



(51) МПК
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2008112144/15**, **30.08.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.08.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

31.08.2005 US 60/712,865

14.11.2005 US 60/736,962

14.11.2005 US 60/736,931

(43) Дата публикации заявки: **10.10.2009** Бюл. № 28

(45) Опубликовано: **20.11.2011** Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: **US 2005/0152979 A1, 14.07.2005. US**
2003/0099674 A1, 29.05.2003. US 2005/0004002
A1, 06.01.2005. WO 03/047577 A2, 12.06.2003.
RU 2001113688 A, 10.03.2003.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: **31.03.2008**

(86) Заявка РСТ:
US 2006/033931 (30.08.2006)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/027819 (08.03.2007)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной**

(72) Автор(ы):

ДИСЭЙ Нейл П. (US),

СЕЛВАРАДЖ Радж (US),

ЯНГ Эндрю (US),

СООН-ШИОНГ Патрик М. Д. (US)

(73) Патентообладатель(и):

АБРАКСИС БАЙОСАЙЕНС, ЭлЭлСи (US)

(54) КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ СЛАБОРАСТВОРИМЫЕ В ВОДЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической области и касается фармацевтических композиций, содержащих а) наночастицы, содержащие слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество, например таксан, и альбумин; б) эдетат и с) сукрозу, где значимый рост микробов в композиции подавлен. Изобретение раскрывает флакон и

набор, содержащие указанные композиции. Кроме того, предложено применение композиций для получения лекарственных средств для лечения раковых заболеваний, а также способ лечения раковых заболеваний. Изобретение также касается способа консервирования композиции, содержащей а) наночастицы, содержащие слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и альбумин

и б) сукрозу, включающий добавление в композицию эдетата. Изобретение обеспечивает снижение нежелательной олигомеризации альбумина, улучшенную способность замедления микробного роста и более быстрое восстановление

лиофилизированной композиции. Кроме того, в случае, когда в качестве плохо растворимого фармацевтического вещества используется таксан, композиции демонстрируют улучшенный профиль отсутствия примесей у таксана. 8 н. и 53 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 4 3 3 8 1 8 C 2

RU 2 4 3 3 8 1 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2008112144/15, 30.08.2006**

(24) Effective date for property rights:
30.08.2006

Priority:

(30) Priority:
31.08.2005 US 60/712,865
14.11.2005 US 60/736,962
14.11.2005 US 60/736,931

(43) Application published: **10.10.2009 Bull. 28**

(45) Date of publication: **20.11.2011 Bull. 32**

(85) Commencement of national phase: **31.03.2008**

(86) PCT application:
US 2006/033931 (30.08.2006)

(87) PCT publication:
WO 2007/027819 (08.03.2007)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

DISEhJ Nejl P. (US),
SELVARADZh Radzh (US),
JaNG Ehndrju (US),
SOON-ShIONG Patrik M. D. (US)

(73) Proprietor(s):

ABRAKSIS BAJOSAJENS, EhlEhlSi (US)

(54) COMPOSITIONS, INCLUDING POORLY SOLUBLE IN WATER PHARMACEUTIC SUBSTANCES AND ANTIMICROBIAL SUBSTANCES

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to field of pharmaceuticals and deals with pharmaceutical compositions, which contain a) nanoparticles, containing poorly soluble in water pharmaceutical substance, for example taxane, and albumen; b) edetate and c) sucrose, where significant growth of microbes in composition is suppressed. Invention describes vial and set, which contain claimed compositions. In addition, claimed is application of composition for obtaining medications for treatment of cancer diseases, as well as method of treating cancer diseases. Invention also deals with method of conservating composition, which contains a) nanoparticles, containing poorly soluble in water

pharmaceutical substance and albumen and b) sucrose, including addition of edetate into composition. Invention ensures reduction of undesirable oligomerisation of albumen, improved ability of slowing down microbial growth and faster restoration of lyophilised composition. In addition, in case, when as poorly soluble pharmaceutical substance applied is taxane, compositions demonstrate improved profile of.

EFFECT: invention ensures reduction of undesirable albumen oligomerisation, improved ability of slowing down microbial growth and faster restoration of lyophilised composition, in addition, in case, when as poorly soluble pharmaceutical substance applied is taxane, compositions demonstrate improved profile of absence of

R U 2 4 3 3 8 1 8 C 2

R U 2 4 3 3 8 1 8 C 2

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет Предварительной Заявки США 60/712865, поданной 31 августа 2005, Предварительной Заявки США 60/736962, поданной 14 ноября 2005 и Предварительной Заявки США 60/736931, поданной 14 ноября 2005, указанных здесь в полном объеме посредством ссылки.

Область техники

Настоящая заявка относится к композициям, содержащим ассоциированные с белками слаборастворимые в воде фармацевтические вещества для парентерального и другого применения, дополнительно включающие противомикробное вещество.

Уровень техники

Многие лекарственные средства для парентерального применения, в частности те, которые вводят внутривенно, вызывают нежелательные побочные эффекты. Такие лекарственные средства зачастую нерастворимы в воде, и, в силу этого, их составляют с солюбилизующими веществами, поверхностно-активными веществами, растворителями и/или эмульгаторами, которые могут быть раздражающими, аллергенными или токсичными при введении пациентам (см., например, Briggs et al., Anesthesia 37:1099 (1982), и Waugh et al., Am. J. Hosp. Pharmacists, 48:1520 (1991)).

Например, химиотерапевтическое лекарственное средство паклитаксел активно в отношении карцином яичников, молочных желез, легких, пищевода и головы и шеи. Однако было показано, что паклитаксел вызывает как токсические эффекты, связанные с введением, так и значительный острый и кумулятивный токсический эффект, как, например, миелосупрессию, нейтропеническую лихорадку, анафилактическую реакцию и периферическую нейропатию. Паклитаксел очень слаборастворим в воде, и, в результате, его нельзя включить в состав с водой для внутривенного введения. Традиционно паклитаксел составляли для внутривенного введения в растворе с полиоксиэтилированным касторовым маслом (Кремофор) в качестве основного растворителя и высокими концентрациями этанола в качестве вспомогательного растворителя. Кремофор связывают с побочными эффектами, которые могут быть тяжелыми, включая анафилактические и другие реакции гиперчувствительности, которые требуют предварительного лечения кортикостероидами, противогистаминными препаратами и H₂-блокаторами (см., например, Gelderblom et al., Eur. J. of Cancer, 37:1590-1598, (2001)). Подобным образом для лечения устойчивого к антрациклину рака молочной железы применяют доцетаксел, но также было показано, что он вызывает побочные эффекты, гиперчувствительность и задержку жидкости, которые могут быть тяжелыми.

Для преодоления трудностей, связанных с побочными эффектами, возникающими из-за введения фармакологических композиций, были разработаны альтернативные композиции. Например, AbtraханTM является не содержащей Кремофор стабилизированной белковой композицией паклитаксела, которая была разработана для разрешения или сведения к минимуму побочных эффектов, вызываемых композициями Кремофор EL/этанол. Подобные белок содержащие композиции были разработаны для таксанов, таких как доцетаксел и ортатаксел, так же как и для других лекарственных средств.

Поскольку белок служит в качестве хорошего субстрата для микробного роста, одной существенной проблемой, с которой сталкиваются при применении таких содержащих белок композиций, является контаминация микробами. Например, с целью сведения к минимуму риска контаминации микробами современная композиция для внутривенного введения AbtraханеTM хранится в лиофилизированной форме, и ее

следует вводить немедленно (например, в течение часов) после восстановления в водной среде. К росту бактерий может привести неосторожное загрязнение упаковки, содержащей однократную дозировку. Бактериальное загрязнение является даже еще большей проблемой, когда необходимы заборы многократных дозировок из упаковки.

5 Антибактериальные вещества, такие как вещества, содержащие ЭДТА, пентенат или сульфиты, общеизвестны и применяются в фармацевтических композициях. См., например, Патенты США № 5714520, 5731355, 5731356, 6028108, 6100302, 6147122, 6177477, 6399087 и 6469069, Международную Заявку Патента № WO 99/39696 и
10 Публикацию Патента США № 20050004002. Многие антибактериальные вещества, однако, являются достаточно токсичными. Например, добавление сульфитов к лекарственным композициям представляет потенциальные неблагоприятные эффекты для детей и тех людей из общей популяции, у которых аллергия на серу. См.,
15 например, Baker et al., Anesthesiology, 103(4): 1-17 (2005); Mirejovsky, Am. J. Health Syst. Pharm., 58:1047 (2001). Токсичность таких антибактериальных веществ становится значимой проблемой при получении содержащих белок фармакологических
20 лекарственных композиций, которые зачастую требуют больше противомикробных веществ, чем композиции, не содержащие белки, для противодействия значительному росту микробов в них.

Более того, известно, что многие противомикробные вещества взаимодействуют с белками и вызывают проблемы со стабильностью, как, например, агрегация. См., Lam et al., Pharm. Res. 14:725-729 (1997). Влияние противомикробных веществ на
25 стабильность белка поднимает сложную проблему при получении композиций слаборастворимых в воде фармацевтических веществ, содержащих белок, поскольку правильная конфигурация белков обычно требуется для стабилизации слаборастворимых в воде фармацевтических веществ в такой композиции.

Таким образом, существует потребность в разработке содержащих белок
30 композиций слаборастворимых в воде фармацевтических веществ, которые содержат противомикробные вещества, которые обеспечивают желаемую противомикробную эффективность, но незначительно влияют на стабильность белка и/или не вызывают неприемлемых токсических эффектов при введении. Также существует потребность
35 разработать содержащие белок композиции слаборастворимых в воде фармацевтических веществ, которые могут быть более легко восстанавливаемыми.

Описания всех публикаций, патентов, заявок на патенты и заявок опубликованных патентов, на которые здесь ссылаются, включены здесь во всей своей полноте посредством ссылки.

40 Краткое описание изобретения

Изобретение относится к композициям (таким как фармацевтические композиции), содержащих слаборастворимое в воде вещество, белок-носитель (как, например, альбумин, например человеческий сывороточный альбумин (ЧСА)), и
45 противомикробное вещество, где значимый рост микробов в композиции подавлен. В некоторых вариантах осуществления значимый рост микробов в композиции подавлен в течение данного периода времени, такого как, по меньшей мере, приблизительно 4 часов (включая, например, по меньшей мере приблизительно любое
50 из 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 или 120 часов). В некоторых вариантах осуществления композиции менее чувствительны к микробной контаминации в сравнении с композициями, не содержащими противомикробное вещество. В некоторых вариантах осуществления композиции этого изобретения включают слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество, белок-носитель (такой как

альбумин, например ЧСА), и противомикробное вещество, где противомикробное вещество находится в количестве, которое эффективно подавляет рост микроорганизмов в композиции(ях).

5 В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое
вещество является антинеопластическим веществом или химиотерапевтическим
веществом. В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде
фармацевтическое вещество является любым из (и в некоторых вариантах
10 осуществления выбрано из группы, состоящей из) паклитаксела, доцетаксела,
ортатаксела или других таксанов, гелданамицина, 17-аллиламиногелданамицина,
тиоколхицина и его димеров, рапамицина, циклоспорина, эпотилона, радицикола и
комбретастина. Например, в некоторых вариантах осуществления представлена
композиция, содержащая таксан или его производное (как, например, паклитаксел,
15 доцетаксел или ортатаксел), белок-носитель (такой как альбумин, например ЧСА) и
противомикробное вещество, где значительный рост микробов подавлен в такой
композиции. В некоторых вариантах осуществления представлена композиция,
содержащая таксан или его производное (такое как паклитаксел, доцетаксел или
ортатаксел), белок-носитель (такой как альбумин, например ЧСА) и
20 противомикробное вещество, где противомикробное вещество присутствует в
количестве, которое эффективно подавляет рост микроорганизмов в такой
композиции. В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде
фармацевтическое вещество является аморфным и/или некристаллическим таксаном
(таким как паклитаксел). В некоторых вариантах осуществления такое
25 слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество применяется для того, чтобы
сделать композиции в безводной форме (такой как безводный доцетаксел). В
некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество не является
дефероксамином (то есть отлично от дефероксамина).

30 В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое фармацевтическое
вещество, белок-носитель (такой как альбумин, например ЧСА) и противомикробное
вещество, где противомикробное вещество является комплексообразующим
соединением, и где значительный рост микробов подавлен в такой композиции. В
некоторых вариантах осуществления представлена композиция, содержащая таксан
35 или его производное (такое как паклитаксел, доцетаксел или ортатаксел), белок-
носитель (такой как альбумин, например ЧСА) и противомикробное вещество, где
противомикробное вещество является комплексообразующим соединением, и где
значимый рост микробов подавлен в такой композиции. В некоторых вариантах
40 осуществления противомикробным веществом является полидентатное
комплексообразующее соединение. В некоторых вариантах осуществления
противомикробное вещество содержит одну или более карбоксильных группировок. В
некоторых вариантах осуществления комплексообразующее соединение не является
дефероксамином (то есть отлично от дефероксамина). В некоторых вариантах
45 осуществления комплексообразующее вещество является любым из (и в некоторых
вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) эдетата, цитрата,
пентетата, трометамина, сорбата, аскорбата, их производных и их смесей. В
некоторых вариантах осуществления комплексообразующее вещество содержит
50 цитрат и ЭДТА.

В некоторых вариантах осуществления предоставлена композиция, содержащая
слаборастворимое фармацевтическое вещество, белок-носитель (такой как альбумин,
например ЧСА) и противомикробное вещество, где противомикробное вещество

является некомплексообразующим соединением, и где значимый рост микробов подавлен в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления представлена композиция, содержащая таксан или его производное (такое как паклитаксел, доцетаксел или ортатаксел), белок-носитель (такой как альбумин, например ЧСА) и противомикробное вещество, где противомикробное вещество является некомплексообразующим соединением, и где значимый рост микробов подавлен в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления некомплексообразующее противомикробное вещество действует как прооксидант. В некоторых вариантах осуществления некомплексообразующее противомикробное вещество действует как антиоксидант. В некоторых вариантах осуществления некомплексообразующее противомикробное вещество является любым из (и в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) сульфитов, бензойной кислоты, бензилового спирта, хлорбутанола, парабена и их производных.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит слаборастворимое фармацевтическое вещество, белок-носитель и противомикробное вещество, где весовое соотношение альбумина к слаборастворимому фармацевтическому веществу в композиции составляет от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 100:1, и где значимый рост микробов подавлен в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество, белок-носитель и противомикробное вещество, где весовое соотношение альбумина к слаборастворимому фармацевтическому веществу в композиции составляет от приблизительно 18:1 или менее (включая, например, любое от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 и приблизительно 9:1), и где значимый рост микробов подавлен в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления представлена композиция, содержащая таксан или его производное (такое как паклитаксел, доцетаксел или ортатаксел), альбумин и противомикробное вещество, где весовое соотношение альбумина к таксану или производному такового в композиции составляет от приблизительно 18:1 или менее (включая, например, любое от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 и приблизительно 9:1), и где значимый рост микробов подавлен в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество (такое как таксан или его производное) покрыто альбумином. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является комплексообразующим соединением, таким как любое из (и в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) эдетата, цитрата, пентетата, трометамина, сорбата, аскорбата, их производных или их смесей. В некоторых вариантах осуществления комплексообразующее соединение не является дефероксамином (то есть отлично от дефероксамина). В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является некомплексообразующим веществом, как, например, любым из (и в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) сульфитов, бензойной кислоты, бензилового спирта, хлорбутанола, парабена, их производных и их смесей. В некоторых вариантах осуществления композиция далее содержит сахар (как, например, сахар, описанный

здесь).

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит ассоциированное с белком слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и противомикробное вещество, где значимый рост микробов в композиции подавлен. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит таксан, ассоциированный с белком, или его производное (такое как ассоциированный с белком паклитаксел, ассоциированный с белком доцетаксел или ассоциированный с белком ортатаксел) и противомикробное вещество, где значимый рост микробов в композиции подавлен. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является комплексообразующим веществом, таким как любое из (и в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) эдетата, цитрата, пентетата, трометамина, сорбата, аскорбата, их производных и их смесей. В некоторых вариантах осуществления комплексообразующее вещество является не дефероксамином (то есть отлично от дефероксамина). В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является некомплексообразующим веществом, как, например, любым из (и в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) сульфитов, бензойной кислоты, бензилового спирта, хлорбутанола, парабена, их производных и их смесей.

В некоторых вариантах осуществления белок/фармацевтическое вещество находится в виде частиц, которые в различных вариантах осуществления могут быть среднего диаметра, как описано здесь.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (1) частицы (такие как наночастицы), содержащие (в различных вариантах осуществления состоящих или в основном состоящих из) слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и белок-носитель; и (2) противомикробное вещество, где значимый рост микробов в композиции подавлен. В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество покрыто белком-носителем. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит частицы (как, например, наночастицы), содержащие (в различных вариантах осуществления состоящих или в основном состоящих из) (1) таксан или его производное (как, например, паклитаксел, доцетаксель или ортатаксел) и белок-носитель; и (2) противомикробное вещество, где значимый рост микробов в композиции подавлен. В некоторых вариантах осуществления таксан или его производное покрыто белком-носителем. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является комплексообразующим веществом, таким как любое из (и в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) эдетата, цитрата, пентетата, трометамина, сорбата, аскорбата, их производных и их смесей. В некоторых вариантах осуществления комплексообразующее вещество является не дефероксамином (то есть отлично от дефероксамина). В некоторых вариантах осуществления некомплексообразующее противомикробное вещество является любым из (и в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) сульфитов, бензойной кислоты, бензилового спирта, хлорбутанола, парабена и их производных.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (1) частицы (такие как наночастицы), содержащие (в различных вариантах осуществления состоящих или в основном состоящих из) слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и альбумин; и (2) противомикробное вещество, где весовое соотношение альбумина к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет от

приблизительно 0,01:1 до приблизительно 100:1, и где значимый рост микробов подавлен в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (1) частицы (такие как наночастицы), содержащие (в различных вариантах осуществления, состоящих или в основном состоящих из) слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и альбумин; и (2) противомикробное вещество, где весовое отношение альбумина к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет от приблизительно 18:1 или менее (включая, например, любое от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 и приблизительно 9:1), и где значимый рост микробов подавлен в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (как, например, состоит из или состоит в основном из) (1) частицы (такие как наночастицы), содержащие таксан или его производное (такое как паклитаксел, доцетаксел или ортатаксел) и альбумин; и (2) противомикробное вещество, где весовое соотношение альбумина к таксану или производному такового в композиции составляет от приблизительно 18:1 или менее (включая, например, любое от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 и приблизительно 9:1), и где значимый рост микробов подавлен в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество (как, например, таксан или его производное) покрыто альбумином. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является комплексообразующим веществом, таким как любое из (и в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) эдетата, цитрата, пентетата, трометамина, сорбата, аскорбата, их производных и их смесей. В некоторых вариантах осуществления комплексообразующее соединение является не дефероксамином (то есть отлично от дефероксамина). В некоторых вариантах осуществления комплексообразующее вещество является не цитратом (т.е. отлично от цитрата). В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является некомплексообразующим веществом, как, например, любым из (и в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) сульфитов, бензойной кислоты, бензилового спирта, хлорбутанола, парабена, их производных и их смесей. В некоторых вариантах осуществления композиция далее содержит сахар (как, например, сахар, описанный здесь). В некоторых вариантах осуществления слаборастворимым фармацевтическим веществом является доцетаксел или его производное.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (1) частицы (такие как наночастицы), содержащие (в различных вариантах осуществления состоящих или состоящих в основном из) паклитаксел и альбумин; и (2) противомикробное вещество, где весовое соотношение альбумина к паклитакселу (в/в) составляет от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 100:1, и где значимый рост микробов подавлен в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (1) частицы (такие как наночастицы), содержащие (в различных вариантах осуществления состоящие или в основном состоящие из) паклитаксел и альбумин; и (2) противомикробное вещество, где весовое соотношение альбумина к паклитакселу (в/в) составляет приблизительно 18:1 или менее (включая, например, любое от

приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 2:1 до
приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от
приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до
приблизительно 9:1 и приблизительно 9:1), и где значимый рост микробов подавлен в
5 такой композиции. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение
альбумина к паклитакселу является приблизительно любым из 18:1 или менее, 15:1 или
менее, 14:1 или менее, 13:1 или менее, 12:1 или менее, 11:1 или менее, 10:1 или менее, 9:1
или менее, 8:1 или менее, 7:1 или менее, 6:1 или менее, 5:1 или менее, 4:1 или менее и 3:1
10 или менее. В некоторых вариантах осуществления паклитаксел покрыт альбумином. В
некоторых вариантах осуществления композиция в основном не содержит (например,
не содержит) Кремофор.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стабильную водную
суспензию частиц (как, например, наночастиц), содержащих паклитаксел и альбумин
15 (как, например, частицы паклитаксела, покрытые альбумином), где композиция далее
содержит противомикробное вещество, где весовое соотношение альбумина к
паклитакселу в композиции составляет приблизительно 9:1 или менее, и где значимый
рост микробов подавлен в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления
20 композиция содержит сухую (как, например, лиофилизированную) композицию,
которую можно восстановить (или ресуспендировать, или регидратировать) для
получения в общем случае стабильной водной суспензии частиц (как, например,
наночастиц), содержащих паклитаксел и альбумин (как, например, частицы
паклитаксела, покрытые альбумином), где композиция далее содержит
25 противомикробное вещество, где весовое соотношение альбумина к паклитакселу в
композиции составляет приблизительно 18:1 или менее (включая, например, любое от
приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 2:1 до
приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от
30 приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до
приблизительно 9:1, и приблизительно 9:1), и где значимый рост микробов подавлен в
такой композиции. В некоторых вариантах осуществления противомикробное
вещество является комплексообразующим веществом, таким как любое из (и в
некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) эдетата,
35 цитрата, пентетата, трометамина, сорбата, аскорбата, их производных и их смесей. В
некоторых вариантах осуществления комплексообразующее соединение не является
дефероксамином (то есть отлично от дефероксамина). В некоторых вариантах
осуществления противомикробное вещество является некомплексообразующим
40 веществом, как, например, любым из (и в некоторых вариантах осуществления
выбрано из группы, состоящей из) сульфитов, бензойной кислоты, бензилового
спирта, хлорбутанола, парабена, их производных и их смесей. В некоторых вариантах
осуществления композиция далее содержит сахар (как, например, сахар, описанный
здесь).

В некоторых вариантах осуществления частицы (как, например, наночастицы),
описанные здесь, имеют усредненный или средний арифметический диаметр не более
чем любой из 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 и 100 нм. В некоторых
вариантах осуществления усредненный или средний арифметический диаметр частиц
50 не превышает приблизительно 200 нм. В некоторых вариантах осуществления
усредненный или средний арифметический диаметр частиц находится между
приблизительно 20 нм и приблизительно 400 нм. В некоторых вариантах
осуществления усредненный или средний арифметический диаметр частиц находится

между приблизительно 40 нм и приблизительно 200 нм. В некоторых вариантах осуществления частицы стерилизованы фильтрованием.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит слаборастворимое фармацевтическое вещество (такое как таксан или его производное), белок-носитель (такой как альбумин) и противомикробное вещество в количестве, которое эффективно подавляет значимый рост микробов в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество (такое как таксан или его производное), белок-носитель (такой как альбумин) в количестве, которое эффективно стабилизирует слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество в водной среде, и противомикробное вещество в количестве, которое эффективно подавляет значимый рост микробов в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество (такое как таксан или его производное), белок-носитель (такой как альбумин) в количестве, которое эффективно сокращает один или более побочных эффекты от введения слаборастворимого в воде фармацевтического вещества человеку, и противомикробное вещество в количестве, которое эффективно подавляет значимый рост микробов в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является комплексообразующим веществом, таким как любое из (и в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) эдетата, цитрата, пентетата, трометамина, сорбата, аскорбата, их производных и их смесей. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является некомплексообразующим веществом, как, например, любым из (и в некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) сульфитов, бензойной кислоты, бензилового спирта, хлорбутанола, парабена, их производных и их смесей. Далее ниже описаны конкретные количества противомикробных веществ.

Описанная здесь композиция может быть стабильной водной суспензией слаборастворимого в воде фармацевтического вещества, как, например, стабильной водной суспензией слаборастворимого в воде фармацевтического вещества в концентрации, любой из от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/мл, от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/мл, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/мл, от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/мл, от приблизительно 2 до приблизительно 8 мг/мл, от приблизительно 4 до приблизительно 6 мг/мл и приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация слаборастворимого в воде фармацевтического вещества составляет по меньшей мере любую из 1,3 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл и 50 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления композиция является сухой (как, например, лиофилизированной) композицией, которая может быть восстановлена, ресуспендирована или регидратирована для получения стабильной водной суспензии слаборастворимого в воде фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления композиция является жидкой (как, например, водной) композицией, полученной посредством восстановления или ресуспендирования сухой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция является промежуточной жидкой (как, например, водной) композицией, которую можно высушить (как, например, лиофилизировать).

В некоторых вариантах осуществления композиция подходит для парентерального

(как, например, внутривенного) введения. В некоторых вариантах осуществления композиция подходит для многократного введения. В некоторых вариантах осуществления композиция стерилизована фильтрованием. В некоторых вариантах осуществления композиция не вызывает существенных побочных эффектов у индивидуума (как, например, человека) при введении индивидууму. В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная здесь, по существу не содержит (например, совсем не содержит) поверхностно-активные вещества. В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная здесь, существенно не содержит (как, например, не содержит) Кремофор. Описанные здесь композиции, содержащие противомикробное вещество, могут далее содержать сахар или лиофилизующие или растворяющие вспомогательные вещества.

В некоторых вариантах осуществления количество противомикробного вещества в композиции ниже уровня, при котором оно вызывает токсический эффект (т.е. выше клинически приемлемого уровня токсичности), или находится на уровне, где потенциальный побочный эффект можно контролировать или переносить, если композицию вводят индивидууму. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество присутствует в количестве, которое не оказывает неблагоприятного действия на стабильность или свойства белка-носителя в композиции.

В другом аспекте представлены композиции (как, например, лиофилизированные композиции или промежуточные жидкие композиции, которые можно лиофилизировать), включающие слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество, белок-носитель (как, например, альбумин) и сахар. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (1) частицы (такие как наночастицы), включающие (в различных вариантах осуществления состоящие или в основном состоящие из) слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество (как например, таксан или его производное) и альбумин; и (2) сахар, где весовое отношение альбумина к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет приблизительно от 0,01:1 до приблизительно 100:1. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (1) частицы (такие как наночастицы), включающие (в различных вариантах осуществления состоящие или в основном состоящие из) слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество (как, например, таксан или его производное) и альбумин; и (2) сахар, где весовое отношение альбумина к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет приблизительно 18:1 или менее (включая, например, любое от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1, и приблизительно 9:1). В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество покрыто альбумином. В некоторых вариантах осуществления композиция является сухой (как, например, лиофилизированной) композицией, которая может быть восстановлена (или ресуспендирована, или регидратирована) для получения в общем стабильной водной суспензии слаборастворимого в воде фармацевтического вещества и где время восстановления такой композиции в водном растворе меньше, чем у такой же композиции без сахара. В некоторых вариантах осуществления концентрация сахара в композиции или в восстановленной суспензии, полученной из композиции, составляет более чем приблизительно 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления

композиция дополнительно содержит противомикробное вещество, как, например, противомикробное вещество, описанное здесь. В некоторых вариантах осуществления слаборастворимым в воде фармацевтическим веществом является доцетаксел или его производное.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретение предоставляет композицию, содержащую паклитаксел, альбумин и сахар, где весовое соотношение альбумина к паклитакселу составляет приблизительно 9:1 или менее, и где сахар в композиции или восстановленной суспензии, полученной из композиции, составляет более чем
10 приблизительно 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (1) частицы (такие как наночастицы), содержащие (в различных вариантах осуществления, состоящие или в основном состоящие из) паклитаксел и альбумин; и (2) сахар, где весовое соотношение альбумина к паклитакселу в композиции составляет приблизительно 18:1 или менее (включая, например, любое от
15 приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 и приблизительно 9:1), и где сахар в композиции или
20 восстановленной суспензии, полученной из композиции, составляет более чем приблизительно 50 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления сахар присутствует в количестве, которое эффективно для повышения стабильности слаборастворимого в воде
25 фармацевтического вещества в композиции, если сравнивать с композицией без сахара. В некоторых вариантах осуществления сахар присутствует в количестве, которое эффективно для улучшения фильтруемости композиции, если сравнивать с композицией без сахара. В некоторых вариантах осуществления сахар присутствует в количестве, которое эффективно для снижения вспенивания в процессе восстановления
30 лиофилизированной композиции, если сравнивать с композицией без сахара.

Также описываются стандартные лекарственные формы композиции, изделия, включающие композиции по изобретению или стандартные лекарственные формы в подходящей упаковке (как, например, ампулы или флаконы (включая герметичные ампулы или флаконы и стерильные герметичные ампулы или флаконы)), и наборы,
35 содержащие композиции. Изобретение также представляет способы создания и применения таких композиций, как описано здесь.

Понятно, что один, несколько или все варианты осуществления, описанные здесь, можно сочетать для получения других вариантов осуществления настоящего
40 изобретения.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение в одном аспекте предоставляет композиции, включающие фармацевтические композиции, содержащие слаборастворимое в воде вещество, белок-носитель и противомикробное вещество. Белок-носитель в композиции обычно делает
45 слаборастворимое в воде вещество более легко суспендируемым в водной среде и/или помогает стабилизировать суспензию в сравнении с композициями, не содержащими белок-носитель. Белок-носитель обычно, но не обязательно, присутствует в количестве, достаточном для стабилизации слаборастворимого фармацевтического
50 вещества в водной суспензии и/или в количестве, которое эффективно снижает один или более побочных эффектов введения слаборастворимого фармацевтического вещества индивидууму (как, например, человеку). Противомикробное вещество обычно присутствует в количестве, которое эффективно подавляет (как, например,

задерживает, снижает, замедляет и/или предотвращает) значимый рост микробов в композиции. Предпочтительно, количество противомикробного вещества в композиции ниже уровня, который вызывает токсический эффект, или на уровне, где потенциальное побочное действие можно контролировать или переносить.

5 В другом аспекте, предоставлены композиции (как, например, лиофилизированные композиции или промежуточные жидкие композиции, которые можно лиофилизировать), содержащие слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество, белок-носитель (как, например, альбумин) и сахар.

10 Общая ссылка на «композицию» или «композиции» включает и применима к композициям изобретения. Изобретение также предоставляет фармацевтические композиции, содержащие компоненты, описанные здесь.

15 Ссылка на паклитаксел применяется к паклитакселу или его производным и в соответствии с изобретением предполагает и включает оба таких варианта осуществления. Ссылка на «паклитаксел» приводится для упрощения описания и приведения примера. Производные или аналоги паклитаксела включают, но не ограничены, соединениями, которые структурно похожи на паклитаксел или которые относятся к одному общему с паклитакселем классу, например доцетаксела. В 20 некоторых вариантах осуществления производное или аналог паклитаксела обладает сходными биологическими, фармакологическими, химическими и/или физическими свойствами (включая, например, функциональность) паклитаксела. Примеры производных паклитаксела или аналогов включают доцетаксел и ортатаксел. Такой же принцип описания применим к другим веществам, предоставленным здесь, таким 25 как, включая, например, противомикробные вещества и слаборастворимые в воде фармацевтические вещества (такие как таксан (включая доцетаксел, ортатаксел или другие таксаны), гелданамицин, 17-аллиламиногелданамицин, тиоколхицин и его димеры, рапамицин, циклоспорин, эпотилон, радицикол и комбретагастатин).

30 Понятно, что аспекты и варианты осуществления изобретения, описанные здесь, включают «содержащий» и/или «содержащий преимущественно» аспекты и варианты осуществления.

Противомикробные вещества

35 Термин «противомикробное вещество», использованный здесь, относится к веществу, которое способно подавлять (как, например, задерживать, снижать, замедлять и/или предотвращать) рост одного или более микроорганизмов. Значимый микробный рост можно измерить или оценить посредством нескольких способов, известных в области техники, как, например, одним или несколькими из следующих 40 далее: (1) микробный рост в композиции, которого достаточно для вызывания одного или более неблагоприятных эффектов у индивидуума, если композиция вводится индивидууму; (2) более чем приблизительно 10-кратное превышение микробного роста за определенный период времени (например, за 24-часовой период времени) при экзогенной контаминации (как, например, контакт с источником $10\text{-}10^3$ колоний 45 образующих единиц при температуре в интервале от 20 до 25°C). Другие признаки значимого микробного роста описаны здесь.

50 Противомикробное вещество, описанное здесь, может быть эффективным против роста одного или более бактерий (включая как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии), грибы или плесневые грибы. Например, в некоторых вариантах осуществления, противомикробное вещество эффективно против роста одного или более грамположительных кокков (как, например, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*), ферментирующих грамотрицательных палочек (как,

например, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia Coli*, *Proteus species* и *Enterobacter gergoviae*), неферментирующих грамотрицательных палочек (как, например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Flavobacterium* и *Acinetobacter species*) и спорообразующих
5 бактерий (как, например, *Bacillus subtilis*). В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество эффективно против роста одного или более дрожжевых грибов (как, например, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*) и плесневых грибов (как, например, *Aspergillus niger* и *Penicillium notatum*).

10 Другие бактерии, чей рост можно ингибировать, включают, например, *B. cereus*, *B. cohaerens*, *B. megatherium*, *B. plicatus*, *B. ubiquitous*, *Corynebacterium nicotinovorans*, *Enterobacter aerogenes*, *Lactobacillus arabinosus*, *L. aseii*, *Ps. Effuse* и *Ps. Ovalis*. Другие грибы, чей рост можно ингибировать, включают, например, *Candida krusei*, *C. pseudotropicalis*, *Hansenula anomala*, *Pichia membranaefaciens*, *S. anamensis*, *S. cerevisiae*, *S. ellipsoideus*, *S. spec*, *Torula lipolytica*, *Willia anomala* и *Z. nussbaumii*. Другие плесневые
15 грибки, чей рост можно ингибировать, включают, например, *Trichoderma lignorm*, *Fusarium spec*, *Gliocladium roseum*, *Mucor spec* и *Penicillium glausum*.

Эффективность противомикробного вещества против различных микроорганизмов
20 можно измерить посредством способов, известных в области техники, как, например, тестов на эффективность сохранения фармакопеи США/ЕС или модификаций таковых. См. Sutton and Porter, PDA J Pharm. Sci. Tech., 2002; 56:6, 300-311. См. также Публикацию Патента США № 2004/0009168. Например, способность подавлять рост в конечной композиции можно оценить, применяя методики фильтрования через
25 мембрану и бульонных культур. Приблизительно 50-200 колоний образующих единиц (КОЕ) на мл четырех стандартных организмов, рекомендованных фармакопеей Соединенных Штатов Америки для тестов на эффективность сохранения, можно инокулировать в каждую композицию. Эти четыре организма установлены как:
30 *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) и *Candida albicans* (ATCC 10231). В дополнение к этим организмам также можно провести тест с *S. epidermidis* (ATCC 12228) и *S. aureus* (коагулазонегативный, ATCC 27734). После инокуляции тестовых организмов тестируемые композиции
35 можно инкубировать при 30-35°C. Можно определить число жизнеспособным тестовых организмов в выбранных временных точках (как например, сразу после инокуляции и после 24 часов инкубации при 30-35°C).

В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество присутствует в
40 количестве, которое эффективно подавляет значимый микробный рост в течение по меньшей мере любого времени из 4, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 или 108, или 120 часов.

Противомикробное вещество считается эффективным, например, если
противомикробное вещество способно тормозить размножение микроорганизмов в
45 композиции не более чем приблизительно 1 log единицу (10 раз) за приблизительно 24 часа после экзогенной контаминации. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является эффективным, если оно приводит к по меньшей мере 1,0 log снижению исходного числа после 7 дней, приблизительно 3,0 log снижению после 14 дней и/или никакому увеличению за 28 дней в препаратах бактерий. В
50 некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является эффективным, если оно приводит к приблизительно 2,0 log снижению исходного числа за 6 дней, приблизительно 3,0 log снижению за 24 часа и/или отсутствию восстановления за 28 дней в препаратах бактерий. В некоторых вариантах

осуществления противомикробное вещество является эффективным, если оно приводит к приблизительно 2,0 log снижению исходного числа после 7 дней и/или к отсутствию увеличения после 28 дня в препаратах грибов и грибной плесени. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является эффективным, если оно приводит к по меньшей мере приблизительно 1,0 log снижению исходного числа за приблизительно 24 часа, приблизительно 3,0 log на приблизительно день 7 и никакому увеличению на приблизительно день 28 в препаратах бактерий. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является эффективным, если оно приводит к приблизительно 1,0 log снижению исходного числа приблизительно на день 14 и никакому увеличению приблизительно на день 28 в препаратах дрожжевых грибов и плесневых грибов.

В некоторых вариантах осуществления количество противомикробного вещества в композиции ниже уровня, при котором вызывается токсический эффект (т.е. выше клинически приемлемого уровня токсичности) или находится на уровне, где потенциальный побочный эффект можно контролировать или переносить, если композицию вводят индивидууму. Способы определения токсичности или побочных эффектов веществ, вводимых индивидууму, общеизвестны в области техники и зависят от конкретного противомикробного вещества в композиции. Например, большое количество кальций-комплексообразующих антимикробных веществ (как например, ЭДТА) может вызвать сердечные осложнения (как, например, сердечные аритмии) при введении их индивидууму в высокой дозе. Следовательно, можно отслеживать признаки сердечных аритмий для оценки токсического эффекта кальций-комплексобразующего вещества. Другие признаки, как, например, анемия (для комплексных ионов), потеря веса и смертность, также можно отслеживать на животных моделях для определения оптимального количества противомикробного вещества.

В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество присутствует в количестве, которое не оказывает неблагоприятного влияния на стабильность или свойства белка-носителя в композиции. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество (как, например, ЭДТА и некомплексообразующие противомикробные вещества, которые являются антиоксидантами) присутствуют в количестве, которое эффективно подавляет окисление в композиции. Удельное количество противомикробных веществ в композиции будет различаться в зависимости от конкретного противомикробного вещества или веществ в композиции, и оно будет подробно описано далее.

Комплексообразующие соединения

В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является комплексообразующим веществом. Комплексообразующие вещества действуют как противомикробные вещества прежде всего посредством удаления незаменимых ионов металла (как, например, кальция, цинка, магния, и т.д.) и делают их недоступными для необходимых метаболических процессов. Такие комплексообразующие вещества являются либо специфичными к определенному иону металла (как, например, кальцию, цинку, магнию, и т.д.), либо обладают широким спектром специфичности к ионам металлов. В некоторых вариантах осуществления комплексообразующий агент является полидентатным. В некоторых вариантах осуществления комплексообразующее вещество содержит одну или более карбоксильных групп. В некоторых вариантах осуществления комплексообразующее вещество не является дефероксамином. Подходящие комплексообразующие вещества включают, но не

ограничены, эдетатом, цитратом, пентетатом, трометамином, сорбатом, аскорбатом, производными таковых и смесями таковых.

Одно из рассматриваемых здесь противомикробных веществ является эдетатом, т.е. этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) и производными таковой. Подходящие производные для применения в настоящем изобретении включают динатриевый эдетат, тринатриевый эдетат, четырехнатриевый эдетат и динатриевокальциевый эдетат. Природа эдетата не существенна при условии, что он удовлетворяет требованию подавления значимого размножения микроорганизмов в течение длительного времени (как например, по меньшей мере, приблизительно 24 часа). В некоторых вариантах осуществления эдетат присутствует в композиции в концентрации от приблизительно 0,001 мг/мл до 1 мг/мл, включая, например, любую из от 0,01 мг/мл до приблизительно 1 мг/мл, приблизительно от 0,01 мг/мл до приблизительно 0,5 мг/мл, приблизительно от 0,01 мг/мл до приблизительно 0,3 мг/мл, от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл, от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 0,3 мг/мл, от приблизительно 0,03 мг/мл до приблизительно 0,1 мг/мл и приблизительно 0,05 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация эдетата составляет менее чем приблизительно 1 мг/мл, как, например, менее чем приблизительно любая из 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 или 0,001 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления весовое отношение эдетата к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет приблизительно от 0,002:1 до приблизительно 0,2:1, включая, например, от приблизительно 0,002:1 до приблизительно 0,1:1, от приблизительно 0,002:1 до приблизительно 0,06:1, от приблизительно 0,004:1 до приблизительно 0,04:1, от приблизительно 0,006:1 до приблизительно 0,02:1 и приблизительно 0,01:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение эдетата к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет менее чем приблизительно любое из 0,2:1, 1,5:1, 0,1:1, 0,05:1, 0,01:1 и 0,005:1.

Другое из рассматриваемых здесь противомикробных веществ является цитратом, как, например, натрия цитратом и лимонной кислотой. Подходящие концентрации цитрата включают, например, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от приблизительно 0,2 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, от приблизительно 0,3 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл, от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл и от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация цитрата составляет менее чем приблизительно 200 мг/мл, как, например, менее чем приблизительно любая из 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 или 0,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение цитрата к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу составляет от приблизительно 0,02:1 до приблизительно 40:1, включая, например, от приблизительно 0,04:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 0,06:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 2:1, от приблизительно 0,2:1 до приблизительно 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение цитрата к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу составляет менее чем приблизительно любая из 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0,5:1 и 0,1:1. В других вариантах осуществления противомикробное вещество является не цитратом (т.е. отлично от цитрата).

Противомикробное вещество также может быть пентетатом (включая кальция тринатриевый пентетат). В некоторых вариантах осуществления количество пентетата составляет менее чем приблизительно 3 мг/мл (включая, например, менее чем любая из 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 и 0,05 мг/мл). Например, пентетат может присутствовать в интервале от приблизительно 0,005 до приблизительно 3 мг/мл, от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,1 мг/мл, от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,05 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение пентетата к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу составляет от приблизительно 0,001:1 до приблизительно 0,6:1, включая, например, от приблизительно 0,001:1 до приблизительно 0,2:1 и от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 0,1:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение пентетата к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу составляет менее чем приблизительно любое из 0,6:1, 0,3:1, 0,1:1, 0,05:1 и 0,01:1.

Другим рассматриваемым здесь противомикробным веществом является трометамин. Трометамин, как используется здесь, относится к 2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиолу, также известному как TRIS. В некоторых вариантах осуществления трометамин присутствует в композиции в количестве не более чем приблизительно 2,5 мг/мл (включая, например, любую из 2,5, 1,5 или 1 мг/мл). Например, трометамин присутствует в диапазоне любом от приблизительно 1,5 до приблизительно 2,5 мг/мл, как, например, приблизительно 2 мг/мл. Другое иллюстративное количество трометамина составляет приблизительно 2,4 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение трометамина к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу составляет приблизительно от 0,1:1 до приблизительно 0,5:1, включая, например, от приблизительно 0,2:1 до приблизительно 0,5:1 и от приблизительно 0,2:1 до приблизительно 0,4:1. В некоторых вариантах осуществления весовое отношение трометамина к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет менее чем приблизительно любое из 0,5:1, 0,4:1, 0,3:1, 0,2:1 и 0,1:1.

В некоторых вариантах осуществления комплексообразующим противомикробным веществом является сорбат (как, например, калия сорбат). В некоторых вариантах осуществления сорбат присутствует в композиции в количестве не более чем приблизительно 2,5 мг/мл (включая, например, не более чем приблизительно любое из 2,5, 1,5 или 1 мг/мл). Например, сорбат может присутствовать в количестве приблизительно 0,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение сорбата к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет менее чем приблизительно любое из 0,5:1, 0,4:1, 0,3:1, 0,2:1 или 0,1:1.

В некоторых вариантах осуществления комплексообразующим противомикробным веществом является аскорбат (как, например, натрия аскорбат). В некоторых вариантах осуществления аскорбат присутствует в композиции в количестве не более чем приблизительно 5 мг/мл (включая, например, не более чем приблизительно любое из 2,5, 2, 1,5 или 1 мг/мл). Например, аскорбат может присутствовать в количестве приблизительно 0,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение аскорбата к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет менее чем приблизительно любое из 1:1, 0,5:1, 0,4:1, 0,2:1 или 0,1:1.

Другие подходящие комплексообразующие металлы противомикробные вещества и

их примерные количества включают, но не ограничены, натрия формальдегидсульфоксилатом (0,1 мг/мл) и монотиоглицеролом (5 мг/мл).

Некомплексообразующие вещества

5 В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество является некомплексообразующим веществом (т.е. это некомплексообразующее противомикробное вещество), которое включает, но не ограничено, сульфитами, бензойной кислотой, бензиловым спиртом, хлорбутанолом и их производными. Такие некомплексообразующие противомикробные вещества действуют через различные механизмы. В некоторых вариантах осуществления некомплексообразующее противомикробное вещество действует как прооксидант. В некоторых вариантах осуществления некомплексообразующее противомикробное вещество действует как антиоксидант.

15 Одним из рассматриваемых здесь противомикробным веществом является сульфит. Термин «сульфит» относится ко всем фармацевтически приемлемым производным сернистой кислоты (ортосернистой кислоты) и метасернистой кислоты. Подходящие сульфиты включают, но не ограничены, натрия сульфитом, натрия бисульфитом, калия сульфитом, калия бисульфитом, натрия метасульфитом, калия метасульфитом или комбинациями таковых. В некоторых вариантах осуществления сульфит присутствует от приблизительно 0,075 до приблизительно 6,6 мг/мл, включая, например, любое из от приблизительно 0,075 до приблизительно 1 мг/мл и приблизительно 0,25 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления сульфит присутствует в количестве, которое меньше, чем приблизительно любое из 5 мг/мл, 3 мг/мл и 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение сульфита к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу составляет приблизительно от 0,01:1 до приблизительно 1,5:1, включая, например, от 0,02:1 до приблизительно 1:1 и от приблизительно 0,05:1 до приблизительно 0,5:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение сульфита к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу составляет менее чем приблизительно любое из 1,5:1, 1:1, 0,5:1, 0,1:1 и 0,05:1.

35 В некоторых вариантах осуществления противомикробным агентом является бензойная кислота, бензиловый спирт или их производные. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество выбирается из группы, состоящей из бензилового спирта, бензетония хлорида, натрия бензоата, калия бензоата, бензилбензоата или их различных комбинаций. В некоторых вариантах осуществления количество бензилового спирта составляет в интервален от приблизительно 0,175 до приблизительно 9 мг/мл, включая, например, любое из от приблизительно 0,7 до приблизительно 4,5 мг/мл, от приблизительно 1,5 до приблизительно 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления количество бензилового спирта составляет от приблизительно 0,7 до 9 мг/мл, необязательно включая ЭДТА в количестве приблизительно 0,05 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит бензойную кислоту или производные таковой в интервале от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл, включая, например, любое из от приблизительно 1,0 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл, от приблизительно 2,0 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл и приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит бензилбензоат или натрия бензоат в интервале от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 460 мг/мл, включая, например, любую из от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл, от приблизительно 1 мг/мл до

приблизительно 50 мг/мл и приблизительно 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит бензетония хлорид в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение бензойной кислоты или бензилового спирта к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет

5 приблизительно от 0,02:1 до приблизительно 150:1, включая, например, от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 40:1, от приблизительно 0,2:1 до приблизительно 20:1 и от приблизительно 0,2:1 до приблизительно 10:1. В некоторых

10 вариантах осуществления весовое соотношение бензойной кислоты или бензилового спирта к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет менее чем приблизительно любое из 150:1, 100:1, 50:1, 10:1, 1:1, 0,5:1 и 0,1:1.

В некоторых вариантах осуществления противомикробным веществом является хлорбутанол или производные такового (как, например, хлорбутанолгемигидрат).

15 Подходящие количества хлорбутанола включают, например, от приблизительно 2,5 мг/мл до приблизительно 50 мг/мл, от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления противомикробным веществом является фенол или его производное. Подходящее количество фенола (или его

20 производного) включает, например, от приблизительно 0,7 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления противомикробным веществом является крезол (как, например, м-крезол) или его производное. Подходящие количества фенола (или его производного) включают, например, любое от приблизительно 1,5 мг/мл до

25 приблизительно 31 мг/мл и от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления некомплексообразующим веществом является парабен, который включает, но не ограничен метилпарабеном, бутилпарабеном и пропилпарабеном. Подходящее количество парабена (как,

30 например, метилпарабена) включает, например, любое от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл, от приблизительно 0,08 мг/мл до приблизительно 3 мг/мл, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл, от приблизительно 0,2 мг/мл до приблизительно 1,5 мг/мл и приблизительно 1 мг/мл.

Другие подходящие противомикробные вещества включают, но не ограничены

35 нитратами и нитритами (как, например, фенилнитрат ртути), эфирами п-гидроксибензойной кислоты, пропионовой кислоты и пропионатами, натрия диацетатами, сорбиновой кислотой и сорбатами, серы диоксидом, диэтипиракарбонатом (ДЭПК), натрия гипохлоритом, натрия иодидом, тимерозалами

40 и подобными.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные здесь, содержат по меньшей мере два (включая, например, по меньшей мере любые из 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) различных противомикробных вещества (как например, по меньшей мере два из противомикробных веществ, описанных здесь). Такие противомикробные вещества

45 могут быть одного рода (например, разные сульфиты) или различных родов (например, сульфит и бензиловый спирт). Например, установлено, что комбинации метилпарабена и пропилпарабена особенно хороши против грибов. Когда в композиции присутствуют разнообразные микробные агенты, эффективное

50 количество каждого противомикробного вещества зависит от комбинированных эффектов противомикробных веществ. Например, если противомикробные вещества действуют синергично, эффективное количество каждого противомикробного вещества может быть меньше, чем необходимое, при условии, что такое

противомикробное вещество присутствует в композиции только одно. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит оба цитрат и ЭДТА. Установлено, что цитрат и ЭДТА особенно хороши против E.coli. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 200 мМ цитрата и ЭДТА. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 200 мМ цитрата и любое 0,001%, 0,01%, 0,1% и 0,2% (в./об.) ЭДТА.

Слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество

Композиции, описанные здесь, содержат слаборастворимые в воде фармацевтические вещества. Например, растворимость в воде слаборастворимого в воде фармацевтического вещества при 20-25°C может быть менее чем приблизительно 10 мг/мл, включая, например, менее чем приблизительно любая из 5, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02 или 0,01 мг/мл. Слаборастворимыми в воде фармацевтическими веществами, описанными здесь, могут быть, например, противораковые и антинеопластические вещества, противомикротрубчаточные вещества, антииммуносупрессивные вещества, анестетики, гормоны, вещества для применения при сердечно-сосудистых заболеваниях, противоаритмики, антибиотики, противогрибковые вещества, антигипертензивные вещества, противоастматические вещества, противовоспалительные вещества, противоартритные вещества, вазоактивные вещества, анальгетики/антипиретики, антидепрессанты, противодиабетические вещества, противогрибковые вещества, противовоспалительные вещества, анксиолитики, иммуносупрессивные вещества, вещества против мигреней, седативные вещества, антиангинальные вещества, антипсихотические вещества, противоманиакальные вещества, противоартритические вещества, противоподагрические вещества, антикоагулянты, тромболитические вещества, антифибринолитические вещества, гемореологические вещества, антитромбоцитарные вещества, противосудорожные вещества, противопаркинсонические вещества, противогистаминные/противозудные вещества, вещества, применяемые для регуляции кальция, противовирусные вещества, противомикробные вещества, противоионные вещества, бронходилататоры, гормоны, гипогликемические вещества, гиполипидемические вещества, противоязвенные/противорефлюксные вещества, противорвотные/противорвотные вещества и жирорастворимые витамины (например, витамины А, D, Е, К и подобные).

В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество является антинеопластическим веществом. В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество является химиотерапевтическим веществом.

Применяемые слаборастворимые в воде фармацевтические вещества включают, не ограничиваются таксанами (как, например, паклитакселом, доцетакселом, ортатакселом и другими таксанами), эпитилонами, каптотецинами, колхицинами, гелдамицинами, амиодаронами, гормонами щитовидной железы, амфотерицином, кортикостероидами, пропифоллом, мелатонином, циклоспорином, рапамицином (сиролимусом) и производными, такролимусом, микофеноловыми кислотами, ифосфамидом, винорелбином, ванкомицином, гемцитабином, SU5416, тиотепой, блеомицином, диагностическими радиоактивными веществами и их производными. Другие слаборастворимые в воде фармацевтические вещества, которые применимы в композициях изобретения, описаны, например, в Патентах США № 5916596, 6096331, 6749868 и 6537539. Дополнительные примеры слаборастворимых в воде фармацевтических веществ включают те соединения, которые являются

слаборастворимыми в воде и которые перечислены в "Therapeutic Category and Biological Activity Index" of The Merck Index (12th Edition, 1996).

5 В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое
вещество является любым из (и в некоторых вариантах осуществления выбран из
группы, состоящей из) паклитаксела, доцетаксела, ортатаксела и других таксанов или
аналогов таксана, 17-аллиламиногельдамицина (17-ААГ), 18-производное
гельдамицина, камптотецина, пропофола, амиодарона, циклоспорина, эпотилона,
10 радицикола, комбретастина, рапамицина, амфотерицина, лиотиронин, эпотилона,
колхицина, тиоколхицина и его димеров, гормонов щитовидной железы,
вазоактивного интестинальный пептида, кортикостероидов, мелатонина,
такролимуса, микофеноловых кислот, эпотилонов, радициколов, комбретастинов и
аналогов или их производных. В некоторых вариантах осуществления
15 слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество является любым из (и в
некоторых вариантах осуществления выбрано из группы, состоящей из) паклитаксела,
доцетаксела, ортатаксела и других таксанов, 17-аллиламиногельдамицина (17-ААГ),
тиоколхицин и его димеров, рапамицина, циклоспорина, эпотилона, радицикола и
комбретастина. В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде
20 фармацевтическое вещество является рапамицином. В некоторых вариантах
осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество является 17-ААГ.
В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое
вещество является димером тиоколхицина (как, например, IDN5404). В некоторых
25 вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество
является таксаном или производным такового, которое включает, но не ограничено
паклитакселом, доцетакселом и IDN5109 (ортатакселом) или производным таковых. В
некоторых вариантах осуществления композиция содержит некристаллический и/или
аморфный таксан (как, например, паклитаксел или его производное). В некоторых
30 вариантах осуществления композиция приготовлена посредством применения
безводного таксана (как, например, безводного доцетасела или производного
такового). Показано, что с безводным доцетакселом получают более стабильные
композиции, чем которые могут быть произведены с гидратированным доцетаселом,
как, например, с доцетаксела тригидратом или гемигидратом.

35 Белок-носитель

Композиции, описанные здесь, также содержат белок-носитель. Термин «белки»
относится к полипептидам или полимерам аминокислот любой длины (включая
полноразмерные или фрагменты), которые могут быть линейными или
40 разветвленными, содержащими модифицированные аминокислоты и/или которые
могут быть разъединены не аминокислотами. Термин также включает
аминокислотный полимер, который был модифицирован естественным способом или
посредством вмешательства; например, образованием дисульфидной связи,
гликозилированием, липидизацией, ацелированием, фосфорилированием или любой
45 другой манипуляцией или модификацией. Также в такой термин включают, например,
полипептиды, содержащие один или более аналогов аминокислот (включая, например,
неестественные аминокислоты, и т.д.), также как и другие модификации, известные в
области техники. Белки, описанные здесь, могут иметь природное происхождение, т.е.
50 быть полученными или производными из природного источника (как например,
кровь), или синтезированы (как, например, химически синтезированы или
синтезированы посредством методик рекомбинантных ДНК).

Примеры подходящих белков-носителей включают белки, обычно находящиеся в

крови или плазме, которые включают, но не ограничены альбумином, иммуноглобулинами, включая IgA, липопротеидами, аполипопротеином В, альфа-кислым гликопротеином, бета-2 макроглобулином, тироглобулином, трансферинном, фибронектином, фактором VII, фактором VIII, фактором IX, фактором X и подобными. В некоторых вариантах осуществления, белком-носителем является белок не из крови, такой как казеин, α -лактальбумин или β -лактоальбумин. Белки-носители могут быть как природного происхождения, так и синтетически приготовленными. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель содержит альбумин, как, например, ЧСА. ЧСА является хорошо растворимым глобулярным белком с молекулярным весом 65 кД и состоящий из 585 аминокислот. ЧСА является наиболее распространенным белком в плазме и составляет 70-80% коллоидного осмотического давления человеческой плазмы. Аминокислотная последовательность ЧСА содержит в сумме 17 дисульфидных мостиков, одну свободную тиоловую группу (Cys 34) и единственный триптофан (Trp 214). Было отмечено, что внутривенное применение растворов ЧСА является профилактическим и лечебным при гиповолемическом шоке (см., например, Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) и Houser et al, Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)) и в сочетании с заместительной трансфузией при лечении неонатальной гипербилирубинемии (см., например, Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)). Рассматриваются другие альбумины, такие как бычий сывороточный альбумин. Применение таких нечеловеческих альбуминов может быть приемлемым, например, в условиях применения таких композиций у нечеловеческих приматов, например у ветеринарных животных (включая домашних животных и сельскохозяйственных животных).

Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) имеет множество гидрофобных сайтов связывания (в сумме восемь для жирных кислот, эндогенного лиганда ЧСА) и связывает разнообразный спектр лекарственных средств, в частности нейтральные и отрицательно заряженные гидрофобные соединения (Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). Два высокоаффинных сайта связывания были предсказаны в субдоменах IIА и IIIА ЧСА, которые представляют из себя высокопротяженные гидрофобные карманы с заряженными остатками лизина и аргинина рядом с поверхностью, которые служат областями прикрепления для полярных лигандов (см., например, 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), и Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)). Показано, что паклитаксел и пропофол связывается с ЧСА (см., например, 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) и Garrido et al., Rev. Esp. Anestesiol. Reanim., 41, 308-12 (1994)). В дополнение, было показано, что доцетаксел связывается с белками плазмы (см., например, Urien et al., Invest. New Drugs, 14(2), 147-51 (1996)).

В композиции белок-носитель (как, например, альбумин) обычно служит в качестве носителя слабо растворимого в воде фармацевтического вещества, т.е. белок-носитель в композиции делает слабо растворимое в воде фармацевтическое вещество более легко суспендируемым в водной среде или помогает поддерживать суспензию при сравнении с композициями, не содержащими белок-носитель. Это помогает отказаться от применения токсичных растворителей для солюбилизации слабо растворимого в

воде фармацевтического вещества и, таким образом, может снизить один или более побочных эффектов при введении слаборастворимого в воде фармацевтического вещества индивидууму (как, например, человеку). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления описанная здесь композиция по существу не содержит (как, например, не содержит) Кремофор, как, например, Cremophor EL® (BASF). В некоторых вариантах осуществления композиция по существу не содержит (как, например, не содержит) поверхностно-активные вещества. Композиция «по существу не содержит Кремофор» или «по существу не содержит поверхностно-активные вещества», если количество Кремофора или поверхностно-активного вещества в композиции недостаточно для вызывания одного или более побочных эффектов(а) у индивидуума при введении композиции индивидууму.

В некоторых вариантах осуществления белок-носитель ассоциирован со слаборастворимым в воде фармацевтическим веществом, т.е. композиция содержит ассоциированный с белком-носителем слаборастворимое фармацевтическое вещество. «Ассоциация» или «ассоциирован» применяется здесь в общем смысле и относится к белку-носителю, влияющему на поведение и/или свойство слаборастворимого в воде фармацевтического вещества в водной композиции. Например, белок-носитель и слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество считаются «ассоциированными», если белок-носитель делает слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество более охотно растворимым в водной среде в сравнении с композицией без белка-носителя. В качестве другого примера, белок-носитель и слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество являются ассоциированными, если белок-носитель стабилизирует слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество в водной суспензии. Например, белок-носитель и слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество могут присутствовать в частицах или наночастицах, которые описаны далее.

Слаборастворимое фармацевтическое вещество «стабилизировано» в водной суспензии, если оно остается суспендированным в водной среде (как, например, без видимого преципитирования или осаждения) в течение протяженного периода времени, как, например, по меньшей мере приблизительно любого из 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 или 72 часов. Такая суспензия обычно, но необязательно пригодна для введения индивидууму (как, например, человеку). Стабильность суспензии обычно (но необязательно) оценивают при температуре хранения (как, например, комнатной температуре (как, например, 20-25°C) или охлажденном состоянии (как, например, 4°C)). Например, суспензия является стабильной при температуре хранения, если она не проявляет никакой флокуляции или агрегации частиц, заметных невооруженным глазом, или если просматривается под оптическим микроскопом с увеличением в 100 раз, при приблизительно 15 минутах после получения суспензии. Стабильность можно оценить в условиях ускоренного испытания, как, например, при температуре, которая выше чем приблизительно 40°C.

Белок-носитель и слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество в композиции могут быть ассоциированы различными способами. Например, в некоторых вариантах осуществления такой белок-носитель является примешанным к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу. В некоторых вариантах осуществления белок-носитель инкапсулирует или захватывает слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество. В некоторых вариантах осуществления белок-носитель связан (как, например, нековалентно связан) со слаборастворимым в воде

фармацевтическим веществом. В некоторых вариантах осуществления композиция может проявлять одно или более вышеуказанных аспектов.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит частицы (как, например, наночастицы), содержащие (в различных вариантах осуществления, состоящие преимущественно из) слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и белок-носитель. Когда слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество находится в жидкой форме, частицы или наночастицы также называются каплями или нанокapлями. В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество покрыто белком-носителем. Частицы (как, например, наночастицы) слаборастворимого в воде фармацевтического вещества были раскрыты, например, в Патентах США № 5916596; 6506405; 6537579; и также в Публикации Заявки на Патент США № 2005/0004002A1.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит частицы (как, например, наночастицы) с усредненным или средним арифметическим диаметром не более чем приблизительно 1000 нанометров (нм), как, например, не более чем приблизительно любой из 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 и 100 нм. В некоторых вариантах осуществления усредненный или средний арифметический диаметр частиц находится между приблизительно 20 нм и приблизительно 400 нм. В некоторых вариантах осуществления усредненный или средний арифметический диаметр частиц находится между приблизительно 40 нм и приблизительно 200 нм. В некоторых вариантах осуществления частицы простерилизованы фильтрованием.

Частицы (как, например, наночастицы), описанные здесь, могут присутствовать в сухой композиции (как, например, лиофилизированной композиции) или суспендированы в биосовместимой среде. Подходящие биосовместимые среды включают, но не ограничены водой, буферными водными средами, солевыми растворами, буферными солевыми растворами, необязательно буферными растворами аминокислот, необязательно буферными растворами белков, необязательно буферными растворами сахаров, необязательно буферными растворами витаминов, необязательно буферными растворами синтетических полимеров, липидсодержащих эмульсий и подобными.

Количество белка-носителя в композиции, описанной здесь, будет различным в зависимости от слаборастворимого в воде фармацевтического вещества и других компонентов в композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит белок-носитель в количестве, которое достаточно для стабилизации слаборастворимого в воде фармацевтического вещества в водной суспензии, например в форме стабильной коллоидной суспензии (как, например, стабильной суспензии наночастиц). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит белок-носитель в количестве, которое снижает скорость седиментации слаборастворимого в воде фармацевтического вещества в водной среде. Для композиций, содержащих частицы, количество белка-носителя также зависит от размера и плотности частиц слаборастворимого в воде фармацевтического вещества.

В некоторых вариантах осуществления белок-носитель присутствует в количестве, которое достаточно для стабилизации слаборастворимого в воде фармацевтического вещества в водной суспензии в определенной концентрации. Например, такая концентрация слаборастворимого в воде фармацевтического вещества в композиции составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/мл, включая, например, любую от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/мл, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/мл, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/мл, от

приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 8 мг/мл, от приблизительно 4 до приблизительно 6 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация слаборастворимого в воде фармацевтического вещества составляет приблизительно любую из 1,3 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл и 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления белок-носитель присутствует в количестве, при котором избегается применение поверхностно-активных веществ (как, например, Кремофора), так что композиция по существу не содержит поверхностно-активные вещества (как, например, Кремофор).

В некоторых вариантах осуществления композиция в жидкой форме содержит от приблизительно 0,1% до приблизительно 50% (в./об.) (например, приблизительно 0,5% (в./об.), приблизительно 5% (в./об.), приблизительно 10% (в./об.), приблизительно 15% (в./об.), приблизительно 20% (в./об.), приблизительно 30% (в./об.), приблизительно 40% (в./об.) или приблизительно 50% (в./об.)) белка-носителя. В некоторых вариантах осуществления композиция в жидкой форме содержит от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% (в./об.) белка-носителя.

В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение белка-носителя, например альбумина, к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу таково, что достаточное количество слаборастворимого в воде фармацевтического вещества связывается или посредством его транспортируется в клетку. В то время как весовое соотношение белка-носителя к фармацевтическому веществу должно быть оптимизировано для разных белков-носителей и лекарственных комбинаций, обычно весовое соотношение белка-носителя, например альбумина, к фармацевтическому веществу (в./в.) составляет от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 100:1, от приблизительно 0,02:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 0,05:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 или приблизительно 9:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение белка-носителя к фармацевтическому веществу составляет приблизительно любое из 18:1 или менее, 15:1 или менее, 14:1 или менее, 13:1 или менее, 12:1 или менее, 11:1 или менее, 10:1 или менее, 9:1 или менее, 8:1 или менее, 7:1 или менее, 6:1 или менее, 5:1 или менее, 4:1 или менее и 3:1 или менее.

В некоторых вариантах осуществления белок-носитель позволяет вводить композицию индивидууму (как, например, человеку) без значимых побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления белок-носитель (как, например, альбумин) присутствует в количестве, которое эффективно снижает один или более побочных эффектов от введения слаборастворимого в воде фармацевтического вещества человеку. Термин «снижение одного или более побочных эффектов от введения слаборастворимого в воде фармацевтического вещества» относится к снижению, смягчению, устранению или избеганию как одного или более нежелательных эффектов, вызванных слаборастворимым в воде фармацевтическим веществом, так и побочных эффектов, вызванных средствами доставки (как, например, сольвентами, которые делают слаборастворимые в воде фармацевтические вещества пригодными для инъекции), которые применяют для доставки слаборастворимого в воде фармацевтического вещества. Такие побочные эффекты включают, например, миелосупрессию, нейротоксичность, гиперреактивность,

воспаление, воспаление вен, флебит, боль, раздражение кожи, периферическую нейропатию, нейтропеническую лихорадку, анафилактическую реакцию, венозный тромбоз, экстравазацию и комбинации таковых. Эти побочные эффекты, однако, просто иллюстративные, и другие побочные эффекты, или комбинации побочных эффектов, ассоциированные с различными фармацевтическими веществами, могут быть уменьшены.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит частицы (как, например, наночастицы), включающие (в различных вариантах осуществления состоящие или преимущественно состоящие из) слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и альбумин, где весовое соотношение альбумина к фармацевтическому веществу (в.в.) составляет от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 100:1, от приблизительно 0,02:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 0,05:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 или приблизительно 9:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение белка-носителя к фармацевтическому веществу составляет приблизительно любое из 18:1 или менее, 15:1 или менее, 14:1 или менее, 13:1 или менее, 12:1 или менее, 11:1 или менее, 10:1 или менее, 9:1 или менее, 8:1 или менее, 7:1 или менее, 6:1 или менее, 5:1 или менее, 4:1 или менее и 3:1 или менее. В некоторых вариантах осуществления слаборастворимым в воде фармацевтическим веществом является таксан или его производное, как, например, паклитаксел, доцетаксел, ортатаксел или их производные.

В некоторых вариантах осуществления слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество покрыто альбумином. В некоторых вариантах осуществления частицы (как, например, наночастицы), содержащие слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и альбумин, суспендированы в водной среде (как, например, среде, содержащей альбумин). Например, композиция может быть коллоидной суспензией частиц слаборастворимого в воде фармацевтического вещества (как, например, наночастиц). В некоторых вариантах осуществления композиция является сухой (как, например, лиофилизированной) композицией, которая может быть восстановлена или суспендирована до стабильной водной суспензии частиц, описанных здесь.

Концентрация слаборастворимого в воде фармацевтического вещества в жидкой композиции или восстановленной композиции может быть разбавленная (0,1 мг/мл) или концентрированная (100 мг/мл), включая, например, любую от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/мл, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/мл, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/мл, от приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 8 мг/мл, от приблизительно 4 до приблизительно 6 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация слаборастворимого в воде фармацевтического вещества составляет приблизительно любую из 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 или 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления слаборастворимым в воде фармацевтическим веществом является таксан или его производное, как, например, паклитаксел, доцетаксел, ортатаксел или их производные.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит частицы (как, например, наночастицы), содержащие паклитаксел, как, например, частицы с усредненным или средним арифметическим диаметром от приблизительно 20 нм и

приблизительно 400 нм, включая, например, от приблизительно 40 до
приблизительно 200 нм. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит
частицы (как, например, наночастицы), включающие (в различных вариантах
5 осуществления состоящие или преимущественно состоящие из) паклитаксел и
альбумин. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение альбумина к
паклитакселу (в./в.) составляет любое от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 100:
1, от приблизительно 0,02:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 0,05:1 до
10 приблизительно 20:1, от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 20:1, от
приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, 2:1 до приблизительно 15:1, от
приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до
приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 или
15 приблизительно 9:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение
альбумина к паклитакселу меньше, чем приблизительно любое из 18:1 или менее, 15:1
или менее, 14:1 или менее, 13:1 или менее, 12:1 или менее, 11:1 или менее, 10:1 или
менее, 9:1 или менее, 8:1 или менее, 7:1 или менее, 6:1 или менее, 5:1 или менее, 4:1 или
менее и 3:1 или менее.

В некоторых вариантах осуществления частицы (как, например, наночастицы),
20 содержащие паклитаксел и альбумин, суспендированы в водной среде (как, например,
среде, содержащей альбумин). Например, композиция может быть коллоидной
суспензией паклитаксел содержащих частиц (как, например, наночастиц). В некоторых
вариантах осуществления композиция является сухой (как, например,
25 лиофилизированной) композицией, которая может быть восстановлена до водной
суспензии паклитаксел содержащих частиц. В некоторых вариантах осуществления
концентрация паклитаксела в композиции находится между приблизительно 0,1 мг/мл
и приблизительно 100 мг/мл, включая, например, любую от приблизительно 0,1 до
приблизительно 50 мг/мл, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/мл, от
30 приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/мл, от приблизительно 2 мг/мл до
приблизительно 8 мг/мл, от приблизительно 4 до приблизительно 6 мг/мл,
приблизительно 5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация
паклитаксела составляет по меньшей мере приблизительно любую из 1,3 мг/мл, 1,5
мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл,
35 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл и 50 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит в составе
паклитаксел, содержащий наночастицы, содержащие альбумин, (здесь и далее
называемый как Nab-паклитаксел). Nab-паклитаксел, как, например, Сархол™ (также
40 известный как Araxane™), был описан в Патенте США № 6096331. Сархол™ является
композицией паклитаксела, стабилизированной человеческим альбумином USP,
которая может быть растворена в напрямую инъецируемом физиологическом растворе.
При растворении в подходящей водной среде, как, например, инъекция в 0,9% хлориде
натрия или инъекция в 5% декстрозе, Сархол™ образует стабильную коллоидную
45 суспензию паклитаксела. Размер (т.е. усредненный или средний арифметический
диаметр) частиц в коллоидной суспензии может изменяться в пределах от 20 нм до 8
микрон с предпочтительным разбросом приблизительно 20-400 нм. Поскольку ЧСА
свободно растворяется в воде, Сархол™ может быть восстановлен в широком
50 интервале концентраций, изменяющихся в пределах от разбавленной (0,1 мг/мл
паклитаксела) до концентрированной (20 мг/мл паклитаксела), включая, например, от
приблизительно 2 мг/мл до приблизительно 8 мг/мл, приблизительно 5 мг/мл. В
некоторых вариантах осуществления концентрация паклитаксела составляет

приблизительно любую из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 мг/мл.

Сахарсодержащие композиции

5 Настоящее изобретение предоставляет композиции (такие как фармацевтические композиции), включающие слаборастворимое в воде вещество, белок-носитель (такой как альбумин) и сахар. Композиция может далее содержать противомикробное
10 вещество, как описано здесь. Композиция, описанная здесь, включает, например, сухие (как, например, лиофилизированные) композиции, жидкие (как, например, водные) композиции, полученные посредством восстановления или ресуспендирования
15 сухой композиции, или промежуточные жидкие (как, например, водные) композиции, которые можно высушить (как, например, лиофилизировать).

«Сахар», как использовано здесь, включает, но не ограничен моносахаридом, дисахаридом и производными или модификациями таковых. Подходящие сахара для
15 композиций, описанных здесь, включают, например, маннит, сукрозу, фруктозу, лактозу, мальтозу и трегалозу. В некоторых вариантах осуществления сахар служит в качестве усилителя восстановления, который вызывает восстановление или
20 суспендирование лиофилизированной композиции в воде и/или водном растворе быстрее, чем если лиофилизированная композиция растворялась бы без сахара. Например, композиция может быть сухой (как, например, лиофилизированной)
25 композицией, где композицию можно восстановить (или ресуспендировать или регидратировать) в стабильную водную суспензию слаборастворимого в воде фармацевтического вещества, и где время восстановления композиции в водном
растворе меньше, чем такое для композиции без сахара. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть восстановлена (как, например, перемешиванием, постукиванием или встряхиванием) в течение менее чем
30 приблизительно любое из 8 минут, 5 минут или 2 минут.

В некоторых вариантах осуществления сахар присутствует в количестве, которое
30 эффективно увеличивает химическую стабильность слаборастворимого в воде фармацевтического вещества в композиции. В некоторых вариантах осуществления сахар присутствует в количестве, которое эффективно улучшает фильтруемость
35 композиции. В некоторых вариантах изобретения сахар присутствует в количестве, которое эффективно снижает вспенивание во время восстановления сухой (как, например, лиофилизированной) композиции. Эти улучшения сравнивали с композициями без сахара.

В некоторых вариантах осуществления концентрация сахара в жидкой суспензии
40 (как, например, суспензия перед лиофилизированием или в восстановленной суспензии) выше, чем приблизительно любая из 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления сахар присутствует в количестве, любом от
приблизительно 20 до приблизительно 100 мг/мл, от приблизительно 50 мг/мл до
45 приблизительно 100 мг/мл, приблизительно 90 мг/мл. Весовое соотношение (в./в.) сахара к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции может быть различным в зависимости от слаборастворимого в воде фармацевтического
50 вещества. Иллюстративные соотношения сахара к слаборастворимому фармацевтическому веществу (как, например, паклитакселу) включают, например, приблизительно любое из 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1 или больше.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (1) частицы (такие как наночастицы), содержащие слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество (как, например, таксан или производные такового) и альбумин и (2) сахар, где весовое

соотношение альбумина к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет от приблизительно 18:1 или менее (включая, например, любое от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, от приблизительно 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1, и приблизительно 9:1). В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение альбумина к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу составляет приблизительно 18:1 или меньше, включая, например, приблизительно любое из 15:1 или менее, 14:1 или менее, 13:1 или менее, 12:1 или менее, 11:1 или менее, 10:1 или менее, 9:1 или менее, 8:1 или менее, 7:1 или менее, 6:1 или менее, 5:1 или менее, 4:1 или менее и 3:1 или менее.

В некоторых вариантах осуществления изобретение предоставляет композицию, содержащую паклитаксел, альбумин и сахар, где весовое соотношение альбумина к паклитакселу (в./в.) составляет от приблизительно 0,01:1 до приблизительно 100:1, от приблизительно 0,02:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 0,05:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 и приблизительно 9:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение альбумина к паклитакселу составляет приблизительно 18:1 или менее, включая, например, приблизительно любое из 15:1 или менее, 14:1 или менее, 13:1 или менее, 12:1 или менее, 11:1 или менее, 10:1 или менее, 9:1 или менее, 8:1 или менее, 7:1 или менее, 6:1 или менее, 5:1 или менее, 4:1 или менее и 3:1 или менее. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит (1) частицы (такие как наночастицы), содержащие паклитаксел и альбумин и (2) сахар, где весовое отношение альбумина к паклитакселу (в/в) составляет приблизительно от 0,01:1 до приблизительно 100:1, включая, например, любое от приблизительно 0,02:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 0,05:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 0,1:1 до приблизительно 20:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 18:1, 2:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 12:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 и приблизительно 9:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение альбумина к паклитакселу составляет приблизительно 18:1 или менее, включая, например, приблизительно любое из 15:1 или менее, 14:1 или менее, 13:1 или менее, 12:1 или менее, 11:1 или менее, 10:1 или менее, 9:1 или менее, 8:1 или менее, 7:1 или менее, 6:1 или менее, 5:1 или менее, 4:1 или менее и 3:1 или менее. Паклитаксел может быть покрыт альбумином. В некоторых вариантах осуществления композиция является сухой (как, например, лиофилизованная) композицией, где композицию можно восстановить (или ресуспендировать или регидратировать) в стабильную водную суспензию слаборастворимого в воде фармацевтического вещества, и где время восстановления композиции в водный раствор меньше, чем такое для композиции без сахара. В некоторых вариантах осуществления концентрация сахара в композиции или восстановленной из композиции суспензии выше, чем приблизительно любая из 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления сахар присутствует в концентрации любой из приблизительно от 20 до приблизительно 100 мг/мл, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл или приблизительно 90 мг/мл.

Содержащие сахар композиции, описанные здесь, могут дополнительно содержать один или более противомикробных веществ, таких как противомикробные вещества, описанные здесь. В дополнение к сахару другие усилители восстановления (как, например, те, что описаны в Публикации Заявки Патента США № 2005/052979) также могут быть добавлены в композиции.

Другие компоненты в композициях

Композиции, описанные здесь, могут включать другие вещества, наполнители или стабилизаторы для улучшения свойств композиции. Например, для увеличения стабильности посредством увеличения отрицательного дзета-потенциала наночастиц, могут быть добавлены некоторые отрицательно заряженные компоненты. Такие отрицательно заряженные компоненты включают, но не ограничиваются желчными солями, желчными кислотами, гликохолевой кислотой, холевой кислотой, хенодезоксихолевой кислотой, таурохолевой кислотой, гликохенодезоксихолевой кислотой, таурохенодезоксихолевой кислотой, литохолевой кислотой, урсодезоксихолевой кислотой, дегидрохолевой кислотой и другими; фосфолипидами, включающими основанными на лецитине (яичный желток) фосфолипидами, которые включают следующие фосфатидилхолины: пальмитоилолеилфосфатидилхолин, пальмитоиллинолеилфосфатидилхолин, стеариллинолеилфосфатидилхолин, стеарилолеилфосфатидилхолин, стеариларахедилфосфатидилхолин и дипальмитилфосфатидилхолин. Другие фосфолипиды, включая L- α -димиристоилфосфатидилхолин (ДМФХ), диолеилфосфатидилхолин (ДОФХ), дистеароилфосфатидилхолин (ДСФХ), гидрогенизированной соевый фосфатидилхолин (ГСФХ) и другие родственные соединения. Отрицательно заряженные поверхностно-активные вещества или эмульгаторы также являются подходящими в качестве добавок, например холестерилсульфат натрия и подобные.

В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для введения человеку. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для введения млекопитающему, такому как, в ветеринарном контексте, домашним животным и сельскохозяйственным животным. Существует разнообразие подходящих составов композиций изобретения (см., например, Патенты США № 5916596 и 6096331). Следующие составы и способы являются лишь иллюстративными и ни в коем случае не ограничивающими.

Композиции, подходящие для перорального введения, могут содержать (а) липидные растворы, как, например, эффективное количество соединения, растворенного в разбавителях, как, например, воде, солевом растворе или апельсиновом соке, (б) капсулы, пакеты-саше или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента в виде твердых частиц или гранул, (в) суспензии в подходящей жидкости, (г) подходящие эмульсии и (д) порошки. Таблетированные формы могут включать один или более из лактозы, маннита, кукурузного крахмала, картофельного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, аравийской камеди, желатина, коллоидного диоксида кремния, краскармелеза натрия, талька, стеарата магния, стеариновой кислоты и других наполнителей, красителей, растворителей, буферных веществ, увлажняющих веществ, консервантов, вкусовых веществ и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Таблетированные формы для рассасывания могут включать активный ингредиент с вкусовым веществом, обычно сукрозой и аравийской камедью или трагакантом, также как и пастилки, включающие активный ингредиент в инертной основе, как, например, желатине или глицерине, или сукрозе и аравийской камеди, эмульсиях, гелях и

подобных, содержащих, в дополнение к активному ингредиенту, такие вспомогательные вещества, которые известны в этой области техники.

Композиции, пригодные для парентерального введения, включают водные и неводные, изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут
5 содержать антиоксиданты, буферные вещества, бактериостатические вещества и растворители, которые делают состав совместимым с кровью предполагаемого реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие вещества, растворяющие вещества, вещества для сгущения,
10 стабилизаторы и консерванты. Составы могут быть представлены в дозах для однократного приема или в герметичных дозах для многократного приема, как, например, ампулах и флаконах, и могут храниться в замороженном на холоде (лиофилизированном) состоянии, требуя только добавления стерильного жидкого вспомогательного вещества, например, воды для инъекций немедленно перед
15 применением. Приготовленные для немедленного приема растворы для инъекций и суспензии можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток из числа ранее описанных.

Композиции для инъекций являются предпочтительными.

Композиции, пригодные для аэрозольного введения, содержат водные и неводные, изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать
20 антиоксиданты, буферные вещества, бактериостатические вещества и растворители, которые делают состав совместимым с кровью предполагаемого реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие
25 вещества, растворяющие вещества, вещества для сгущения, стабилизаторы и консерванты, по поодиночке или в комбинации с другими подходящими компонентами, которые могут быть переведены в аэрозольные составы для введения посредством ингаляции. Такие аэрозольные составы можно поместить в приемлемые
30 распыляющие вещества, находящиеся под давлением, как, например, дихлордифторметан, пропан, азот и подобные. Они также могут быть получены в виде фармацевтических композиций для применения без давления в устройствах, как например, распылитель или ингалятор.

В некоторых вариантах осуществления композиция составлена так, что имеет рН в
35 диапазоне от приблизительно 4,5 до приблизительно 9,0, включая, например, рН в любом диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно 8,0, от приблизительно 6,5 до приблизительно 7,0 и от приблизительно 6,5 до приблизительно 7,0. В некоторых вариантах осуществления рН составленной композиции не менее чем
40 приблизительно 6, включая, например, не менее чем приблизительно 6,5, 7 или 8 (как например, приблизительно 8). Композиция также может быть сделана изотоничной крови посредством добавления соответствующего модификатора тоничности, как, например, глицерина.

Также описываются изделия, содержащие описанные здесь композиции в
45 соответствующей упаковке. Подходящие упаковки для композиций, описанных здесь, известны в этой области техники и включают, например, флаконы (как, например, герметичные флаконы), резервуары, ампулы, сосуды, контейнеры, гибкую упаковку (например, герметичные лавсановые или пластиковые пакеты) и подобные. Такие
50 изделия дополнительно могут быть стерилизованы и/или герметично упакованы. Также предоставлены стандартные лекарственные формы, содержащие композиции, описанные здесь. Эти стандартные лекарственные формы могут храниться в подходящих упаковках в однократных или многократных дозировках и

дополнительно могут быть стерилизованы и герметично упакованы.

Настоящее изобретение также описывает наборы, содержащие композиции (или стандартные лекарственные формы и/или изделия производителя), описанные здесь, и могут далее включать инструкцию(и) по способам применения композиции, как
5 например, применения, описанного здесь. В некоторых вариантах осуществления набор изобретения содержит упаковку, описанную здесь. В других вариантах осуществления набор изобретения содержит упаковку, описанную здесь, и вторую упаковку, содержащую буферное вещество. В некоторых вариантах осуществления
10 изобретение описывает набор, содержащий (1) композицию, содержащую слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и белок-носитель, и (2) противомикробное соединение, где композиция слаборастворимого в воде фармацевтического вещества/белка и противомикробное вещество находятся в
15 отдельных упаковках, и где значимое размножение микробов в композиции подавлено при добавлении противомикробного вещества к композиции слаборастворимого в воде фармацевтического вещества/белка. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит инструкцию по добавлению противомикробного вещества к фармацевтической/белковой композиции. Наборы,
20 описанные здесь, могут дополнительно включать другие материалы, описанные здесь, предпочтительные с коммерческой и потребительской сторон, включая другие буфера, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и упаковочные вставки с инструкциями для осуществления любого из способов, описанных здесь.

Также могут быть предоставлены наборы, которые содержат достаточные
25 дозировки слаборастворимого в воде фармацевтического вещества (как, например, паклитаксела), как раскрыто здесь, для достижения эффективного лечения индивидуума в течение длительного периода времени, как, например, любого из недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев,
30 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или более. Наборы могут также включать совокупность дозировок для однократного приема слаборастворимого в воде фармацевтического вещества и фармацевтических композиций и инструкций по применению, упакованных в количествах, пригодных для хранения и применения в аптеках, например аптеках больниц и аптеках готовых лекарственных форм.

Способы создания и применения композиций

Также предоставлены способы создания и применения композиций, описанных
здесь. Например, представлен способ приготовления композиции, содержащей
35 слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество (такое как таксан, например, паклитаксел, доцетаксел или ортатаксел), белок-носитель (такой как альбумин) и противомикробное вещество, где размножение микробов в композиции подавлено,
40 включая при добавлении (как например, примешивании) композиции, содержащей слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и белок-носитель с противомикробным веществом.

Способы создания композиций, содержащих белки-носители и слаборастворимые в
45 воде фармацевтические вещества, известны в этой области техники. Например, наночастицы, содержащие слаборастворимые в воде фармацевтические вещества (как, например, паклитаксел) и белок-носитель (как, например, альбумин), могут быть
50 приготовлены в условиях высокого усилия сдвига (например, обработка ультразвуком, гомогенизация при высоком давлении или подобные). Эти способы раскрыты, например, в Патентах США № 5916596; 6506405 и 6537579, а также в Публикации Патента США № 2005/0004002A1.

Кратко, слабо растворимое в воде фармацевтическое вещество (как, например, доцетаксел) растворяют в органическом растворителе, и раствор можно добавлять к раствору человеческого сывороточного альбумина. Смесь подвергают гомогенизации при высоком давлении. Органический растворитель можно потом удалить
5 выпариванием. Полученную дисперсию можно далее лиофилизировать. Подходящие органические растворители включают, например, кетоны, эфиры, хлорированные растворители и другие растворители, известные в области техники. Например, органическим растворителем может быть метилхлорид и хлороформ/этанол
10 (например, в отношении 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 или 9:1).

Противомикробное вещество может быть или примешано к слабо растворимому в воде фармацевтическому веществу и/или белку-носителю в течение приготовления композиции слабо растворимого в воде фармацевтического вещества/белка-носителя
15 или добавлено после того, как приготовлена композиция слабо растворимого в воде фармацевтического вещества/белка-носителя. Например, противомикробное вещество можно добавить вместе с водной средой, применяемой для восстановления/суспендирования композиции слабо растворимого в воде
20 фармацевтического вещества/белка-носителя или добавлено к водной суспензии ассоциированного с белком-носителем слабо растворимого в воде фармацевтического вещества. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество примешано к композиции слабо растворимого в воде фармацевтического
25 вещества/белка-носителя до лиофилизирования. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество добавлено к лиофилизированной композиции фармацевтического вещества/белка-носителя.

В некоторых вариантах осуществления добавление противомикробного вещества изменяет рН композиции, рН в композиции обычно (но необязательно) доводится до
30 желаемого рН. Иллюстративные значения рН композиций включают, например, в интервале от приблизительно 5 до приблизительно 8,5. В некоторых вариантах осуществления рН композиции доводится до не менее чем приблизительно 6, включая, например, не менее чем любой из приблизительно 6,5 или 8 (как например, приблизительно 8).

35 Также предоставлены способы создания фармацевтических композиций, включающие комбинации любых композиций, описанных здесь (включая указанные выше), с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Также предоставлены способы применения композиций настоящего изобретения. В
40 некоторых вариантах осуществления предоставлен способ для лечения заболевания или состояния, которое восприимчиво к слабо растворимому в воде фармацевтическому веществу, включая введение композиции, содержащей эффективное количество слабо растворимого в воде фармацевтического вещества,
45 белка-носителя и противомикробного вещества, где значимое размножение микробов в композиции подавлено. Например, в некоторых вариантах осуществления предоставлен способ лечения рака у индивидуума (как, например, человека), включающий введение субъекту композиции, содержащей эффективное количество слабо растворимого в воде фармацевтического вещества (как, например, таксана),
50 белка-носителя и противомикробного вещества, где значимое размножение микробов в композиции подавлено. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество присутствует в количестве, которое эффективно ингибирует значимое размножение микробов в композиции. В некоторых вариантах осуществления

противомикробное вещество в композиции присутствует далее в количестве, которое не вызывает никаких токсических эффектов, когда композиция вводится индивидууму (как, например, человеку).

5 Термин «эффективное количество», использованный здесь, относится к количеству соединения или композиции, достаточного, чтобы лечить конкретное расстройство, состояние или болезнь, как, например, улучшить, временно ослабить, убавить и/или замедлить один или более его симптомов. В отношении рака или другой
10 нежелательной клеточной пролиферации эффективное количество содержит количество, достаточное для того, чтобы служить источником сокращения опухоли и/или уменьшения скорости роста опухоли (как, например, подавление роста опухоли). В некоторых вариантах осуществления эффективным количеством является количество для задержания развития. В некоторых вариантах осуществления эффективным количеством является количество для предотвращения развития и/или рецидивирования. Эффективное количество можно вводить в один или более приемов.
15

Опухоли, которые лечат посредством композиций, описанных здесь (как, например, композиция, содержащая антинеопластическое вещество, как, например, таксан, рапамицин и 17-ААГ), включают, но не ограничены карциномой, лимфомой,
20 бластомой, саркомой и лейкемией. Примеры опухолей, которые можно лечить посредством композиций, описанных здесь, включают, но не ограничены плоскоклеточным раком, раком легкого (включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого), опухоли брюшины, рак клеток печени, рак желудка и кишечника (включая рак желудочно-кишечного тракта), рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, меланому, карциному эндометрия и матки, карциному слюнной железы, рак почки или ренальный рак, рак
30 печени, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, гепатокарциному, рак органов головы и шеи, колоректальный рак, рак прямой кишки, саркому мягких тканей, саркому Капоши, В-клеточную лимфому (включая слабо выраженную/фолликулярную неходжкинскую лимфому (НХЛ), мелколимфоцитарную (МЛ) НХЛ, средне выраженную/фолликулярную НХЛ, средне выраженную диффузную НХЛ, низкодифференцированную лимфобластную НХЛ, низкодифференцированную мелкоклеточную с нерасщепленными ядрами НХЛ, НХЛ с массивным поражением, лимфому клеток ткани, СПИД-ассоциированную лимфому и маклоглобулинемию Вальденстрема), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ),
35 острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), миелому, лейкоз волосковых клеток, хронический миелобластный лейкоз, посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром (PTLD), также как и патологическую сосудистую пролиферацию, ассоциированную с факоматозами, отеки (как, например, такие, которые ассоциированы с опухолями головного мозга) и синдром Мейгса. В
45 некоторых вариантах осуществления предоставлен способ лечения метастатического рака (то есть рака, который метастазировал из первичной опухоли). В некоторых вариантах осуществления предоставлен способ снижения клеточной пролиферации и/или клеточной миграции. В некоторых вариантах осуществления предоставлен способ лечения гиперплазии.
50

В некоторых вариантах осуществления предоставлены способы лечения рака в запущенной(ых) стадии(ях). В некоторых вариантах осуществления предоставлены способы лечения рака молочной железы (который может быть HER2 позитивным

или HER2 негативным), включая, например, запущенный рак молочной железы, IV стадия рака молочной железы, локально запущенной стадии рака молочной железы и метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления раком является рак легкого, включая, например, немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ, как, например, запущенный НМКРЛ), мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ, как, например, запущенный МКРЛ) и запущенная твердая злокачественная опухоль в легких. В некоторых вариантах осуществления раком является рак яичников, рак органов головы и шеи, злокачественные опухоли желудка, меланома (включая метастатическую меланому), рак толстой кишки, рак поджелудочной железы и твердые опухоли (как, например, запущенные твердые опухоли). В некоторых вариантах осуществления раком является любой рак из (и в некоторых вариантах осуществления выбран из группы, состоящей из) рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, немелкоклеточного рака легкого, неходжкинской лимфомы (НХЛ), рака почки, рака предстательной железы, рака печени, рака поджелудочной железы, саркомы мягких тканей, саркомы Капоши, карциноидной саркомы, рака органов головы и шеи, меланомы, рака яичников, мезотелиомы, глиомы, глиобластом, нейробластом и множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления раком является твердая опухоль.

Подходит ли индивидуум для получения этих композиций, зависит от природы слаборастворимого в воде фармацевтического вещества, так же как и от заболевания/состояния/расстройства, которое необходимо лечить и/или предотвращать. Соответственно термин индивидуум включает любого позвоночного, млекопитающего или людей. В некоторых вариантах осуществления индивидуумом является млекопитающее, включая, но не ограничиваясь человеком, коровой, лошадью, собакой, грызуном или приматом. В некоторых вариантах осуществления индивидуумом является человек.

Композиции, описанные здесь, можно вводить по отдельности или в сочетании с другими фармацевтическими веществами, включающими слаборастворимые в воде фармацевтические вещества. Например, если композиция содержит таксан (как, например, паклитаксел), ее можно вводить совместно с одним или более химиотерапевтическими веществами, включающими, но не ограниченными карбоплатином, новелбулин (винорельбин), антрациклин (Doxil), лапатинибом (GW57016), херцептином, гемцитабином (Gemzar®), капецитабином (Xeloda®), алиптомой, цисплатином, 5-фторурацилом, эпирубицином, циклофосфамидом, авастинном, велкад, и т.д. В некоторых вариантах осуществления композиция таксана вводится совместно с химиотерапевтическим веществом, выбранном из группы, состоящей из антиметаболитов (включая аналоги нуклеозидов), веществ, основанных на платине, алкилирующих веществ, ингибиторов тирозинкиназ, антирациклиновых антибиотиков, алкалоида барвинка, ингибиторов протеосом, макролидов и ингибиторов топоизомеразы. Эти фармацевтические вещества могут присутствовать в одной композиции в виде лекарственного средства (как, например, таксан) или в различных композициях, которые вводятся одновременно или последовательно с композицией, содержащей лекарственное средство (как, например, таксан). Способы комбинированной терапии с применением составов таксана и других веществ (или терапевтических способов) с наночастицами были описаны Международной Заявкой на Патент № PCT/US2006/006167.

Дозировка композиции изобретения, вводимой индивидууму (как, например, человеку), будет зависеть от конкретной композиции, способа введения и конкретного

заболевания, которое лечат. Дозировка должна быть достаточной, чтобы вызвать желаемый результат, как, например, терапевтический или профилактический результат при конкретном заболевании. Например, дозировка паклитаксела в композиции может быть в интервале 100-400 мг/м², если применяется 3-недельным курсом, или 50-250 мг/м², если применяется недельным курсом. В дополнение, если прием осуществляется по метрономной схеме (например, ежедневно или несколько раз в неделю), дозировка может быть в интервале приблизительно 5-75 мг/м².

Композиции, описанные здесь, можно вводить индивидууму (как, например, человеку) через различные пути, включая, например, внутривенный, внутриартериальный, внутрилегочный, пероральный, ингаляционный, интравезикулярно, внутримышечно, интратрахеально, подкожно, интраокулярно, интратрахеально, через слизистую и трансдермально. Например, композицию изобретения можно вводить посредством ингаляции для лечения состояний респираторного тракта. Композицию можно применять для лечения респираторных состояний, как, например, фиброза легких, облитерирующего альвеолита, рака легких, бронхоальвеолярной карциномы и подобных.

Также здесь предоставлены способы снижения побочных эффектов, ассоциированных с введением слаборастворимого в воде фармацевтического вещества человеку, включающие введение человеку фармацевтической композиции, содержащей слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество, белок-носитель и противомикробное вещество, где значимое размножение микробов в композиции подавлено. Например, изобретение предоставляет способы для снижения различных побочных эффектов, ассоциированных с введением слаборастворимого в воде фармацевтического вещества, включающих, но не ограниченных миелосупрессией, нейротоксичностью, гиперреактивностью, воспалением, флебитами, болью, раздражением кожи, периферической нейропатией, нейтропенической лихорадкой, анафилактической реакцией, гематологической токсичностью и церебральной и неврологической токсичностью и комбинациями таковых. В некоторых вариантах осуществления предоставлен способ для снижения реакций, ассоциированных с введением слаборастворимого в воде фармацевтического вещества, включая, например, тяжелые высыпания на коже, крапивницы, покраснения, одышку, тахикардию и другие. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество присутствует в количестве, эффективно подавляющем значительное размножение микробов в такой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления противомикробное вещество далее присутствует в композиции в количестве, которое не вызывает никаких токсических эффектов или на уровне, где потенциальный побочный эффект можно контролировать или переносить, когда соединение вводится индивидууму.

В дополнение, предоставлен способ увеличения срока хранения жидкой композиции, содержащей слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и белок-носитель. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретение предоставляет способ хранения композиции (как, например, фармацевтической композиции), содержащей слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и белок-носитель, защищенные от микробного размножения (т.е. стерильные или существенно не содержащие значимого роста микробов), в течение, по меньшей мере, 24 часов в одной среде, содержащей добавление к композиции противомикробного вещества в количестве, которое эффективно ингибирует размножение микробов в композиции. В некоторых вариантах осуществления предоставлены способы для

ингибирования размножения микробов в композиции (в частности фармацевтической композиции), содержащей белок-носитель и слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество, включая добавление к композиции противомикробного вещества в количестве, которое эффективно ингибирует размножение микробов в композиции.

Противомикробное вещество можно или примешивать к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу и/или белку-носителю во время приготовления композиции слаборастворимого в воде фармацевтического вещества/белка-носителя.

В некоторых вариантах осуществления предоставлены способы для хранения композиции, сохранной от размножения микробов (т.е. стерильные или существенно не содержащие значимого роста микробов), в течение по меньшей мере любого из 24, 36, 48, 60, 72, 84 или 96 часов.

В дальнейшем аспекте изобретения предоставлено применение композиций, описанных здесь, в производстве лекарственного средства. В частности, производство лекарственного средства при применении для лечения состояний, описанных здесь. Дополнительно, фармацевтические композиции, описанные здесь, также предполагают применение для получения лекарственного средства для применения в лечении состояний и, в соответствии со способами, описанными здесь, если не сказано другое.

Нижеследующие Примеры предоставлены для иллюстрации, но не ограничения этого изобретения.

Пример 1

Пример описывает композиции паклитаксела/альбумина и консервантов. Композиции приготовлены, в основном, как описано в Патентах США № 5439686 и 5916596. Кратко, паклитаксел растворили в органическом растворителе (как, например, метиленхлориде или смеси хлороформ/этанол) и раствор добавили к раствору человеческого сывороточного альбумина. Затем к смеси добавили подходящее количество противомикробного вещества. Смесь гомогенизировали в течение 5 минут при низких RPM для получения грубой эмульсии и потом переносили в гомогенизатор высокого давления. Эмульгирование проводили при 9000-40000 psi с 5 циклами повторного использования эмульсии. Полученную систему переносили в роторный испаритель и органический растворитель быстро удаляли при 40°C, при пониженной давлении (30 мм рт.ст.) в течение 20-30 минут. Диспергированный продукт далее лиофилизировали в течение 48 часов. Образованный осадок можно легко восстановить в исходный диспергированный продукт посредством добавления стерильной воды или солевого раствора, который может содержать дополнительное(ые) противомикробное(ые) вещество(а).

Иллюстративные составы композиций, которые можно приготовить, предоставлены ниже (предоставлены только концентрации паклитаксела, человеческого альбумина и противомикробного вещества).

Состав 1: 5 мг/мл паклитаксела; 56 мг/мл человеческого альбумина; 0,25 мл метабисульфита натрия.

Состав 2: 5 мг/мл паклитаксела; 56 мг/мл человеческого альбумина; 0,05 мг/мл динатрия эдетата.

Состав 3: 5 мг/мл паклитаксела; 56 мг/мл человеческого альбумина; 0,5 мг/мл сорбата калия.

Состав 4: 5 мг/мл паклитаксела; 56 мг/мл человеческого альбумина; 1 мг/мл натрия бензоата.

Состав 5: 7 мг/мл паклитаксела; 56 мг/мл человеческого альбумина; 1 мг/мл натрия аскорбата.

Состав 6: 7 мг/мл паклитаксела; 56 мг/мл человеческого альбумина; 1 мг/мл метилпарабена.

Состав 7: 7 мг/мл паклитаксела; 56 мг/мл человеческого альбумина; 1 мг/мл бензилового спирта.

Пример 2

Этот пример демонстрирует, как определять эффективность противомикробного вещества в композиции, описанной в Примере 1.

Способность противомикробных веществ подавлять размножение в составах, описанных в Примере 1, оценивали, применяя методику фильтрации через мембрану и бульонные культуры. Приблизительно 50-200 колоний образующих единиц (КОЕ) в мл четырех стандартных организмов, рекомендованных фармакопеей Соединенных Штатов Америки для тестов на эффективность сохранения, можно инокулировать в каждую композицию. Эти четыре организма установлены как: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) и *Candida albicans* (ATCC 10231). В дополнение к этим организмам также можно провести тест *S. epidermidis* (ATCC 12228) и *S. aureus* (коагулазонегативный, ATCC 27734). После инокуляции тестовых организмов тестируемые композиции можно инкубировать при 30-35°C. Можно провести тест на количество жизнеспособных микроорганизмов в выбранных временных точках (как, например, сразу после инокуляции и после 24 часов инкубации при 30-35°C).

Противомикробное вещество считается эффективным, например, если противомикробное вещество способно тормозить размножение микроорганизмов в композиции не более чем приблизительно на 1 log единицу (10 раз) за период 24 часов после экзогенной контаминации.

Пример 3

Этот пример демонстрирует улучшенное время восстановления в сахар-содержащих составах паклитаксела и альбумина. Композиции приготовлены существенным образом, как описано в Патентах США № 5439686 и 5916596, в присутствии или отсутствие сахара. Кратко, паклитаксел растворили в смеси хлороформ/этанол (1:1) и раствор добавили к раствору человеческого сывороточного альбумина. Смесь гомогенизировали в течение 5 минут при низких RPM для получения грубой эмульсии и потом переносили в гомогенизатор высокого давления. Эмульгирование проводили при 9000-40000 psi с 5 циклами повторного использования эмульсии. Полученную систему переносили в роторный испаритель и органический растворитель быстро удаляли при 40°C при пониженной давлении (30 мм рт.ст.) в течение 20-30 минут. Диспергированный продукт далее лиофилизировали в течение 48 часов. Образованный осадок можно легко восстановить в исходный диспергированный продукт посредством добавления стерильной воды или солевого раствора, который может содержать дополнительное(ые) противомикробное(ые) вещество(а).

Сахар добавляли либо в раствор человеческого сывороточного альбумина, либо добавляли к диспергированному продукту перед лиофилизированием.

Противомикробное вещество не добавляли в конкретно этом эксперименте, но можно было добавить.

Были приготовлены нижеследующие составы.

Состав 1: Суспензия перед лиофилизированием содержала 5 мг/мл паклитаксела; 56

мг/мл альбумина; 10 мг/мл маннита. Суспензией наполняли флаконы с 250 мг паклитаксела во флаконе.

Состав 2: Суспензия перед лиофилизированием содержала 5 мг/мл паклитаксела; 56 мг/мл альбумина; 10 мг/мл сукрозы. Суспензией наполняли флаконы с 250 мг паклитаксела во флаконе.

Состав 3: Суспензия перед лиофилизированием содержала 7 мг/мл паклитаксела; 56 мг/мл альбумина; 90 мг/мл сукрозы. Суспензией наполняли флаконы с 300 мг паклитаксела во флаконе.

Состав 4: Суспензия перед лиофилизированием содержала 7 мг/мл паклитаксела; 56 мг/мл альбумина; 50 мг/мл маннита. Суспензией наполняли флаконы с 300 мг паклитаксела во флаконе.

Состав 5: Суспензия перед лиофилизированием содержала 7 мг/мл паклитаксела; 56 мг/мл альбумина. Суспензией наполняли флаконы с 300 мг паклитаксела во флаконе.

Лиофилизированные продукты составов 3 и 4 восстановили менее чем через 2 минуты. Время восстановления лиофилизированных продуктов составов 1, 2 и 5 были сходны и находились между приблизительно 8-12 минутами. С удивлением было обнаружено, что 10 мг/мл сахаров было не достаточно для значительного сокращения времени восстановления для пab-паклитаксела. Приблизительно 50-90 мг/мл сахаров были необходимы для снижения времени восстановления.

Пример 4

Этот пример далее демонстрирует преимущественные качества сахарсодержащих составов паклитаксела/альбумина.

В одном эксперименте композиция паклитаксела и альбумина (pab-паклитаксела) была приготовлена в и без присутствия сахаров, как описано выше.

Лиофилизированные флаконы альбумина-паклитаксела готовили с содержанием 300 мг во флаконе для обоих составов. Состав, основанный на сахаре, содержал сукрозу в концентрации 90 мг/мл. Лиофилизированные продукты испытывали в условиях ускоренного испытания стабильности при 55°C до 30 дней. Определяли процент примеси 7-эпитаксола в случае каждого состава, и в нулевой момент времени он составил 0,1%. На 15 день и 30 день при 55°C уровень примеси в не содержащем сахар составе был определен как 0,6% и 0,8% соответственно, и уровень примеси в содержащем сахар составе был определен как 0,4% и 0,6% соответственно. По причине удивительно малого образования примеси в содержащем сахар составе его срок хранения должен быть существенно дольше, чем у состава, не содержащего сахар.

В другом эксперименте приблизительно 1500 мл жидкой суспензии каждого состава, содержащих приблизительно 7 мг/мл паклитаксела, 56 мг/мл человеческого альбумина и 90 мг/мл сукрозы, были подвергнуты фильтрации через набор фильтров с 0,2 мкм заключительным фильтром (200 см² EKV капсула). Фильтруемость каждого состава была оценена на основании количества объема суспензии наночастиц, фильтруемых через фильтр. Для не содержащего сахар состава максимальный профильтрованный объем составил 1300 мл, на момент которого фильтрационное давление превысило 25 psi, указывая на забивку или насыщение мембраны фильтра. Для содержащего сахар состава была отмечена повышенная фильтруемость без превышения давления при фильтровании 1500 мл. Это удивительным образом иллюстрирует, что содержащий сахар состав pab-паклитаксела фильтруется более охотно с минимальной потерей активности в сравнении с составом без сахаров.

Пример 5

Этот пример иллюстрирует, что составы pab-паклитаксела могут служить в

качестве ростовой среды для микроорганизмов в случае случайной контаминации. Составы включали 5 мг/мл доцетаксела, паклитаксела и 17-ААГ соответственно.

В этом эксперименте применяли 4 микроорганизма: *E. coli* (ATCC Lot#97-08/Lot#483284); *S. aureus* (ATCC Lot#1836394/Lot#485823); *C. albicans* (ATCC Lot#98-01A/Lot#443131); *P. aeruginosa* (ATCC Lot#378667/Lot#484882).

100-600 мкл (приблизительно 100-200 КОЕ/мл) каждого штамма инокулировали в 2 мл тестируемую пробирку порции препарата (см. Таблицу 1, каждый образец был в двух повторностях) и 2 мл TSB в качестве контроля. В чашки с триптическим соевым агаром (TSA) инокулировали 10% препаратов (20 капель 10 мкл стерильной одноразовой петлей), повторяли для каждого препарата. Чашки с TSA инкубировали в аэробных условиях при $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ в инкубаторе с контролируемой температурой. Число колоний тестовых организмов и КОЕ/мл определяли для 0 часов, 24 часов и 48 часов после микробной инокуляции.

Состав помечали как «Yes» (т.е. состав проходил тест), если состав показывает не более чем 10-кратное превышение в микробном размножении спустя 24-часовой период или 48-часовой период.

Таблица 1
Микробное размножение спустя 48 часов после инокуляции

Состав	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
Nab-доцетаксел с цитратом (200мМ цитрат, 300 мМ NaCl)	N	Y	Y	Y
Nab-доцетаксел без цитрата	N	N	N	N
Абраксан	N	N	N	N
Nab-17-ААГ	N	N	Y	N

Принято=Да (Y) или Нет (N)

Nab-паклитаксел (состав паклитаксела с наночастицаим и альбумином) без противомикробных веществ (Абраксан), nab-доцетаксел (состав доцетаксела с наночастицаим и альбумином) без противомикробных веществ и nab-17-ААГ (состав 17-ААГ с наночастицаим и альбумином) без противомикробного вещества все показали существенное размножение бактерий (>10-кратного) спустя период как 24, так и 48 часов для по меньшей мере 3 из 4 испытательных штаммов. См. Таблицу 1. Это подтверждает, что наружное загрязнение nab-композиции без каких-либо ингибиторов размножения может привести к 10-кратному превышению размножения микроорганизмов спустя 24 или 48 часов.

С другой стороны nab-доцетаксел с 200мМ цитратом показал микробную супрессию при 24 и 48 часов за исключением случая *E. coli*. Это было исправлено добавлением ЕДТА. Дополнение ЭДТА к nab-доцетакселу с цитратом в любой из 0,001%, 0,01%, 0,1% и 0,2% (в./об.) полностью подавляло размножение *E.coli*.

Хотя вышеизложенное изобретение было описано с некоторыми деталями путем иллюстрации и примера с целью ясности понимания, опытным специалистам в этой области техники ясно, что определенные незначительные изменения и модификации будут применяться. Таким образом, описание и примеры не должны быть истолкованы как ограничивающие объем изобретения.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая а) наночастицы, содержащие слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и альбумин; б) эдетат и с) сахарозу, где значимый рост микробов в композиции подавлен.

2. Композиция по п.1, где эдетат представляет собой ЭДТА.

3. Композиция по п.2, где концентрация ЭДТА составляет 0,03-0,1 мг/мл.

4. Композиция по п.1, где сукроза присутствует в композиции в количестве, эффективном для увеличения химической стабильности слаборастворимого в воде фармацевтического вещества в композиции.

5. Композиция по п.1, где альбумин представляет собой человеческий альбумин сыворотки.

6. Композиция по п.1, где весовое отношение альбумина к слаборастворимому в воде фармацевтическому веществу в композиции составляет приблизительно 18:1 или менее.

7. Композиция по п.1, где композиция содержит наночастицы слаборастворимых в воде фармацевтических веществ, покрытых альбумином.

8. Композиция по п.1, где наночастицы в композиции имеют средний диаметр не более чем приблизительно 200 нм.

9. Композиция по п.7, где наночастицы в композиции имеют средний диаметр не более чем приблизительно 200 нм.

10. Композиция по п.1, где композиция обладает увеличенной химической стабильностью по сравнению с композицией без сукрозы.

11. Композиция по п.1, где композиция имеет увеличенный срок хранения по сравнению с композицией, не содержащей сукрозы или эдетата.

12. Композиция по п.1, где композиция обладает сниженной степенью окисления по сравнению с композицией, не содержащей эдетат.

13. Композиция по любому из пп.1-12, где количество эдетата в композиции не вызывает токсического эффекта, когда композицию вводят индивидууму.

14. Композиция по любому из пп.1-12, где композиция имеет не более чем 10-кратное превышение в микробном размножении спустя 24-часовой период под воздействием $10\text{-}10^3$ колоний образующих единиц при температуре в интервале от 20 до 25°C.

15. Композиция по любому из пп.1-12, где композиция имеет рН, равный не менее чем приблизительно 8.

16. Композиция по любому из пп.1-12, где композиция является стерильной.

17. Композиция по любому из пп.1-12, где слаборастворимое фармакологическое вещество выбрано из группы, состоящей из паклитаксела, доцетаксела, ортатаксела или других таксанов, гелданамицина, 17-аллиламиногелданамицина, димера тиоколхицина, рапамицина, циклоспорина, эпотилона, радицикола и комбретастина.

18. Композиция по п.17, где слаборастворимым фармакологическим веществом является таксан.

19. Композиция по п.18, где таксан представляет собой паклитаксел.

20. Композиция по п.19, где композиция имеет пониженное содержание 7-эпитаксола по сравнению с композицией, не содержащей сукрозу.

21. Композиция по п.19, где процентное содержание примеси 7-эпитаксола в композиции через 15 дней при 55°C составляет менее чем 0,6.

22. Композиция по п.19, где процентное содержание примеси 7-эпитаксола в композиции через 30 дней при 55°C составляет менее чем 0,8.

23. Композиция по п.18, где композиция является лиофилизированной композицией, которую можно восстановить в водную суспензию таксана в концентрации от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/мл.

24. Композиция по п.1, где композиция пригодна для парентерального введения.

25. Композиция по п.1, где композиция стерилизована фильтрованием.
26. Композиция по п.2, где композиция дополнительно содержит цитрат.
27. Композиция по п.1, где композиция представляет собой сухую композицию.
28. Композиция по п.27, где сухую композицию можно восстановить в стабильную водную суспензию слаборастворимого фармацевтического вещества, и где время восстановления композиции меньше, чем для композиции без сахара.
29. Композиция по п.28, где концентрация сахара в восстановленной суспензии выше чем приблизительно 50 мг/мл.
30. Композиция по п.1, где композиция в основном не содержит полиоксиэтилированного касторового масла.
31. Композиция по п.30, где композиция не содержит полиоксиэтилированного касторового масла.
32. Герметичный флакон, содержащий композицию согласно любому из пп.1-31.
33. Набор, содержащий композицию согласно любому из пп.1-31, дополнительно включающий инструкции для применения композиции для лечения заболевания.
34. Применение композиции согласно любому из пп.1-31 для получения лекарственного средства для лечения раковых заболеваний.
35. Применение по п.34, где количество эдетата в композиции не вызывает токсического эффекта, когда композицию вводят индивидууму.
36. Применение композиции согласно любому из пп.1-31 для получения лекарственного средства для лечения рака, где слаборастворимое фармацевтическое вещество представляет собой антинеопластическое средство.
37. Применение по п.36, где количество эдетата в композиции не приводит к токсическому эффекту, если композиция вводится субъекту.
38. Способ консервирования композиции, содержащей а) наночастицы, содержащие слаборастворимое в воде фармацевтическое вещество и альбумин и б) сукрозу против существенного микробиологического роста, включающий добавление в композицию эдетата в количестве, которое эффективно ингибирует микробиологический рост в композиции.
39. Способ по п.38, где слаборастворимым фармакологическим веществом является таксан.
40. Способ по п.39, где количество эдетата является эффективным для предотвращения более чем приблизительно 10-кратного превышения в микробном размножении спустя 24-часовой период под воздействием $10 \cdot 10^3$ колоний образующих единиц при температуре в интервале от 20 до 25°C.
41. Композиция для лечения раковых заболеваний, содержащая а) наночастицы, содержащие таксан и альбумин; б) эдетат и с) сукрозу, где композиция имеет не более чем 10-кратное превышение в микробном размножении спустя 24-часовой период под воздействием $10 \cdot 10^3$ колоний образующих единиц при температуре в интервале от 20 до 25°C.
42. Композиция по п.41, где весовое отношение альбумина к таксану в композиции составляет приблизительно 18:1 или менее.
43. Композиция по п.41, где композиция содержит наночастицы таксана, покрытые альбумином.
44. Композиция по п.41, где наночастицы в композиции имеют средний диаметр не более чем приблизительно 200 нм.
45. Композиция по п.43, где наночастицы в композиции имеют средний диаметр не более чем приблизительно 200 нм.

46. Композиция по п.44, где композиция стерилизована фильтрованием.

47. Композиция по п.45, где композиция стерилизована фильтрованием.

48. Композиция по п.41, где композиция является водной суспензией таксана в концентрации от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/мл.

5 49. Композиция по п.41, где композиция в основном не содержит полиоксиэтилированного касторового масла.

50. Композиция по п.41, где количество эдетата в композиции не вызывает токсического эффекта, когда композицию вводят индивидууму.

10 51. Композиция по п.41, где композиция является лиофилизированной композицией, которую можно восстановить в водную суспензию таксана в концентрации от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/мл.

52. Композиция по п.41, где композиция пригодна для парентерального введения.

15 53. Композиция по п.49, где композиция не содержит полиоксиэтилированного касторового масла.

54. Композиция по любому из пп.41-53, где эдетат представляет собой ЭДТА.

55. Композиция по п.54, где композиция дополнительно содержит цитрат.

56. Композиция по любому из пп.41-53, где таксан представляет собой паклитаксел.

20 57. Композиция по п.54, где таксан представляет собой паклитаксел.

58. Композиция по п.41, где композиция представляет собой сухую композицию.

59. Композиция по п.58, где сухую композицию можно восстановить в стабильную водную суспензию таксана, и где время восстановления композиции меньше, чем для композиции без сахара.

25 60. Композиция по п.59, где концентрация сахара в восстановленной суспензии выше чем приблизительно 50 мг/мл.

61. Способ лечения раковых заболеваний у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества композиции по любому из пп.41-60.

30

35

40

45

50