Tabla 1. Crecimiento microbiano 48 horas después de inoculación

Formulación	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
<i>Nab</i> -docetaxel con citrato (citrato 200 mM, NaCl 300 mM)	N	S	S	S
<i>Nab</i> -docetaxel sin citrato	N	N	N	N
Abraxane	N	N	N	N
<i>Nab</i> -17-AAG	N	N	S	N
Pasa = Si (S) o No (N).				

5 *Nab*-paclitaxel (formulación de nanopartículas de paclitaxel con albúmina) sin agentes antimicrobianos (Abraxane), *nab*-docetaxel (formulación de nanopartículas docetaxel con albúmina de) sin agentes antimicrobianos y *nab*-17AAG (formulación de nanopartículas de 17-AAG con albúmina) sin agente antimicrobiano mostraron todos crecimiento bacteriano sustancial (>10 veces) a lo largo de un periodo de 24 o 48 horas para al menos 3 de las 4 cepas bacterianas ensayadas. Véase la tabla 1. Esto confirma que la contaminación accidental de una *nab*-formulación sin ningún inhibidor de crecimiento puede producir aumento de >10 veces en el crecimiento de microorganismos a lo largo de 24 o 48 horas.

10 Por otra parte, *Nab*-docetaxel con citrato 200 mM, mostraba supresión microbiana a las 24 y 48 horas excepto en el caso de *E. coli*. Esto se remedió con la adición de EDTA. El suplemento de EDTA a *nab*-docetaxel con citrato en cualquiera de 0,001%, 0,01%, 0,1% y 0,2% (p/v) suprimió completamente el crecimiento de *E. coli*.

Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle por medio de ilustración y ejemplo con el propósito de claridad de comprensión, es evidente para ellos expertos en la técnica que se practicarán ciertos cambios y modificaciones menores.

La solicitud describe entre otros los siguientes puntos:

1. Una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína portadora y un agente antimicrobiano distinto de deferroxamina, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición.
2. La composición del punto 1, en donde la proteína portadora es albúmina.
- 5 3. La composición del punto 2, en donde la relación en peso de albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 18:1 o menos.
4. La composición del punto 1, en donde la composición comprende nanopartículas de agentes farmacéuticos poco solubles en agua recubiertos con la proteína portadora.
5. La composición del punto 4, en donde la proteína portadora es albúmina.
- 10 6. La composición del punto 5, en donde la relación en peso de albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es aproximadamente 18:1 o menos.
7. La composición del punto 4, en donde las nanopartículas en la composición tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 200 nm.
8. La composición del punto 7, en donde la composición se puede esterilizar por filtración.
- 15 9. La composición del punto 1, en donde la composición es una suspensión acuosa del agente farmacéutico poco soluble en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml.
10. La composición del punto 1, en donde la composición es una composición liofilizada que puede ser reconstituida a una suspensión acuosa del agente farmacéutico poco soluble en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml.
- 20 11. La composición del punto 1, en donde la composición es adecuada para administración parenteral.
12. La composición del punto 1, en donde la composición está sustancialmente exenta de Cremophor®.
13. La composición de cualquiera de los puntos 1-12, en donde la cantidad del agente antimicrobiano en la composición no causa un efecto toxicológico cuando la composición se administra a un individuo.
14. La composición de cualquiera de los puntos 1-12, en donde el agente antimicrobiano es un agente quelante.
- 25 15. La composición del punto 14, en donde el agente quelante se selecciona del grupo que consiste en edetato, citrato, pentetato, trometamina, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.
16. La composición del punto 15, en donde el agente quelante comprende citrato y edetato.
17. La composición del punto 16, en donde el agente quelante comprende citrato 200 mM y EDTA.
18. La composición de cualquiera de los puntos 1-12, en donde el agente antimicrobiano es un agente no quelante.
- 30 19. La composición del punto 18, en donde el agente no quelante se selecciona del grupo que consiste en sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.
20. La composición de cualquiera de los puntos 1-12, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otro taxano, geldanamicina, 17-*all*-amino-geldanamicina, dímero de tiocolchicina, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicol y combretastatina.
- 35 21. La composición del punto 20, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano o un derivado del mismo.
22. La composición del punto 21, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua es paclitaxel.
23. La composición del punto 17, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua es paclitaxel.
- 40 24. Un método de tratamiento del cáncer en un individuo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición según cualquiera de los puntos 1-12, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua es un agente antineoplásico.
25. El método del punto 24, en donde la cantidad del agente antimicrobiano en la composición no causa un efecto toxicológico cuando la composición se administra a un individuo.
- 45 26. Un método de conservación de una composición que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua y una proteína portadora frente a crecimiento microbiano significativo que comprende añadir a la composición un agente

antimicrobiano distinto de deferoxamina en una cantidad que es efectiva para inhibir crecimiento microbiano significativo en la composición.

5 27. Una composición seca que comprende un agente farmacéutico poco soluble en agua, una proteína portadora y un azúcar, en donde la composición puede ser reconstituida a una suspensión acuosa estable del agente farmacéutico poco soluble en agua, y en donde el tiempo de reconstitución de la composición es menor que el de la composición en ausencia del azúcar, en donde la concentración de azúcar en la suspensión reconstituida es mayor que aproximadamente 50 mg/ml.

28. La composición del punto 27, que además comprende un agente antimicrobiano, en donde se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición.

10 29. La composición del punto 27, en donde el azúcar es sacarosa o manitol.

30. La composición del punto 27, en donde el agente farmacéutico poco soluble en agua es paclitaxel.

31. La composición del punto 27, en donde la proteína portadora es albúmina.

15 32. Una composición que comprende paclitaxel, una albúmina y un azúcar, en donde la relación en peso de la albúmina al paclitaxel es aproximadamente 9:1 o menos, y en donde el azúcar en la composición o una suspensión reconstituida resultante de la composición es mayor que aproximadamente 50 mg/ml.

33. La composición del punto 32, en donde la composición comprende nanopartículas que comprenden albúmina y paclitaxel.

34. La composición de los puntos 32 o 33, en donde el azúcar es sacarosa o manitol.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende (a) nanopartículas que comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua y albúmina, (b) un edetato y citrato, en la que se inhibe el crecimiento microbiano significativo en la composición.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente farmacéutico poco soluble en agua se recubre con la albúmina, en donde la albúmina es preferiblemente albúmina de suero humano.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la relación en peso de la albúmina al agente farmacéutico poco soluble en agua en la composición es 18:1 o menos.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de 200 nm.
- 10 5. La composición de la reivindicación 4, en la que la composición se puede esterilizar por filtración.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición es
 - (i) una suspensión acuosa del agente farmacéutico poco soluble en agua en una concentración de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml.
 - 15 (ii) una composición liofilizada que se puede reconstituir a una suspensión acuosa del agente farmacéutico poco soluble en agua en una concentración de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición es adecuada para administración parenteral.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el edetato es EDTA.
- 20 9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el agente farmacéutico poco soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otro taxano, geldanamicina, 17-alil-amino-geldanamicina, dímero de tiocolchicina, rapamicina, ciclosporina, epotilona, radicicol, y combretastatina.
10. La composición de la reivindicación 9, en la que el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano, en donde el taxano es preferiblemente paclitaxel.
11. La composición de la reivindicación 9, en la que el agente farmacéutico poco soluble en agua es rapamicina.
- 25 12. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición además comprende un azúcar, en la que el azúcar es preferiblemente sacarosa.
13. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el pH de la composición no es menor de 8.
- 30 14. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la cantidad del agente antimicrobiano está en una cantidad efectiva para dar como resultado un aumento de no más de diez veces en el crecimiento microbiano durante un periodo de 24 horas tras exposición a de 10 a 10^3 unidades formadoras de colonia a una temperatura en el intervalo de 20°C a 25°C .
15. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en un método para el tratamiento de cáncer en un individuo, en la que el agente farmacéutico poco soluble en agua es un agente antineoplásico.
- 35 16. Un vial sellado que comprende una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
17. Un método de conservación de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un agente farmacéutico poco soluble en agua y albúmina contra el crecimiento microbiano significativo que comprende añadir a la composición un edetato y citrato en una cantidad que es efectiva para inhibir el crecimiento microbiano significativo en la composición.
- 40 18. El método de la reivindicación 17, en el que la composición comprende un azúcar, en el que el azúcar es preferiblemente sacarosa.