



(12) PATENT

(11) 343593

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20081543	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.08.30 PCT/US2006/033931
(22)	Inng.dag	2008.03.28	(85)	Videreføringsdag	2008.03.28
(24)	Løpedag	2006.08.30	(30)	Prioritet	2005.08.31, US, 60/712,865
(41)	Alm.tilgj	2008.05.13			
(45)	Meddelt	2019.04.08			
(73)	Innehaver	Abraxis Bioscience LLC, 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2000, CA90025 LOS ANGELES, USA			
(72)	Oppfinner	Neil P Desai, c/o Abraxis Bioscience LLC, 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2000, CA90025 LOS ANGELES, USA Ray Selvaraj, 6111 Ivy Drive, IL60532 LISLE, USA Andrew Yang, 4309 Rio Hondo Avenue, CA91770 ROSEMEAD, USA Patrick M D Soon-Shiong, 149 South Barrington Avenue, No. 311, CA90049 LOS ANGELES, USA			
(74)	Fullmektig	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Preparater omfattende dårlig vannløselige farmasøytiske midler og antimikrobielle midler			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 1348430 A, US 6120805 A, WO 0006152 A, US 6506405 B1			
(57)	Sammendrag				

Preparater omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, et bærerprotein og et antimikrobielt middel, hvor signifikant mikrobiell vekst er inhibert i preparatet. Mengden av det antimikrobielle middel i preparatet kan være under det nivå som induserer en toksikologisk effekt, eller på et nivå der en potensiell bivirkning kan kontrolleres eller tolereres. Det tilveiebringes videre preparater omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, et bærerprotein, et sukker og eventuelt et antimikrobielt middel. Det tilveiebringes videre metoder for anvendelse av preparatene.

TEKNISK OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår preparater omfattende proteinassosierte, lite vannløselige, farmasøytiske midler for parenteral eller annen anvendelse og som videre omfatter et antimikrobielt middel.

5

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Mange medikamenter for parenteral bruk og særlig de som administreres intravenøst, forårsaker uønskede bivirkninger. Disse medikamenter er hyppig vann- uoppløselige, og formuleres således med oppløseliggjørende midler, surfaktanter, 10 solventer og/eller emulgatorer som kan være irriterende, allergiske eller toksiske når de administreres til pasienter (se for eksempel Briggs et al., *Anesthesia* 37:1099 (1982), og Waugh et al., *Am. J. Hosp. Pharmacists*, 48:1520 (1991)). For eksempel, er det kjemoterapeutiske medikament paklitaxel aktivt mot karsinomer i ovarie, bryst, lunge, øsofagus og hode og hals. Paklitaxel er imidlertid påvist å indusere toksisiteter forbundet 15 med administrering, så vel som signifikant akutt og kumulativ toksisitet som myelosuppresjon, neutropenisk feber, anafylaktisk reaksjon og perifer neuropati. Paklitaxel er meget lite vannoppløselig og kan som et resultat ikke praktisk formuleres med vann for intravenøs administrering. Tradisjonelt formuleres paklitaxel for intravenøs administrering i en oppløsning med polyoksyetylert kastorolje (Cremophor) som 20 primæroppløsningsmidlet og høye konsentrasjoner av etanol som med-oppløsningsmiddel. Cremophor er forbundet med bivirkninger som kan være alvorlige, inkludert anafylakse og andre hypersensitivitetsreaksjoner som krever forbehandling med kortikosteroider, antihistaminer og H₂ blokkere (se for eksempel Gelderblom et al., *Eur. J. of Cancer*, 37:1590-1598, (2001)). Tilsvarende benyttes docetaxel ved behandling av 25 antracyklinresistent brystcancer, men er også påvist å indusere bivirkninger med hypersensitivitet og fluidretensjon, som kan være alvorlig.

For å omgå problemer forbundet med administrasjonsrelaterte bivirkninger av medikamentformuleringer er det utviklet alternative formuleringer. For eksempel er Abraxane™ en Cremophor-fri, proteinstabilisert formulering av paklitaxel som ble 30 utviklet for å løse eller minimalisere bivirkningene forårsaket av Cremophor EL/etanol-formuleringen. Tilsvarende proteinholdige formuleringer er også utviklet for andre taksaner som docetaxel og ortataksel, så vel som andre medikamenter.

Fordi protein tjener som et godt substrat for mikrobiell vekst er en hovedutfordring man må regne med når man benytter disse proteinholdige formuleringer, en 35 potensiell mikrobiell kontaminering. For å minimalisere risikoen for mikrobiell kontaminering blir for eksempel dagens intravenøse formulering av Abraxane lagret i lyofilisert form, og bør injiseres umiddelbart (for eksempel innen timer) etter den er rekonstituert i et vandig medium. Bakteriell vekst kan skyldes utilsiktet kontaminering i

en beholder inneholdende en enkelt dose. Bakteriell kontaminering er enda mer et problem når multipel dose trekkes av fra beholderne etter behov.

Antibakterielle midler som EDTA, pentetat, eller sulfittholdige midler er generelt kjent og benyttet i farmasøytiske preparater, se for eksempel US 5 714 520, 5 731 355, 5 731 356, 6 028 108, 6 100 302, 6 147 122, 6 177 477, 6 399 087 og 6 469 069, WO 99/39696 og US publ. nr. 05/0004002. Mange av de antibakterielle midler er imidlertid i vesentlig grad toksiske. For eksempel presenterer tilsetning av sulfitter til medikamentformuleringer potensielle ugunstige effekter for den pediatriske populasjon og for de i den generelle populasjon som er allergiske overfor svovel, se for eksempel Baker et al., *Anesthesiology*, 103(4):1-17 (2005); Mirejovsky, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 58:1047 (2001). Toksisitetene for disse antibakterielle midler blir et signifikant problem ved formulering av proteinholdige, farmasøytiske medikament-blandinger som hyppig krever mer antimikrobielle midler enn ikke-proteinholdige formuleringer gjør for å virke mot signifikant mikrobiell vekst.

Videre er mange antimikrobielle midler kjent for å interagere med proteiner og forårsaker stabilitetsproblemer som aggregering, se for eksempel Lam et al., *Pharm. Res.* 14:725-729 (1997). Effekten av antimikrobielle midler på proteinstabiliteten gir et vanskelig problem ved formulering av proteinholdige preparater av lite vann-oppløselige, farmasøytiske midler fordi egnet konfigurasjon av proteiner generelt kreves for stabilisering av lite vannløselige, farmasøytiske midler i preparatet.

Det er derfor et behov for å utvikle proteinholdige formuleringer av lite vannløselige, farmasøytiske midler som inneholder antimikrobielle midler som gir en ønsket, antimikrobiell effektivitet, men som ikke signifikant påvirker proteinstabiliteten og/eller ikke forårsaker uakseptable, toksikologiske effekter ved administrering. Det er også et behov for å utvikle proteinholdige formuleringer av dårlig vannoppløselige, farmasøytiske midler som lettere kan rekonstitueres.

EP 1 348 430 A angår en anti-tumor sammensetning bestående av nanopartikler av paklitaxel og humant serumalbumin, med tilsetning av sitronsyre til en vandig albuminløsning.

US 6,120,805 A omhandler en sammensetning omfattende docetaxel og albumin i en fosfatbuffer som blandes og homogeniseres. Sammensetningen tilsettes mannitol og lyofiliseres.

WO 00/06152 A omhandler en paklitaxelsammensetning innbefattende serumalbumin i en sitrat/fosfatbuffer. Sammensetningen kan lyofiliseres og rekonstitueres i en vandig sukkerløsning.

Beskrivelsen i alle publikasjoner, patenter, patentsøknader og publiserte patentsøknader som nevnes her anses som del av foreliggende beskrivelse.

KORT OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer preparater (som farmasøytiske preparater) omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, et bærerprotein (som albumin), for eksempel humanserumalbumin (HSA)), og et antimikrobielt middel, der vesentlig mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer blir signifikant mikrobiell vekst i preparatene inhibert i et gitt tidsrom som for eksempel minst 4 timer (inkludert for eksempel minst ca. 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 eller 120 timer). I noen utførelsesformer er preparatene mindre tilbøyelige til mikrobiell kontaminering sammenliknet med preparater som ikke inneholder noe antimikrobielt middel. I noen utførelsesformer omfatter preparatene ifølge oppfinnelsen et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, et bærerprotein (som albumin, for eksempel HSA), og et antimikrobielt middel, der det antimikrobielle middel er i en mengde effektiv for å inhibere signifikant mikrobiell vekst i preparatet eller preparatene.

I visse utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel et antineoplastisk middel eller et kjemoterapeutisk middel. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel et hvilket som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) paklitaksel, docetaksel, ortataksel eller andre taksaner, geldanamycin, 17-allylaminogeldanamycin, tiocolcicin og dimerer derav, rapamycin, syklosporin, eptonon, radicol og kombretastatin. I noen utførelsesformer tilveiebringes det for eksempel et preparat omfattende et taksan eller et derivat derav (som paklitaksel, docetaksel, eller ortataksel), et bærerprotein (som albumin, for eksempel HSA), og et antimikrobielt middel der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer tilveiebringes det et preparat omfattende et taksan eller et derivat derav (som paklitaksel, docetaksel eller ortataksel), et bærerprotein (som albumin, for eksempel HSA), og et antimikrobielt middel, der det antimikrobielle middel foreligger i en mengde effektiv til å inhibere signifikant mikrobiell vekst i preparatet. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel et amorf og/eller ikke-krystallinsk taksan (som paklitaksel). I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel som benyttes for å fremstille preparatet i en vannfri form (som vannfri docetaksel). I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel ikke deferoksamin (det vil si forskjellig fra deferoksamin).

I noen utførelsesformer tilveiebringes det et preparat omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, et bærerprotein (som albumin, for eksempel HSA), og et antimikrobielt middel, der det antimikrobielle middel er et gelaterings-middel og der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer tilveiebringes det et preparat omfattende et taksan eller et derivat derav (som paklitaksel, docetaksel eller ortataksel), et bærerprotein (som albumin, for eksempel HSA), og et antimikrobielt middel, der det antimikrobielle middel er et gelaterings-middel og der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle

middel et polydentatgelateringsmiddel. I noen utførelses-former omfatter det antimikrobielle middel en eller flere karboksylsyregrupper. I noen utførelsesformer er gelateringsmidlet ikke deferoksamin (det vil si forskjellig fra deferoksamin). I noen utførelsesformer er gelateringsmidlet en hvilken som helst av (og i enkelte utførelser valgt fra gruppen bestående av) edetat, citrat, pentetat, trometamin, sorbat, askorbat, derivater derav, og blandinger derav. I noen utførelsesformer omfatter gelateringsmidlet citrat og EDTA.

I noen utførelsesformer tilveiebringes det et preparat omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, et bærerprotein (som albumin, for eksempel HSA), og et antimikrobielt middel, der det antimikrobielle middel er et ikke- gelaterende middel, og der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer tilveiebringes det et preparat omfattende et taksan eller et derivat derav (som paklitaksel, docetaksel eller ortataksel), et bærerprotein (som albumin, for eksempel HSA), og et antimikrobielt middel der det antimikrobielle middel er et ikke-gelaterende middel og der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer virker det ikke-gelaterende, antimikrobielle middel som pro-oksidant. I noen utførelsesformer virker det ikke-gelaterende, antimikrobielle middel som antioksidant. I noen utførelsesformer er det ikke-gelaterende middel en hvilken som helst av (og i enkelte utførelser valgt fra gruppen bestående av) sulfitter, benzosyre, benzylalkohol, klorbutanol, paraben og derivater derav.

I noen utførelsesformer omfatter preparatet et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, et albumin og et antimikrobielt middel der vektforholdet albumin:lite vannoppløselig, farmasøytisk middel i preparatet er ca. 0,01:1 til ca. 100:1, og der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer omfatter preparatet et lite vannoppløselig farmasøytisk middel, et albumin og et antimikrobielt middel der vektforholdet albumin:lite vannoppløselig, farmasøytisk middel i preparatet er ca. 18:1 eller mindre (inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1 og ca. 9:1), og der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer omfatter preparatet et taksan eller et derivat derav (som paklitaksel, docetaksel eller ortataksel), et albumin, og et antimikrobielt middel der vektforholdet albumin:taksan eller derivat derav i preparatet er ca. 18:1 eller mindre (inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1 og ca. 9:1), og der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel (som taksan eller derivat derav) belagt med albumin. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et gelateringsmiddel som et hvilket som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) edetat, citrat, pentetat, trometamin, sorbat, askorbat, derivater derav og blandinger derav. I noen utførelsesformer er gelateringsmidlet ikke

deferoksamin (det vil si er forskjellige fra deferoksamin). I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et ikke-gelateringsmiddel, som en hvilken som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) sulfitter, benzosyre, benzyl-alkohol, klorbutanol, paraben, derivater derav og blandinger derav. I noen utførelsesformer omfatter preparatet videre et sukker (som det sukker som beskrives her).

I noen utførelsesformer omfatter preparatet et proteinassosiert, lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og et antimikrobielt middel, der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer omfatter preparatet et proteinassosiert taksan eller et derivat derav (som et proteinassosiert paklitaksel, proteinassosiert docetaksel eller proteinassosiert ortataksel) og et antimikrobielt middel der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et gelateringsmiddel som et hvilket som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) edetat, citrat, pentetat, trometamin, sorbat, askorbat, derivater derav og blandinger derav. I noen utførelsesformer er gelateringsmidlet ikke deferoksamin (det vil si er forskjellig fra deferoksamin). I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et ikke-gelaterende middel som et hvilket som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) sulfitter, benzosyre, benzylalkohol, klorbutanol, paraben, derivater derav og blandinger derav.

I noen utførelsesformer er det protein/farmasøytiske middel i en særlig form, som i forskjellige utførelsesformer kan ha gjennomsnittlige diametre som beskrevet her.

I noen utførelsesformer omfatter preparatet (1) partikler (som nanopartikler) omfattende (i forskjellige utførelsesformer bestående av eller i det vesentlige bestående av) et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og et bærerprotein; og (2) et antimikrobielt middel, der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige middel belagt med bærerproteinet. I noen utførelsesformer omfatter preparatet partikler (som nanopartikler) omfattende (i forskjellige utførelsesformer bestående av eller i det vesentlige bestående av) (1) taksan eller et derivat derav (som paklitaksel, docetaksel eller ortataksel) og bærerprotein; og (2) et antimikrobielt middel, der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer er taksanet eller et derivat derav belagt med bærerproteinet. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et gelateringsmiddel som en hvilken som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) edetat, citrat, pentetat, trometamin, sorbat, askorbat, derivater derav og blandinger derav. I noen utførelsesformer er gelateringsmidlet ikke deferoksamin (det vil si er forskjellig fra deferoksamin). I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et ikke-gelaterende middel som et hvilket som helst av (og i enkelte utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) sulfitter eller derivater derav, benzosyre, benzyl-alkohol, klorbutanol, paraben, derivater derav, og blandinger derav.

I noen utførelsesformer omfatter preparatet (1) partikler (som nanopartikler) omfattende (i forskjellige utførelsesformer bestående av, eller i det vesentlige bestående av) et lite vannoppløselig, farmasøytiske middel og albumin; og (2) et antimikrobielt middel, der vektforholdet albumin:lite vannoppløselig, farmasøytisk middel i preparatet er ca. 0,01:1 til ca. 100:1, og der den signifikante, mikrobielle vekst inhiberes i preparatet. I

5 ca. 0,01:1 til ca. 100:1, og der den signifikante, mikrobielle vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer omfatter preparatet (1) partikler (som nanopartikler) omfattende (i forskjellige utførelsesformer bestående av, eller i det vesentlige bestående av) et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og albumin; og

(2) et antimikrobielt middel, der vektforholdet albumin:lite vannoppløselig, farmasøytisk

10 middel i preparatet er ca. 18:1 eller mindre (inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, og ca. 9:1), og der signifikant mikrobiell vekst er inhibert i preparatet. I noen utførelsesformer omfatter preparatet (som består av eller i det vesentlige består av) partikler (som nanopartikler) omfattende taksan eller et derivat derav (som paklitaksel,

15 docetaksel eller ortataksel) og albumin; og (2) et antimikrobielt middel der vektforholdet albumin:taksan eller et derivat derav i preparatet er ca. 18:1 eller mindre (inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, og ca. 9:1), og der signifikant mikrobiell vekst er inhibert i preparatet. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige,

20 farmasøytiske middel (som taksan eller derivat derav) belagt med albumin. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et gelateringsmiddel som en hvilken som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) edetat, citrat, pentetat, trometamin, sorbat, askorbat, derivater derav og blandinger derav. I noen utførelsesformer er gelateringsmidlet ikke deferoksamin (det vil si er forskjellig fra

25 deferoksamin). I noen utførelsesformer er det gelaterende middel ikke citrat (det vil si er forskjellig fra citrat). I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et ikke-gelaterende middel som et hvilket som helst av (og i enkelte utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) sulfitter, benzosyre, benzylalkohol, klorbutanol, paraben, derivater derav og blandinger derav. I noen utførelsesformer omfatter preparatet videre

30 et sukker (som det sukker som beskrives her). I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel docetaksel eller er derivat derav.

I noen utførelsesformer omfatter preparatet (1) partikler (som nanopartikler) omfattende (i forskjellige utførelsesformer bestående av eller bestående i det vesentlige av) paklitaksel og albumin; og (2) et antimikrobielt middel, der vektforholdet

35 albumin:paklitaksel er ca. 0,01:1 til ca. 100:1, der signifikant, mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer omfatter preparatet (1) partikler (som nanopartikler) omfattende (i forskjellige utførelsesformer bestående av eller bestående i det vesentlige av) paklitaksel og albumin; og (2) et antimikrobielt middel, der vekt-forholdet albumin:paklitaksel er ca. 18:1 eller mindre (inkludert for eksempel en hvilken som helst

av ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, og ca. 9:1), der signifikant, mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer er albumin:paklitaksel-vektforholdet en hvilken som helst av 18:1 eller mindre, 15:1 eller mindre, 14:1 eller mindre, 13:1 eller mindre, 12:1 eller mindre, 11:1 eller mindre, 10:1 eller mindre, 9:1 eller mindre, 8:1 eller mindre, 7:1 eller mindre, 6:1 eller mindre, 5:1 eller mindre, 4:1 eller mindre og 3:1 eller mindre. I noen utførelsesformer er paklitaksel belagt med albumin. I noen utførelsesformer er preparatet i det vesentlige fritt (som fritt) for Cremophor. I noen utførelsesformer omfatter preparatet en stabil vandig suspensjon av partikler (som nanopartikler) omfattende paklitaksel og albumin (som partikler av paklitaksel belagt med albumin), der preparatet videre omfatter et antimikrobielt middel, der vektforholdet albumin:paklitaksel i preparatet er ca. 9:1 eller mindre, og der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer omfatter preparatet et tørt (som lyofilisert) preparat som kan rekonstitueres (eller resuspenderes eller rehydratiseres) for å gi generelt en stabil vandig suspensjon av partikler (som nanopartikler) omfattende paklitaksel og albumin (som paklitaksel belagt med albumin), der preparatet videre omfatter et antimikrobielt middel, der vektforholdet albumin:paklitaksel i preparatet er ca. 18:1 eller mindre (inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, og ca. 9:1), og der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et gelaterende middel, som en hvilken som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) edetat, citrat, pentetat, trometamin, sorbat, askorbat, derivater derav og blandinger derav. I noen utførelsesformer er det gelaterende middel ikke deferoksamin (det vil si er forskjellig fra deferoksamin). I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et ikke-gelaterende middel slik som et hvilket som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) sulfitter eller derivater derav, benzosyre, benzylalkohol, klorbutanol, paraben, derivater derav og blandinger derav. I noen utførelsesformer omfatter preparatet i tillegg et sukker (som det sukker som er beskrevet her).

I noen utførelsesformer har partiklene (som nanopartikler) som beskrevet her en gjennomsnittlig eller midlere diameter på ikke mer enn ca. en hvilken som helst av 1 000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 og 100 nm. I noen utførelsesformer er den midlere eller gjennomsnittlige diameter for partiklene ikke større enn ca. 200 nm. I noen utførelsesformer er den gjennomsnittlige eller midlere diameter for partiklene mellom ca. 20 nm til ca. 400 nm. I noen utførelsesformer er den midlere eller gjennomsnittlige diameter for partiklene mellom ca. 40 nm til ca. 200 nm. I noen utførelsesformer er partiklene sterilfiltrerbare.

I noen utførelsesformer omfatter preparatet et lite vannoppløselig farmasøytisk middel (som et taksan eller et derivat derav), et bærerprotein (som albumin), og et

antimikrobielt middel i en mengde som er effektiv for å inhibere signifikant mikrobiell vekst i preparatet. I noen utførelsesformer omfatter preparatet et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel (som et taksan eller et derivat derav), et bærerprotein (som albumin) i en mengde som er effektiv til å stabilisere det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i et vandig medium, og et antimikrobielt middel i en mengde som er effektiv for å inhibere signifikant mikrobiell vekst i preparatet. I noen utførelsesformer omfatter preparatet et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel (som taksan eller et derivat derav), et bærerprotein (som albumin) i en mengde som er effektiv til å redusere en eller flere bivirkninger ved administrering av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i et menneske, og et antimikrobielt middel i en mengde som er effektiv til å inhibere signifikant mikrobiell vekst i preparatet. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et gelateringsmiddel som en hvilken som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) edetat, citrat, pentetat, trometamin, sorbat, askorbat, derivater derav og blandinger derav. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et ikke-gelaterende middel som en hvilken som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) sulfitter, benzo-syre, benzylalkohol, klorbutanol, paraben, derivater derav og blandinger derav. De spesifikke mengder av de antimikrobielle midler er beskrevet nærmere nedenfor.

Preparatene som beskrevet her kan være en stabil, vandig suspensjon av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel, slik som en stabil, vandig suspensjon av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i en konsentrasjon på en hvilken som helst av ca. 0,1 mg/ml til ca. 100 mg/ml, ca. 0,1 mg/ml til ca. 50 mg/ml, ca. 0,1 mg/ml til ca. 20 mg/ml, ca. 1 mg/ml til ca. 10 mg/ml, ca. 2 mg/ml til ca. 8 mg/ml, ca. 4 mg/ml til ca. 6 mg/ml, og ca. 5 mg/ml. I noen utførelsesformer er konsentrasjonen av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel minst ca. en hvilken som helst av 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml og 50 mg/ml.

I noen utførelsesformer er preparatet et tørt (som lyofilisert) preparat som kan rekonstitueres, resuspenderes, eller rehydratiseres for å danne generelt en stabil, vandig suspensjon av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel. I noen utførelsesformer er preparatet et flytende (som vandig) preparat oppnådd ved rekonstituering eller resuspensjon av et tørt preparat. I noen utførelsesformer er preparatet et intermediat (som vandig) preparat som kan tørkes (som lyofilisert).

I noen utførelsesformer er preparatet egnet for parenteral (som intravenøs) administrering. I noen utførelsesformer er preparatet egnet for multidoseadministrering. I noen utførelsesformer er preparatet sterilfiltrerbart. I noen utførelsesformer forårsaker preparatet ingen signifikante bivirkninger hos et individ (som et menneske) ved administrering til individet. I noen utførelsesformer er preparatene som beskrevet her i

det vesentlige frie (som fri) for surfaktanter. I noen utførelsesformer er preparatene som beskrevet her i det vesentlige frie (som fri) for Cremophor. Det antimikrobielle middel inneholdende preparatene som beskrevet her kan videre omfatte et sukker eller andre lyofiliserings- eller rekonstitueringshjelpemidler.

5 I noen utførelsesformer er mengden antimikrobielt middel i preparatet under nivået som induserer en toksikologisk effekt (det vil si over et klinisk akseptabelt nivå for toksisitet) eller er ved et nivå der en potensiell bivirkning kan kontrolleres eller tolereres når preparatet administreres til individet. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel til stede i en mengde som ikke ugunstig påvirker stabiliteten eller egenskapene for
10 bærerproteinet i preparatet.

I et annet aspekt tilveiebringes det preparater (som lyofiliserte preparater eller intermediatflytende preparater som kan lyofiliseres) omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, et bærerprotein (som albumin) og et sukker. I noen utførelsesformer omfatter preparatet (1) partikler (som nanopartikler) omfattende (i forskjellige
15 utførelsesformer bestående av eller bestående i det vesentlige av) lite vannoppløselig farmasøytisk middel (som taksan eller derivater derav) og et albumin; og (2) et sukker, der vektforholdet albumin:lite vannoppløselig farmasøytisk middel i preparatet er ca. 0,01:1 til ca. 100:1. I noen utførelsesformer omfatter preparatet (1) partikler (som nanopartikler) omfattende (i forskjellige utførelsesformer bestående av eller i det
20 vesentlige bestående av) lite vannoppløselig farmasøytisk middel (som taksan eller derivater derav) og et albumin; og (2) et sukker, der vektforholdet albumin:lite vannoppløselig farmasøytisk middel i preparatet er ca. 18:1 eller mindre (inkludert for eksempel en hvilken som helt av ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, og ca. 9:1). I noen utførelsesformer er det
25 lite vannoppløselige, farmasøytiske middel belagt med albumin. I noen utførelsesformer er preparatet et tørt (som lyofilisert) preparat der det lyofiliserte preparat kan rekonstitueres (eller resuspenderes eller rehydratiseres) for å gi generelt en stabil vandig suspensjon av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel, og der tiden for rekonstituering av preparatet i en vandig oppløsning er mindre enn den for preparatet
30 uten sukker. I noen utførelsesformer er konsentrasjonen av sukker i preparatet eller en rekonstituert suspensjon som oppnås fra preparatet større enn ca. 50 mg/ml. I noen utførelsesformer omfatter preparatet videre et antimikrobielt middel som antimikrobielle midler som beskrevet her. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel docetaksel eller et derivat derav.

35 I noen utførelsesformer tilveiebringer oppfinnelsen et preparat omfattende paklitaksel, et albumin, og et sukker, der vektforholdet albumin:paklitaksel er ca. 9:1 eller mindre, og der sukkeret i preparatet eller en rekonstituert suspensjon resulterende fra preparatet er større enn ca. 50 mg/ml. I noen utførelsesformer omfatter preparatet (1) partikler (som nanopartikler) omfattende (i forskjellige utførelsesformer bestående av

eller i det vesentlige bestående av) paklitaksel og albumin; og (2) et sukker, der vektforholdet albumin:paklitaksel i preparatet er ca. 18:1 eller mindre (inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, og ca. 9:1), og der sukkeret i preparatet eller en rekonstituert suspensjon resulterende fra preparatet, er større enn ca. 50 mg/ml.

I noen utførelsesformer foreligger sukkeret i en mengde som er effektiv for å øke stabiliteten for det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i preparatet sammenliknet med et preparat uten sukkeret. I noen utførelsesformer foreligger sukkeret i en mengde som er effektiv til å forbedre filtrerbarheten for preparatet sammenliknet med et preparat uten sukker. I noen utførelsesformer foreligger sukkeret i en mengde som er effektiv til å redusere skumming under rekonstituering av det lyofiliserte preparat sammenliknet med et preparat uten sukkeret.

Det tilveiebringes videre enhetsdoseformer av preparater som beskrevet her, produksjonsgjenstander omfattende oppfinnelsens preparater eller enhetsdoseformer i egnet emballasje (som vialer eller beholdere (inkludert forseglede vialer eller beholdere og sterilforseglete vialer eller beholdere)), og sett omfattende preparatene. Oppfinnelsen tilveiebringer også metoder for fremstilling og bruk av disse preparater som beskrevet her.

Det skal være klart at en, noen av, eller alle egenskapene for de forskjellige utførelsesformer som beskrevet her kan kombineres for å danne andre utførelsesformer av oppfinnelsen.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer i et aspekt preparater, inkludert farmasøytiske preparater, omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, et bærerprotein og et antimikrobielt middel. Bærerproteinet i preparatet gjør generelt det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel lettere suspenderbart i et vandig medium og/eller understøtter opprettholdelse av suspensjonen sammenliknet med preparater som ikke omfatter bæreproteinet. Bærerproteinet er generelt, men ikke nødvendigvis til stede i en mengde som er tilstrekkelig til å stabilisere det lite vannoppløselige, farma-søytiske middel i en vandig suspensjon og/eller i en mengde som er effektiv til å redusere en eller flere bivirkninger av administrering av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel til et individ (som et menneske). Det antimikrobielle middel er generelt til stede i en mengde som er effektiv til å inhibere (som forsinke, redusere, sinke og/eller forhindre) signifikant mikrobiell vekst i preparatet. Fortrinnsvis er mengden antimikrobielt middel i preparatet under det nivå som induserer en toksikologisk effekt eller ved et nivå der en potensiell bivirkning kan kontrolleres eller tolereres.

I et annet aspekt tilveiebringes det preparater (som lyofiliserte preparater eller et intermediatflytende preparat som kan lyofiliseres) omfattende et lite vannoppløselig,

farmasøytisk middel, et bærerprotein (som albumin), og et sukker.

Generell referanse til "preparatet" eller "preparater" inkluderer og er anvendelig på preparatene ifølge oppfinnelsen. Oppfinnelsen tilveiebringer også farma-søytiske preparater omfattende de her beskrevne komponenter.

5 Referanse til paklitaksel gjelder til paklitaksel eller derivater derav og i henhold til dette tar oppfinnelsen sikte på å inkludere begge disse utførelsesformer. Referanse til "paklitaksel" er for å forenkle beskrivelsen og er eksemplarisk. Derivater eller analoger av paklitaksel inkluderer, men er ikke begrenset til, forbindelser som strukturelt er like paklitaksel og er i samme generelle kjemiske klasse som paklitaksel, for eksempel
10 docetakseller. I noen utførelsesformer bibeholder derivatet eller analogen av paklitaksel tilsvarende biologiske, farmakologiske, kjemiske og/eller fysikalske egenskaper (inkludert for eksempel funksjonalitet) av paklitaksel. Eksempler på paklitakselderivater eller analoger inkluderer docetaksel og ortataksel. Det samme prinsipp for beskrivelse gjelder også andre midler tilveiebrakt her som inkluderer for eksempel antimikrobielle midler og
15 lite vannoppløselige, farmasøytiske midler (som taksan (inkludert docetaksel, ortataksel eller andre taksaner), geldanamycin, 17-allyl-aminogeldanamycin, tiocolcicin og dens dimerer, rapamycin, syklosporin, eptonil, radicol og kombretastatin).

Det skal være klart at aspektet og utførelsesformer av oppfinnelsen som beskrevet her inkluderer "bestående av" og/eller "i det vesentlige bestående av" aspekter
20 og utførelsesformer.

Antimikrobielle midler

Uttrykket "antimikrobielt middel" som benyttet her henviser til et middel som er i stand til å inhibere (som å forsinke, redusere, sinke og/eller forhindre) veksten av en eller
25 flere mikroorganismer. Signifikant mikrobiell vekst kan måles eller indikeres på et antall måter kjent i teknikken, som en eller flere av de følgende: (1) mikrobiell vekst i et preparat som er tilstrekkelig til å forårsake en eller flere ugunstige effekter hos et individ når preparatet administreres til individet; (2) mer enn ca. 10-gangers økning i mikrobiell vekst over et visst tidsrom (for eksempel over en 24 timers periode) etter ekstrinsisk
30 kontaminering (som eksponering til $10\text{-}10^3$ kolonidannende enheter ved en temperatur i området 20-25 °C). Andre indisier på signifikant mikrobiell vekst er beskrevet her.

Det antimikrobielle middel som beskrevet her kan være effektivt mot vekst av en eller flere bakterier (inkludert både gram positive og gram negative bakterier), fungi, eller mugg. For eksempel er i enkelte utførelsesformer det antimikrobielle middel effektivt mot
35 vekst av en hvilken som helst en eller flere gram positive cocci (som *Staphylococcus aureus* og *Staphylococcus epidermidis*), fermentative gram-negative staver (som *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia Coli*, *Proteus species* og *Enterobacter gergoviae*), ikke-fermentative gram negative staver (som *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*,

Flavobacterium og *Acinetobacter species*), og sporedannende bakterier (som *Bacillus subtilis*). I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel effektivt mot veksten av en hvilken som helst en eller flere av gjær (som *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*) og mugg (som *Aspergillus niger* og *Penicillium notatum*).

5 Andre bakterier hvis vekst kan inhiberes inkluderer for eksempel *B. cereus*, *B. cohaerens*, *B. megatherium*, *B. plicatus*, *B. ubicutarius*, *Corynebacterium nicotino-*
vorans, *Enterobacter aerogenes*, *Lactobacillus arabinosus*, *L. asej*, *Ps. Effuse* og *Ps.*
Ovalis. Andre fungi hvis vekst kan inhiberes inkluderer for eksempel *Candida krusei*, *C.*
pseudotropicalis, *Hansenula anomala*, *Pichia membranaefaciens*, *S. anamensis*, *S.*
10 *cerevisiae*, *S. ellipsoideus*, *S. spec*, *Torula lipolyticam*, *Willia anomala*, og *Z. nussbaumii*.
Annen mugg hvis vekst kan inhiberes inkluderer for eksempel *Trichoderma lignorum*,
Fusarium spec, *Gliocladium roseum*, *Mucor spec* og *Penicillium glausum*.

Effektiviteten for de antimikrobielle midler mot forskjellige mikroorganismer kan måles på i og for seg kjent måte, som for eksempel ved de USP/EP preserverings-
15 effektivitetstester eller modifikasjoner derav, se Sutton and Porter, *PDA J. Pharm. Sci.*
Tech., 2002; 56:6, 300-311, se også US pat. publ. nr. 2004/0009168. For eksempel kan
vekstinhiberingsevnen for de antimikrobielle midler i sluttpreparatet evalueres ved bruk
av membranfiltreringsteknikker og buljongkulturer. Rundt 50-200 koloni-dannende
enheter (CFU) per ml fire standardorganismer anbefalt av United States Pharmacopecia
20 (USP) for preservative effektivitetstester kan inokuleres i hver formulering. Disse fire
organismer er identifisert som: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli*
(ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) og *Candida albicans* (ATCC 10231).
I tillegg til disse organismer kan *S. epidermidis* (ATCC 12228) og *S. aureus*
(koagulasenegativ, ATCC 27734) også testes. Etter inokulering av testorganismene kan
25 testformuleringene inkuberes ved 30-35 °C. Telling for testorganismene på valgte
tidspunkter (som umiddelbart etter inokuleringen og etter 24 timers inkubering ved 30-35
°C) kan bestemmes.

I noen utførelsesformer foreligger det antimikrobielle middel i en mengde som er
effektiv for å inhibere signifikant mikrobiell vekst i minst en hvilken som helst av 4, 8, 12,
30 18, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 eller 120 timer.

Det antimikrobielle middel anses som effektivt for eksempel hvis midlet er i stand
til å retardere veksten av mikroorganismer i preparatet til ikke mer enn ca.
1 log økning (en faktor 10) i løpet av ca. 24 timer etter ekstrinsisk kontaminering. I noen
utførelsesformer er det antimikrobielle middel effektivt hvis det forårsaker minst en ca.
35 1,0 log reduksjon fra den opprinnelige telling ved ca. 7 dager, ca. en
3,0 log reduksjon ved ca. 14 dager og/eller ingen økning ved ca. dag 28 i bakterie-
prøvene. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel effektivt hvis det
forårsaker minst ca. en 2,0 log reduksjon fra initialtellingen ved ca. 6 timer, ca. en 3,0 log
reduksjon ved ca. 24 timer og/eller ingen gjenvinning ved ca. dag 28 i bakterieprøvene. I

noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel effektivt hvis det forårsaker en ca. 2,0 log reduksjon fra initialtellingen ved ca. dag 7 og/eller ingen økning ved ca. dag 28 i gjær- og muggprøver. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel effektivt hvis det forårsaker minst ca. en 1,0 log reduksjon fra den initiale telling ved ca. 24 timer, ca. 5 en 3,0 log reduksjon ved ca. dag 7 og ingen økning ved ca. dag 28 i bakterieprøvene. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel effektivt hvis det forårsaker ca. en 1,0 log reduksjon fra initialtellingen ved ca. dag 14 og ingen økning ved ca. dag 28 i gjær- og mugg-prøvene.

I noen utførelsesformer er mengden av det antimikrobielle middel i preparatet 10 under det nivå som induserer en toksikologisk effekt (det vil si over et klinisk akseptabelt toksisitetsnivå) eller et nivå der en potensiell bivirkning kan kontrolleres eller tolereres når preparatet administreres til et individ. Metoder for bestemmelse av toksisitet eller bivirkninger for midler som administreres til et individ er generelt kjent i teknikken og avhenger av det spesielle, antimikrobielle middel i preparatet. For eksempel kan mange 15 kalsiumgelaterende antimikrobielle midler (som EDTA) forårsake kardialproblemer (som kardialarrytmi) ved administrering til et individ i høye nivåer. Indikasjoner på kardialarrytmi kan således overvåkes for å evaluere toksisitetseffekten av det kalsiumgelaterende middel. Andre indikasjoner som anemi (for ionegeleatorer), vekttap og mortalitet, kan også evalueres på dyremodeller for å bestemme den optimale mengde av 20 det antimikrobielle middel.

I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel til stede i en mengde som ikke ugunstig påvirker stabiliteten eller egenskapene for bærerproteinet i preparatet. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel (som EDTA og ikke-gelaterende, antimikrobielle midler som er antioksidanter) til stede i en mengde som er effektiv for å 25 inhibere oksidasjonen i preparatet. Den spesifikke mengde av de antimikrobielle midler i preparatet vil variere av det spesielle, antimikrobielle middel eller midlene i preparatet og er beskrevet nedenfor i større detalj.

Gelateringsmidler

I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et gelateringsmiddel. 30 Gelateringsmidler virker som antimikrobielle midler primært ved fjerning av vesentlige metallioner (som kalsium, sink, magnesium, etc) og gjør disse utilgjengelige for vesentlige, metabolske prosesser. Gelateringsmidlene er enten spesifikke overfor et spesielt metallion (som kalsium, sink, magnesium, etc) eller viser et bredt spektrum 35 metallionespesifisitet. I noen utførelsesformer er gelateringsmidlet et polydentat. I noen utførelsesformer omfatter gelateringsmidlet en eller flere karboksyl-syregrupper. I noen utførelsesformer er gelateringsmidlet ikke deferoksammin. Egnede gelateringsmidler inkluderer, men er ikke begrenset til, edetat, citrat, pentetat, trometamin, sorbat, askorbat, derivater derav og blandinger derav.

Et antimikrobielt middel som det her tas sikte på er et edetat, det vil si etylen-
diamintetraeddiksyre (EDTA) og derivater derav. Egnede derivater for bruk ifølge
oppfinnelsen inkluderer dinatrium-, trinatrium-, tetranatrium- og dinatriumkalsium-
edetat. Arten av edetatet er ikke kritisk, forutsatt at det oppfyller funksjonen for
5 inhibering av signifikant vekst av mikroorganismer i en utstrakt tid (som minst ca. 24
timer). I noen utførelsesformer er edetatet til stede i preparatene i en konsentrasjon ca.
0,001 mg/ml til ca. 1 mg/ml, inkludert for eksempel en hvilken som helst av 0,01 mg/ml
til ca. 1 mg/ml, ca. 0,01 mg/ml til ca. 0,5 mg/ml, ca. 0,01 mg/ml til ca. 0,3 mg/ml, ca.
0,02 mg/ml til ca. 0,2 mg/ml, ca. 0,03 mg/ml til ca. 0,1 mg/ml, og ca. 0,05 mg/ml. I
10 noen utførelsesformer er konsentrasjonen av edetat mindre enn ca. 1 mg/ml, for
eksempel mindre enn ca. en hvilken som helst av 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 eller 0,001 mg/ml. I noen utførelsesformer er vektforholdet
edetat:lite vannoppløselig farmasøytisk middel i preparatet ca. 0,002:1 til ca. 0,2:1,
15 inkludert for eksempel 0,002:1 til ca. 0,1:1, ca. 0,002:1 til ca. 0,06:1, ca. 0,004:1 til ca.
0,04:1, ca. 0,006:1 til ca. 0,02:1, og ca. 0,01:1. I noen utførelsesformer er vektforholdet
edetat:lite vann-oppløselig farmasøytisk middel i preparatet mindre enn ca. en hvilken
som helst av 0,2:1, 1,5:1, 0,1:1, 0,05:1, 0,01:1 og 0,005:1.

Et annet antimikrobielt middel det her tas sikte på er et citrat som natriumcitrat
20 og sitronsyre. Egnede konsentrasjoner av citrat inkluderer for eksempel ca. 0,1 mg/ml til
ca. 200 mg/ml, ca. 0,2 mg/ml til ca. 100 mg/ml, ca. 0,3 mg/ml til ca. 50 mg/ml, ca. 0,5
mg/ml til ca. 10 mg/ml, og ca. 1 mg/ml til ca. 5 mg/ml. I noen utførelsesformer er
konsentrasjonen av citrat mindre enn ca. 200 mg/ml, som mindre enn ca. en hvilken som
helst av 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 eller
25 0,2 mg/ml. I noen utførelsesformer er vektforholdet citrat:lite vannoppløselig
farmasøytisk middel ca. 0,02:1 til ca. 40:1, inkludert for eksempel ca. 0,04:1 til ca. 20:1,
ca. 0,06:1 til ca. 10:1, ca. 0,1:1 til ca. 2:1, ca. 0,2:1 til ca. 1 mg/ml. I noen
utførelsesformer er vekt-forholdet citrat:lite vannoppløselig farmasøytisk middel mindre
enn ca. en hvilken som helst av 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0,5:1 og 0,1:1.
30 I andre utførelsesformer er det antimikrobielle middel ikke citrat (det vil si er forskjellig
fra citrat).

Det antimikrobielle middel kan også være et pentetat (inkludert kalsium-
trinatriumpentetat). I noen utførelsesformer er mengden pentetat mindre enn ca.
3 mg/ml (inkludert for eksempel mindre enn ca. en hvilken som helst av 2, 1,5, 1, 0,5,
35 0,3, 0,1, 0,09, 0,08, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 og 0,05 mg/ml). For eksempel kan
pentetatet være til stede i området av en hvilken som helst av ca. 0,005 til ca. 3 mg/ml,
ca. 0,005 til ca. 0,1 mg/ml, eller ca. 0,005 til ca. 0,05 mg/ml. I noen utførelsesformer er
vektforholdet pentetat:lite vannoppløselig farmasøytisk middel ca. 0,001:1 til ca. 0,6:1,
inkludert for eksempel ca. 0,001:1 til ca. 0,2:1, og ca. 0,01:1 til ca. 0,1:1. I noen

utførelsesformer er vektforholdet pentetat:lite vann-oppløselig farmasøytisk middel mindre enn ca. en hvilken som helst av 0,6:1, 0,3:1, 0,1:1, 0,05:1 og 0,01:1.

Et annet antimikrobielt middel det her tas sikte på er trometamin. Trometamin slik det anvendes her henviser til 2-amino-2-hydroksymetyl-1,3-propandiol, også kjent som TRIS. I noen utførelsesformer er trometamin til stede i preparater i mengder på ikke mer enn ca. 2,5 mg/ml (inkludert for eksempel mindre enn ca. en hvilken som helst av 2,5, 2, 1,5 eller 1 mg/ml). For eksempel er trometamin til stede i området av en hvilken som helst av ca. 1,5 til ca. 2,5 mg/ml, som ca. 2 mg/ml. En annen eksempelvis mengde på trometamin er ca. 2,4 mg/ml. I noen utførelsesformer er vektforholdet trometamin:lite vannoppløselig farmasøytisk middel ca. 0,1:1 til ca. 0,5:1 inkludert for eksempel ca. 0,2:1 til ca. 0,5:1 og ca. 0,2:1 til ca. 0,4:1. I noen utførelser er vektforholdet trometamin:lite vannoppløselig farmasøytisk middel i preparatet mindre enn ca. en hvilken som helst av 0,5:1, 0,4:1, 0,3:1, 0,2:1 og 0,1:1.

I noen utførelser er det gelaterende antimikrobielle middel et sorbat (som kaliumsorbat). I noen utførelsesformer er sorbatet til stede i preparatene i mengder på ikke mer enn ca. 2,5 mg/ml (inkludert for eksempel mindre enn ca. en hvilken som helst av 2,5, 2, 1,5 eller 1 mg/ml). For eksempel kan sorbatet være til stede i en mengde på ca. 0,5 mg/ml. I noen utførelsesformer er vektforholdet sorbat:lite vannoppløselig farmasøytisk middel i preparatet mindre enn ca. en hvilken som helst av 0,5:1, 0,4:1, 0,2:1 eller 0,1:1.

I noen utførelsesformer er det gelaterende, antimikrobielle middel et askorbat (som natriumaskorbat). I noen utførelsesformer er askorbatet til stede i preparatet i mengder på ikke mer enn ca. 5 mg/ml (inkludert for eksempel mindre enn ca. en hvilken som helst av 2,5, 2, 1,5 eller 1 mg/ml). For eksempel kan askorbatet være til stede i en mengde på 1 mg/ml. I noen utførelsesformer er vektforholdet sorbat:lite vannoppløselig farmasøytisk middel i preparatet mindre enn ca. en hvilken som helst av 1:1, 0,5:1, 0,4:1, 0,2:1 eller 0,1:1.

Andre egnede metallgelaterende, antimikrobielle midler og deres eksempelvis mengder inkluderer, men er ikke begrenset til natriumformaldehydsulfoksylat (0,1 mg/ml) og monotioglycerol (5 mg/ml).

Ikke-gelateringsmidler

I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel ikke et gelaterende middel (det vil si er et ikke-gelaterende antimikrobielt middel) som inkluderer, men ikke er begrenset til sulfitter, benzosyre, benzylalkohol, klorbutanol og derivater derav. Disse ikke-gelaterende, antimikrobielle midler virker via et antall mekanismer. I noen utførelsesformer virker det ikke-gelaterende, antimikrobielle middel som en pro-oksidant. I noen utførelsesformer virker det ikke-gelaterende, antimikrobielle middel som en antioksidant.

Et antimikrobielt middel det her tas sikte på er et sulfitt. Uttrykket "sulfitter" henviser til alle farmasøytisk akseptable derivater av svovelsyrling (ortosvovelsyrling) og metasvovelsyrling. Egnede sulfitter inkluderer, men er ikke begrenset til natriumsulfitt og -bisulfitt, kaliumsulfitt og -bisulfitt, natriummetabisulfitt, kalium-metabisulfitt, eller

5 kombinasjoner derav. I noen utførelsesformer er sulfittet til stede fra ca. 0,075 til ca. 6,6 mg/ml, inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 0,075 til ca. 1 mg/ml og ca. 0,25 mg/ml. I noen utførelsesformer er sulfittet til stede i en mengde som er mindre enn ca. en hvilken som helst av 5 mg/ml, 3 mg/ml og 1 mg/ml. I noen utførelsesformer er vektforholdet sulfittet:lite vannoppløselig farmasøytisk middel ca. 0,01:1 til ca. 1,5:1,

10 inkludert for eksempel 0,02:1 til ca. 1:1, og ca. 0,05:1 til ca. 0,5:1. I noen utførelsesformer er vektforholdet sulfittet:lite vannoppløselig farmasøytisk middel mindre enn ca. et hvilket som helst av 1,5:1, 1:1, 0,5:1 og 0,05:1.

I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel en benzosyre, benzylalkohol eller derivater derav. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel valgt

15 fra gruppen bestående av benzylalkohol, benzetoniumklorid, natriumbenzoat, kaliumbenzoat, benzylbenzoat, eller forskjellige kombinasjoner derav. I noen utførelsesformer er mengden benzylalkohol i området ca. 0,175 til ca. 9 mg/ml, inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 0,7 til ca. 4,5 mg/ml, ca. 1,5 mg/ml og ca. 1 mg/ml. I noen utførelsesformer er mengden benzylalkohol ca. 0,7 til ca. 9 mg/ml,

20 eventuelt inkludert en mengde EDTA på ca. 0,05 mg/ml. I noen utførelsesformer omfatter preparatet en benzosyre eller et derivat derav i området ca. 2 mg/ml til ca. 50 mg/ml, inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 1 mg/ml til ca. 20 mg/ml, ca. 2 mg/ml til ca. 10 mg/ml og ca. 5 mg/ml. I noen utførelser omfatter preparatet et benzylbenzoat eller natriumbenzoat i området 0,1 mg/ml til ca. 460 mg/ml, inkludert for eksempel 0,5

25 mg/ml til ca. 200 mg/ml, ca. 1 mg/ml til ca. 100 mg/ml, ca. 1 mg/ml til ca. 50 mg/ml og 1 mg/ml. I noen utførelser omfatter preparatet en mengde benzetoniumklorid på ca. 0,1 mg/ml til ca. 1 mg/ml. I noen utførelsesformer er vektforholdet benzosyre eller benzylalkohol og det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i preparatet ca. 0,02:1 til ca. 150:1, inkludert for eksempel ca. 0,1:1 til ca. 40:1, ca. 0,2:1 til ca. 20:1, og ca. 0,2:1

30 til ca. 10:1. I noen utførelsesformer er vektforholdet benzosyre eller benzylalkohol:lite vannoppløselig middel i preparatet mindre enn ca. en hvilken som helst av 150:1, 100:1, 50:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0,5:1 og 0,1:1.

I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et klorbutanol eller derivater derav (som klorbutanolhemihydrat). Egnede mengder klorbutanol inkluderer for

35 eksempel ca. 2,5 mg/ml til ca. 50 mg/ml, ca. 5 mg/ml til ca. 20 mg/ml. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel et fenol eller et derivat derav. Egnede mengder fenol (eller et derivat derav) inkluderer for eksempel ca. 0,7 mg/ml til ca. 25 mg/ml, ca. 1 mg/ml til ca. 20 mg/ml. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel en kresol (som m-kresol) eller et derivat derav. Egnede mengder kresol (eller et

derivat derav) inkluderer for eksempel en hvilken som helst av ca. 1,5 mg/ml til ca. 31 mg/ml og ca. 5 mg/ml til ca. 15 mg/ml.

I noen utførelsesformer er det ikke-gelaterende middel parabene som inkluderer, men ikke er begrenset til, metyl-, butyl- og propylparaben. En egnet mengde paraben (som metylparaben) inkluderer for eksempel en hvilken som helst av ca. 0,05 mg/ml til ca. 5 mg/ml, ca. 0,08 mg/ml til ca. 3 mg/ml, ca. 0,1 mg/ml til ca. 2 mg/ml, ca. 0,2 mg/ml til ca. 1,5 mg/ml og ca. 1 mg/ml.

Andre egnede, antimikrobielle midler inkluderer, men er ikke begrenset til, nitrater og nitritter (som fenylkvikksølvnitrat), estere av p-hydroksybenzosyre, propionsyre og propionater, natriumdiacetater, sorbinsyre og sorbater, svoveldioksid, dietylpyrokarbonat (DEPC), natriumhypokloritt, natriumjodid, timerosaler og liknende.

I noen utførelsesformer omfatter preparatene som beskrives her minst to (inkludert for eksempel minst en hvilken som helst av 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10) forskjellige antimikrobielle midler (som minst to av de antimikrobielle midler som er beskrevet her). Disse antimikrobielle midler kan være av samme type (forskjellig sulfitt), eller av forskjellig type (for eksempel et sulfitt og en benzylalkohol). For eksempel er kombinasjoner av metylparaben og propylparaben (1-2 mg/ml) funnet å være spesielt gode mot fungus. Når flere mikrobielle midler er til stede i preparatet avhenger den effektive mengde av hvert antimikrobielle middel av de kombinerte effekter av de antimikrobielle midler. Hvis for eksempel det antimikrobielle middel virker synergistisk kan den effektive mengde av hvert antimikrobielle middel være meget mindre enn det som kreves når det antimikrobielle middel er til stede alene i et preparat. I noen utførelsesformer omfatter preparatet både citrat og EDTA. Citrat og EDTA er funnet å være spesielt gode mot *E. coli*. I noen utførelsesformer omfatter preparatet 200 mM citrat og EDTA. I noen utførelsesformer omfatter preparatet 200 mM citrat og en hvilken som helst av 0,001 %, 0,01 %, 0,1 % og 0,2 % vekt/volum EDTA.

Lite vannoppløselig, farmasøytisk middel

Preparatene som beskrives her omfatter lite vannoppløselige, farmasøytiske midler. For eksempel kan oppløseligheten i vann for lite vannoppløselig middel ved ca. 20-25 °C være mindre enn ca. 10 mg/ml, inkludert for eksempel mindre enn ca. en hvilken som helst av 5, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02 eller 0,01 mg/ml. Lite vannoppløselige, farmasøytiske midler som beskrives her kan for eksempel være anticancer- og antineoplastiske midler, antimikrotubule midler, immunosuppressive midler, anestetika, hormoner, midler for bruk ved kardiovaskulære forstyrrelser, antiarytmika, antibiotika, antifungaler, antihypertensiva, antiastmatika, antiinflamma-toriske midler, antiartrittiske midler, vasoaktive midler, analgetika/antipyretika, antidepressiva, antidiabetika, antifungale midler, antiinflammatorika, antiangstmidler, immunosuppressive

midler, antimigrenemidler, sedativer, antianginalmidler, anti-psykotiske midler, antimaniske midler, antiartrittiske midler, antipodagramidler, antikoagulanter, trombolytiske midler, antifibrinolytiske midler, hemoreologiske midler, antiplatemidler, antikvulsiva, antiparkinsonmidler, anti-histaminer/anti-pruritika, midler nyttige for kalsiumregulering, antivirale midler, antimikrobielle midler, antiinfektiva, bronkodilatorer, hormoner, hypoglykemiske midler, hypolipide-miske midler, antiulcer/antirefluksmidler, antikvalmemidler/anti-emetika, og oljeopp-løselige vitaminer (for eksempel vitaminer A, D, E, K og liknende).

I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel et antineoplastisk middel. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel et kjemoterapeutisk middel.

Egnede lite vannoppløselige, farmasøytiske midler inkluderer, men er ikke begrenset til taksaner (som paklitaksel, docetaksel, ortataksel og andre taksaner), epotiloner, kamptotekiner, colciciner, geldanamyciner, amiodaroner, tyroidhormoner, amfotericin, kortikosteroider, propofol, melatonin, syklosporin, rapamycin (sirolimus) og derivater, takrolimus, mykofenolsyrer, ifosfamid, vinorelbin, vankomycin, gemcita-bin, SU5416, tiotepa, bleomycin, diagnostiske radiokontrastmidler, og derivater derav. Andre lite vannoppløselige, farmasøytiske midler som er nyttige i oppfinnelsens preparater er beskrevet for eksempel i US 5 916 596, 6 096 331, 6 749 868 og 6 537 539. Ytterligere eksempler på lite vannoppløselige, farmasøytiske midler inkluderer de forbindelser som er lite vannoppløselige og som er oppsummert i "Therapeutic Category and Biological Activity Index" i The Merck Index (12. utgave, 1996).

I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel et hvilket som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) paklitaksel, docetaksel, ortataksel eller et annet taksan eller en taksananalog, 17-allylaminogeldanamycin (17-AAG), 18-derivatisert geldanamycin, kamptotecin, propofol, amiodaron, syklosporin, epotilon, radicicol, kombretastatin, rapamycin, amfotericin, liotyronin, epotilon, colcicin, tiocolcicin og dens dimerer, tyroidhormon, vasoaktiv intestinalpeptid, kortikosteroider, melatonin, takrolimus, mykofenolsyrer, epotiloner, radicicoler, kombretastatiner, og analog eller derivat derav. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel et hvilket som helst av (og i enkelte utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) paklitaksel, docetaksel, ortataksel eller andre taksaner, geldanamycin, 17-allylaminogeldanamycin, tiocolcicin og dens dimerer, rapamycin, syklosporin, epotilon, radicicol og kombretastatin. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel rapamycin. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel 17-AAG. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel en tiocolcicindimer (som IDN5404).

I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel et taksan eller derivat derav som inkluderer, men ikke er begrenset til paklitaksel,

docetaxel og IDN5109 (ortataksel), eller et derivat derav. I noen utførelsesformer omfatter preparatet et ikke-krystallinsk og/eller amorft taksan (som paklitaxel eller et derivat derav). I noen utførelsesformer fremstilles preparatet ved å benytte et vannfritt taksan (som et vannfritt docetaxel eller et derivat derav). Vannfri docetaxel er vist å gi en mer stabil formulering enn det som kan fremstilles med en hydratisert docetaxel som docetaxeltrihydrat eller -hemihydrat.

Bærerprotein

Preparatene som beskrevet her omfatter også bærerproteiner. Uttrykket "proteiner" henviser til polypeptider eller polymerer av aminosyrer med en hvilken som helst lengde (inkludert fullengde eller fragmenter), som kan være rette eller forgrenede, omfatte modifiserte aminosyrer, og/eller være avbrutt av ikke-aminosyrer. Uttrykket omfatter også en aminosyrepolymer som er modifisert naturlig eller ved intervensjon; for eksempel disulfidbindingsdannelse, glykosylering, lipidering, acetylering, fosfor-ylering, eller en hvilken som helst annen manipulering eller modifisering. Også inkludert innen dette uttrykk er for eksempel polypeptider inneholdende en eller flere analoger av en aminosyre (inkludert for eksempel unaturlige aminosyrer, etc), så vel som andre modifikasjoner som er velkjente i teknikken. Proteinene som beskrevet her kan være naturlig forekommende, det vil si oppnådd eller derivert fra en naturlig kilde (som blod), eller syntetisert (som kjemisk syntetisert eller syntetisert ved rekombinante DNA teknikker).

Eksempler på egnede bærerproteiner inkluderer proteiner som vanligvis finnes i blod eller plasma og som inkluderer, men ikke er begrenset til, albumin, immuno-globulin inkludert IgA, lipoproteiner, apolipoprotein B, α -syreglykoprotein, β -2-makro-globulin, tyroglobulin, transferrin, fibronektin, faktor VII, faktor VIII, faktor IX, faktor X, og liknende. I noen utførelsesformer er bærerproteinene et ikke-blodprotein som kasein, α -laktalbumin og β -laktoglobulin. Bærerproteinene kan være enten av naturlig opprinnelse eller fremstilles syntetisk. I noen utførelsesformer omfatter den farmasøytisk akseptable bærer albumin, som HSA. HSA er et høyoppløselig globulært protein med M_r 65K og består av 585 aminosyrer. HSA er det mest rikelige protein i plasmaet og står for 70-80 % av det kolloide, osmotiske trykk i human plasma. Amino-syresekvensen for HSA inneholder til sammen 17 disulfidbroer, en fri tiol (Cys 34) og et enkelt tryptofan (Trp 214). Den intravenøse anvendelse av HSA oppløsning har vært antydnet for prevensjonen og behandlingen av hypovolumisk sjokk (se for eksempel Tullis, *JAMA*, 237, 355-360, 460-463, (1977)) og Houser et al., *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150, 811-816 (1980)) og i forbindelse med utbyttingstransfusjon ved behandlingen av neonatal hyperbilirubinemi (se for eksempel Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980)). Andre albuminer er også tatt sikte på som bovinserumalbumin. Bruken av slike ikke-humane albuminer kan være hensikts-messig, for eksempel ved

anvendelsen av disse preparater i ikke-humane dyr som veterinærdyrene (inkludert kjæledyr og landbruksdyr).

Humanserumalbumin (HSA) har et antall hydrofobe bindings seter (til sammen åtte for fettsyrer, en endogen ligand av HSA) og binder et varierende sett medikamenter, særlig nøytrale og negativt ladede, hydrofobe forbindelser (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. utg., McGraw-Hill New York (1996)). To høyaffinitetsbindings seter har vært foreslått i subdomenene IIA og IIIA av HSA, som er sterkt forlengede hydrofobe lommer med ladede lysin- og argininrester nær overflaten som virker som et festepunkt for polare ligandtrekk (se for eksempel 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), og Carter et al., *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)). Paklitaksel og propofol er vært påvist å binde til HSA (se for eksempel 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), og Garrido et al., *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). I tillegg er docetaksel påvist å binde til humanplasmaproteiner (se for eksempel Urien et al., *Invest. New Drugs*, 14(2), 147-51 (1996)).

Bærerproteinet (som albumin) i preparatet tjener generelt som en bærer for det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel, det vil si at bærerproteinet i preparatet gjør det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel lettere suspenderbart i et vandig medium eller understøtter opprettholdelse av suspensjonen sammenliknet med preparater som ikke omfatter et bærerprotein. Dette kan unngå bruken av toksiske oppløsningsmidler for oppløseliggjøring av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel, noe som derved kan redusere en eller flere bivirkninger ved administrering av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel til et individ (som et menneske). I noen utførelsesformer er således preparatet som beskrevet her i det vesentlige fritt (som fri) for Cremophor som Cremophor EL® (BASF). I noen utførelsesformer er preparatet i det vesentlige fritt (som fri) for surfaktanter. En sammensetning er "i det vesentlige fritt for Cremophor" eller "i det vesentlige fritt for surfaktant" hvis mengden av Cremophor eller surfaktant i preparatet ikke er tilstrekkelig til å forårsake en eller flere bivirkninger i et individ når preparatet administreres til individet.

I noen utførelsesformer er bærerproteinet assosiert med det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel, det vil si at preparatet omfatter et bærerprotein-assosiert, lite vannoppløselig, farmasøytisk middel. "Assosiering" eller "assosiert" benyttes her rent generelt og henviser til bærerproteinet som påvirker en oppførsel og/eller en egenskap for det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i et vandig preparat. For eksempel anses bærerproteinet og det lite vannoppløselige, farmasøytiske

middel som "assosiert" hvis bærerproteinet gjør det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel lettere suspenderbart i et vandig medium sammenliknet med et preparat uten bærerproteinet. Som et annet eksempel er bærerproteinet og det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel assosiert hvis bærerproteinet stabiliserer det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i en vandig suspensjon. For eksempel kan bærerproteinet og det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel være til stede i en partikkel eller en nanopartikkel som er ytterligere beskrevet her.

Et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel er "stabilisert" i en vandig suspensjon hvis det forblir suspendert i et vandig medium (som uten synlig presipitering eller sedimentering) i et utstrakt tidsrom som for eksempel minst ca. en hvilken som helst av 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 eller 72 timer. Suspensjonen er generelt, men ikke nødvendigvis egnet for administrering til et individ (som et menneske). Stabilitet for suspensjonen blir generelt (men ikke nødvendigvis) evaluert ved en lagringstemperatur (som romtemperatur (som 20-25 °C)) eller under avkjølingsbetingelser (som 4 °C). For eksempel er en suspensjon stabil ved en lagringstemperatur hvis den ikke viser noen flokkulering eller partikkel-agglomerering som er synlig med det blotte øyet eller ved betraktning under det optiske mikroskop ved en forstørrelse på 1 000 ganger, ca. 15 minutter etter preparering av suspensjonen. Stabilitet kan også evalueres under akselererte testingsbetingelser som ved en temperatur som er over ca. 40 °C.

Bærerproteinet og det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i preparatet kan være assosiert på forskjellige måter. I noen utførelsesformer er for eksempel bærerproteinet i blanding med det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel. I noen utførelsesformer innkapsler eller fanger bærerproteinet det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel. I noen utførelsesformer er bærerproteinet bundet (for eksempel ikke-kovalent bundet) til det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel. I noen utførelsesformer kan preparatet vise ett eller flere av aspektene ovenfor.

I noen utførelsesformer omfatter preparatet partikler (som nanopartikler) omfattende (i forskjellige utførelsesformer i det vesentlige bestående av) et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og et bærerprotein. Når det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel foreligger i flytende form blir partiklene eller nanopartiklene også angitt som små dråper eller nanodråper. I noen utførelsesformer blir det lite vannoppløselige middel belagt med bærerproteinet. Partikler (som nanopartikler) av lite vannoppløselige farmasøytiske midler er beskrevet for eksempel i US 5 916 596; 6 506 405; 6 537 579; og også i US pat. publ. nr. 2005/0004002A1.

I noen utførelsesformer omfatter preparatet partikler (som nanopartikler) med en gjennomsnittlig eller midlere diameter på ikke mer enn ca. 1 000 nm, som ikke mer enn ca. en hvilket som helst av 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 og 100 nm. I noen utførelsesformer er den gjennomsnittlige eller midlere diameter for partiklene ikke større

enn ca. 200 nm. I noen utførelsesformer er den gjennom-snittlige eller midlere diameter for partiklene mellom ca. 20 og ca. 400 nm. I noen utførelsesformer er den gjennomsnittlige eller midlere diameter for partiklene mellom ca. 40 og ca. 200 nm. I noen utførelsesformer er partiklene sterilfiltrerbare.

5 Partiklene (som nanopartikler) som beskrevet her kan presenteres i en tørr formulering (som et lyofilisert preparat) eller suspenderes i et biokompatibelt medium. Egnede, biokompatible medier inkluderer, men er ikke begrenset til, vann, bufret vandig medium, saltoppløsning, bufret saltoppløsning, eventuelt bufrede oppløsninger av aminosyrer, eventuelt bufrede oppløsninger av proteiner, eventuelt bufrede oppløsninger av
10 av sukre, eventuelt bufrede oppløsninger av vitaminer, eventuelt bufrede oppløsninger av syntetiske polymerer, lipidholdige emulsjoner, og liknende.

Mengden bærerprotein i preparatet som beskrevet her vil variere avhengig av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel og andre komponenter i preparatet. I noen utførelsesformer omfatter preparatet et bærerprotein i en mengde som er tilstrekkelig til
15 å stabilisere det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i en vandig suspensjon, for eksempel i form av en stabil, kolloid suspensjon (som en stabil suspensjon av nanopartikler). I noen utførelsesformer er bærerproteinet i en mengde som reduserer sedimenteringsgraden for det lite vannoppløselige farmasøytiske middel i et vandig medium. For partikkelholdige preparater avhenger mengden av bærerproteinet også av
20 størrelsen og densiteten for partiklene av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel.

I noen utførelsesformer er bærerproteinet til stede i en mengde som er tilstrekkelig til å stabilisere det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i en vandig suspensjon ved en egnet konsentrasjon. For eksempel er konsentrasjonen av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i preparatet ca. 0,1 mg/ml til ca. 100 mg/ml,
25 inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 0,1 mg/ml til ca. 50 mg/ml, ca. 0,1 mg/ml til ca. 20 mg/ml, ca. 1 mg/ml til ca. 10 mg/ml, ca. 2 mg/ml til ca. 8 mg/ml, ca. 4 mg/ml til ca. 6 mg/ml, ca. 5 mg/ml. I noen utførelsesformer er konsentrasjonen av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel minst ca. en hvilken som helst av
30 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml og 50 mg/ml. I noen utførelsesformer er bærerproteinet til stede i en mengde som unngår bruken av surfaktanter (som Cremophor), slik at preparatet er fritt for eller i det vesentlige fritt for surfaktant (som Cremophor).

I noen utførelsesformer omfatter preparatet, i flytende form, fra ca. 0,1 % til ca.
35 50 % vekt/volum (for eksempel ca. 0,5 vekt/volum), ca. 5 % vekt/volum, ca. 10 % vekt/volum, ca. 15 % vekt/volum, ca. 20 % (vekt/volum), ca. 30 % vekt/volum, ca. 40 % vekt/volum, eller ca. 50 % vekt/volum av bærerprotein. I noen utførelsesformer omfatter preparatet i en flytende form ca. 0,5 % til ca. 5 % vekt/volum av bærerprotein.

I noen utførelsesformer er vektforholdet bærerprotein, for eksempel albumin:lite vannoppløselig farmasøytisk middel slik at en tilstrekkelig mengde lite vannoppløselig farmasøytisk middel binder til, eller transporteres av cellen. Mens vektforholdet bærerprotein:farmasøytisk middel vil måtte optimaliseres for forskjellige bærerprotein- og medikamentkombinasjoner er generelt vektforholdet bærerprotein som

5 albumin:farmasøytisk middel på vektbasis ca. 0,01:1 til ca. 100:1, ca. 0,02:1 til ca. 50:1, ca. 0,05:1 til ca. 20:1, ca. 0,1:1 til ca. 20:1, ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, eller ca. 9:1. I noen utførelsesformer er vektforholdet bærer-protein:farmasøytisk middel ca. en hvilken som

10 helst av 18:1 eller mindre, 15:1 eller mindre, 14:1 eller mindre, 13:1 eller mindre, 12:1 eller mindre, 11:1 eller mindre, 10:1 eller mindre, 9:1 eller mindre, 8:1 eller mindre, 7:1 eller mindre, 6:1 eller mindre, 5:1 eller mindre, 4:1 eller mindre og 3:1 eller mindre.

I noen utførelsesformer tillater bærerproteinet at preparatet administreres til et individ (som et menneske) uten signifikante bivirkninger. I noen utførelsesformer er

15 bærerproteinet (som albumin) til stede i en mengde som er effektiv til å redusere en eller flere bivirkninger ved administrering av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel til et menneske. Uttrykket " redusere en eller flere bivirkninger ved administrering av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel" henviser til reduksjon, lindring, eliminering eller unngåelse av en eller flere ønskede effekter forårsaket av det lite vannoppløselige,

20 farmasøytiske middel, så vel som bivirkninger forårsaket ved avleveringsvehikler (som oppløsningsmidler som gjør de lite vannoppløselige, farmasøytiske midler egnet for injeksjon) som benyttes for å avlevere det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel. Slike bivirkninger inkluderer for eksempel myelosuppresjon, neurotoksisitet, hypersensitivitet, inflammasjon, venøs irritasjon, flebitt, smerte, hudirritasjon, perifer

25 neuropati, neutropenisk feber, anafylaktisk reaksjon, venøs trombose, ekstravasering og kombinasjoner derav. Disse bivirkninger er imidlertid kun eksempler og andre bivirkninger, eller kombinasjoner av slike, forbundet med forskjellige farmasøytiske midler, kan reduseres.

I noen utførelsesformer omfatter preparatet partikler (som nanopartikler) omfattende (i forskjellige utførelsesformer bestående av, eller i det vesentlige bestående av)

30 et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og et albumin der vektforholdet albumin:lite vannoppløselig, farmasøytisk middel er ca. 0,01:1 til ca. 100:1, ca. 0,02:1 til ca. 50:1, ca. 0,05:1 til ca. 20:1, ca. 0,1:1 til ca. 20:1, ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, eller ca. 9:1. I noen

35 utførelsesformer er vektforholdet bærerprotein:farmasøytisk middel ca. en hvilken som helst av 18:1 eller mindre, 15:1 eller mindre, 14:1 eller mindre, 13:1 eller mindre, 12:1 eller mindre, 11:1 eller mindre, 10:1 eller mindre, 9:1 eller mindre, 8:1 eller mindre, 7:1 eller mindre, 6:1 eller mindre, 5:1 eller mindre, 4:1 eller mindre og 3:1 eller mindre. I

noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige middel et taksan eller et derivat derav som paklitaksel, docetaksel, ortataksel, eller derivater derav.

I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel belagt med albumin. I noen utførelsesformer er partiklene (som nanopartikler) omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og albumin suspendert i et vandig medium (som et vandig medium inneholdende albuminet). For eksempel kan preparatet være en kolloid suspensjon av de lite vannoppløselige, farmasøytiske middelpartikler (som nanopartikler). I noen utførelsesformer er preparatet et tørt (som lyofilisert) preparat som kan rekonstitueres eller suspenderes til en stabil suspensjon av partikler som beskrevet her. Konsentrasjonen av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i det flytende preparat eller det rekonstituerte preparat kan være fortynnet (0,1 mg/ml) eller konsentrert (100 mg/ml), inkludert for eksempel ca. 0,1 til ca. 50 mg/ml, ca. 0,1 til ca. 20 mg/ml, ca. 1 mg/ml til ca. 10 mg/ml, ca. 2 mg/ml til ca. 8 mg/ml, ca. 4 mg/ml til ca. 6 mg/ml, ca. 5 mg/ml. I noen utførelsesformer er konsentrasjonen av lite vannoppløselig, farmasøytisk middel ca. en hvilken som helst av 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 eller 50 mg/ml. I noen utførelsesformer er det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel et taksan eller et derivat derav, som paklitaksel, docetaksel, ortataksel eller derivater derav.

I noen utførelsesformer omfatter preparatet partikler (som nanopartikler) omfattende paklitaksel, som partikler med en gjennomsnittlig eller midlere diameter på ca. 20 til ca. 400 nm, inkludert for eksempel ca. 40 til ca. 200 nm. I noen utførelsesformer omfatter preparatet partikler (som nanopartikler) (i forskjellige utførelsesformer bestående i det vesentlige av) paklitaksel og albumin. I noen utførelsesformer er paklitaksel belagt med albumin. I noen utførelsesformer er vektforholdet albumin:paklitaksel et hvilket som helst av ca. 0,01:1 til ca. 100:1, ca. 0,02:1 til ca. 50:1, ca. 0,05:1 til ca. 20:1, ca. 0,1:1 til ca. 20:1, ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, og ca. 9:1. I noen utførelsesformer er albumin:paklitakselvektforholdet mindre enn en hvilket som helst av 18:1 eller mindre, 15:1 eller mindre, 14:1 eller mindre, 13:1 eller mindre, 12:1 eller mindre, 11:1 eller mindre, 10:1 eller mindre, 9:1 eller mindre, 8:1 eller mindre, 7:1 eller mindre, 6:1 eller mindre, 5:1 eller mindre, 4:1 eller mindre og 3:1 eller mindre.

I noen utførelsesformer er partiklene (som nanopartikler) omfattende paklitaksel og albumin suspendert i et vandig medium (som et vandig medium inneholdende albuminet). For eksempel kan preparatet være en kolloid suspensjon av de paklitakselholdige partikler (som nanopartikler). I noen utførelsesformer er preparatet et tørt (som lyofilisert preparat) som kan rekonstitueres til en vandig suspensjon av de paklitakselholdige partikler. I noen utførelsesformer er konsentrasjonen av paklitaksel i preparatet mellom ca. 0,1 til ca. 100 mg/ml, inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 0,1 mg/ml til ca. 50 mg/ml, ca. 0,1 mg/ml til ca. 20 mg/ml, ca. 1 mg/ml til ca. 10

mg/ml, ca. 2 mg/ml til ca. 8 mg/ml, ca. 4 mg/ml til ca. 6 mg/ml, og ca. 5 mg/ml. I noen utførelsesformer er konsentrasjonen av paklitaksel minst ca. en av 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml,
5 40 mg/ml og 50 mg/ml.

I noen utførelsesformer omfatter preparatet en albuminholdig nanopartikkel-formulering av paklitaksel (heretter angitt som *Nab*-paklitaksel). *Nab*-paklitaksel som Capxol™ (også kjent som Abraxane™) er beskrevet i US 6 096 331. Capxol™ er en formulering av paklitaksel som er stabilisert med human albumin USP og som kan
10 dispergeres i en direkte injiserbar fysiologisk oppløsning. Når dispergert i et egnet vandig medium som 0,9 % natriumkloridinjeksjon eller 5 % dekstroseinjeksjon danner Capxol™ en stabil kolloid suspensjon av paklitaksel. Størrelsen (det vil si gjennom-snittlig eller midlere diameter) for partiklene i den kolloide suspensjon kan ligge fra
20 nm til 8 mikroner med et foretrukket område på ca. 20-400 nm. Siden HSA er fritt
15 oppløselig i vann kan Capxol™ rekonstitueres i et vidt område av konsentrasjoner fra fortyntet (0,1 mg/ml paklitaksel) til konsentrert (20 mg/ml paklitaksel), inkludert for eksempel ca. 2 mg/ml til ca. 8 mg/ml, ca. 5 mg/ml. I noen utførelsesformer er paklitakselkonsentrasjonen ca. en hvilken som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 og 20 mg/ml.

20

Sukkerholdige preparater

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også preparater (som farmasøytiske preparater) omfattende et lite vannoppløselig middel, et bærerprotein (som albumin) og et sukker. Preparatet kan videre omfatte et antimikrobielt middel som beskrevet her.
25 Preparatet som beskrevet her inkluderer for eksempel tørr (som lyofiliserte) preparater, flytende (som vandige) preparater oppnådd ved rekonstituering eller resuspending av et tørrpreparat, eller intermediatflytende (som vandige) preparater som kan tørkes (som lyofiliseres).

"Sukker" som benyttet her inkluderer, men er ikke begrenset til, monosakkarid,
30 disakkarid, polysakkarid og derivater eller modifikasjoner derav. Egnede sukker for preparater som beskrevet her inkluderer for eksempel mannitol, sukrose, fruktose, laktose, maltose og trehalose. I noen utførelsesformer tjener sukker som en rekonstitueringsforsterker som forårsaker at et lyofilisert preparat oppløses eller suspenderes i vann og/eller vandig oppløsning hurtigere enn det lyofiliserte preparat ville
35 oppløses uten sukkeret. For eksempel kan preparatet være et tørt (som lyofilisert) preparat der preparatet kan rekonstitueres (eller resuspenderes eller rehydratiseres) til en stabil vandig suspensjon av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel, og der tiden for rekonstituering av preparatet i en vandig oppløsning er mindre enn for preparatet uten sukkeret. I noen utførelsesformer kan preparatet rekonstitueres (for

eksempel ved blanding, tapping eller vorteksering) innen minst ca. et hvilket som helst av 8 minutter, 5 minutter eller 2 minutter.

I noen utførelsesformer foreligger sukkeret i en mengde som er effektiv til å øke den kjemiske stabilitet for det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel i preparatet. I 5 noen utførelsesformer foreligger sukkeret i en mengde som er effektiv til å forbedre filtrerbarheten for preparatet. I noen utførelsesformer foreligger sukkeret i en mengde som er effektiv for å redusere skumming under rekonstituering av det tørre (som lyofiliserte) preparat. Disse forbedringer er sammenliknet med preparater uten sukkeret.

I noen utførelsesformer er konsentrasjonen av sukker i en flytende suspensjon 10 (som suspensjonen før lyofilisering eller rekonstituert suspensjon) større enn ca. en hvilken som helst av 50, 60, 70, 80, 90 eller 100 mg/ml. I noen utførelsesformer er sukkeret til stede i en mengde på en hvilken som helst av ca. 20 mg/ml til ca. 100 mg/ml, ca. 50 mg/ml til ca. 100 mg/ml, ca. 90 mg/ml. Vektforholdet sukker:lite vannoppløselig farmasøytiske middel i preparatet kan variere avhengig av det lite 15 vannoppløselige, farmasøytiske middel. Eksempelforholdet sukker:lite vannoppløselig farmasøytisk middel (som paklitaksel) inkluderer for eksempel ca. en hvilken som helst av 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, eller mer.

I visse utførelsesformer omfatter preparatet (1) partikler (som nanopartikler) omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel (som taksan eller derivater derav) 20 og albumin; og (2) et sukker, der vektforholdet albumin:farmasøytisk middel er ca. 0,01:1 til ca. 100:1, inkludert for eksempel ca. 0,02:1 til ca. 50:1, ca. 0,05:1 til ca. 20:1, ca. 0,1:1 til ca. 20:1, ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, og ca. 9:1. I noen utførelsesformer er vektforholdet albumin:farmasøytisk middel ca. 18:1 eller mindre, inkludert for eksempel ca. en hvilken 25 som helst av 15:1 eller mindre, 14:1 eller mindre, 13:1 eller mindre, 12:1 eller mindre, 11:1 eller mindre, 10:1 eller mindre, 9:1 eller mindre, 8:1 eller mindre, 7:1 eller mindre, 6:1 eller mindre, 5:1 eller mindre, 4:1 eller mindre og 3:1 eller mindre. Det lite vannoppløselige, farma-søytiske middel kan være belagt med albumin.

I noen utførelsesformer tilveiebringer oppfinnelsen et preparat omfattende 30 paklitaksel, et albumin og et sukker, der vektforholdet albumin:paklitaksel er ca. 0,01:1 til ca. 100:1, inkludert for eksempel ca. 0,02:1 til ca. 50:1, ca. 0,05:1 til ca. 20:1, ca. 0,1:1 til ca. 20:1, ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, og ca. 9:1. I noen utførelsesformer er vektforholdet albumin:paklitaksel ca. 18:1 eller mindre, inkludert for eksempel en hvilken som helst av 35 15:1 eller mindre, 14:1 eller mindre, 13:1 eller mindre, 12:1 eller mindre, 11:1 eller mindre, 10:1 eller mindre, 9:1 eller mindre, 8:1 eller mindre, 7:1 eller mindre, 6:1 eller mindre, 5:1 eller mindre, 4:1 eller mindre og 3:1 eller mindre. I noen utførelsesformer omfatter preparatet (1) partikler (som nanopartikler) omfattende paklitaksel og albumin; og (2) et sukker, der vektforholdet albumin:paklitaksel er ca. 0,01:1 til ca. 100:1,

inkludert for eksempel en hvilken som helst av ca. 0,02:1 til ca. 50:1, ca. 0,05:1 til ca. 20:1, ca. 0,1:1 til ca. 20:1, ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1, og ca. 9:1. I noen utførelsesformer er vektforholdet albumin:paklitaksel ca. 18:1 eller mindre, inkludert for eksempel ca. en

5 hvilken som helst av 15:1 eller mindre, 14:1 eller mindre, 13:1 eller mindre, 12:1 eller mindre, 11:1 eller mindre, 10:1 eller mindre, 9:1 eller mindre, 8:1 eller mindre, 7:1 eller mindre, 6:1 eller mindre, 5:1 eller mindre, 4:1 eller mindre og 3:1 eller mindre.

Paklitaksellet kan være belagt med albumin. I noen utførelses-former er preparatet et tørt (som lyofilisert) preparat som kan rekonstitueres (eller resuspenderes eller

10 rehydratiseres) for å gi en generelt stabil vandig suspensjon av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel, og der rekonstitueringstiden for preparatet i en vandig oppløsning er mindre enn den til preparatet i fravær av sukkeret. I noen utførelsesformer er konsentrasjonen sukker i preparatet eller en rekonstituert suspensjon som oppstår fra resultatet, større enn en hvilken som helst av 50, 60, 70, 80, 90 eller 100 mg/ml. I noen

15 utførelsesformer er sukkeret til stede i en konsentrasjon av en hvilken som helst av ca. 20 mg/ml til ca. 100 mg/ml, ca. 50 mg/ml til ca. 100 mg/ml, eller ca. 90 mg/ml.

De sukkerholdige preparater som beskrives her kan videre omfatte ett eller flere antimikrobielle midler som de antimikrobielle midler som er beskrevet her. I tillegg til sukker kan andre rekonstitueringsforsterkere (som de som er beskrevet i US publ. nr.

20 2005/0152979) settes til preparatet.

Andre komponenter i preparatene

Preparatene som beskrevet her kan inkludere andre midler, eksipienter, eller stabilisatorer for å forbedre egenskapene for preparatet. For eksempel å øke

25 stabiliteten ved å øke nanopartiklers negative Z potensiale kan visse negativt ladede komponenter tilsettes. Slike negativt ladede komponenter inkluderer, men er ikke begrenset til, gallesalter, gallesyrer, glykokolsyre, kolsyre, kenodeoksykolsyre, taurokolsyre, glykokenodeoksykolsyre, taurokenodeoksykolsyre, litokolsyre, urosdeoksykolsyre, dehydrokolsyre og andre; fosfolipider inkludert lecitin (eggeplomme)

30 baserte fosfolipider som inkluderer de følgende fosfatidylkolin:

palmitoyl-oleoyl-fosfatidylkolin, palmitoyl-linoleoyl-fosfatidylkolin, stearoyl-linoleoyl-fosfatidylkolin, stearoyl-oleoyl-fosfatidylkolin, stearoyl-arakidoyl-fosfatidylkolin og dipalmitoyl-fosfatidylkolin. Andre fosfolipider inkluderer L- α -dimyristoyl-fosfatidyl-kolin (DMPC), dioleoyl-fosfatidylkolin (DOPC), distearoyl-fosfatidylkolin (DSPC), hydrogenert

35 soyafosfatidylkolin (HSPC), og andre relaterte forbindelser. Negativt ladede surfaktanter eller emulgatorer er også egnet som additiver, for eksempel natriumkolesterylsulfat og liknende.

I noen utførelsesformer er preparatet egnet for administrering til et menneske. I noen utførelsesformer er preparatet egnet for administrering til et pattedyr, som, i en

veterinær kontekst, kjæledyr og landbruksdyr. Det finnes et bredt spektrum av formuleringer av oppfinnelsens preparat (se for eksempel US 5 916 596 og 6 096 331). De følgende formuleringer og metoder skal kun anses som eksempler og ikke på noen måte begrensende. Formuleringer som er egnet for oral administrering kan omfatte (a) 5 flytende oppløsninger som en effektiv mengde av forbindelsen oppløst i diluenter, som vann, saltoppløsning eller appelsinjuice, (b) kapsler, poser eller tabletter, hver inneholdende en på forhånd bestemt mengde av den aktive bestanddel, som faststoffer eller granuler, (c) suspensjoner i en egnet væske, (d) egnede emulsjoner, og (e) pulvere. 10 Tablettformer kan inkludere en eller flere av laktose, mannitol, maisstivelse, potetstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, akasia, gelatin, kolloid silisiumdioksid, kroskarmellosenatrium, talkum, magnesiumstearat, stearinsyre og andre eksipienter, koloranter, diluenter, bufre, fuktere, preservativer, flavoranter og farmakologisk 15 kompatible eksipienter. Lozengeformer kan omfatte den aktive bestanddel i et smaksstoff, vanligvis sukrose og akasia, eller tragakant, så vel som pastiller omfattende den aktive bestanddel i en inert base som gelatin og glycerin, eller sukrose og akasia, emulsjoner, geler og likende, inneholdende, i tillegg til den aktive bestanddel, slike 20 eksipienter som er velkjente i teknikken.

Formuleringer som er egnet for parenteral administrering inkluderer vandige og ikke-vandige, isotoniske, sterile injeksjonsoppløsninger som kan inneholde antioksidanter, 20 bufre, bakteriestater og solutter som gjør formuleringen kompatibel med den tilsiktede mottakers blod, og vandige og ikke-vandige, sterile suspensjoner som kan inkludere suspenderingsmidler, oppløseliggjørere, fortykkere, stabilisatorer og preserveringsmidler. Formuleringene kan presenteres i enhetsdose- eller multidose-forseglede beholdere som ampuller og vialer og kan lagres i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som kun krever 25 tilsetning av den sterile, flytende eksipient, for eksempel vann for injeksjoner, umiddelbart før bruk. Ekstemporane injeksjonsoppløsninger og suspensjoner kan fremstilles fra sterile pulvere, granuler og tabletter av den type som er beskrevet tidligere. Injiserbare formuleringer er foretrukket.

Formuleringer som er egnet for aerosoladministrering og som omfatter 30 preparatet ifølge oppfinnelsen inkluderer vandige og ikke-vandige, isotone sterile oppløsninger, som kan inneholde antioksidanter, bufre, bakteriestater og solutter, så vel som vandige og ikke-vandige, sterile suspensjoner som kan inkludere suspenderingsmidler, oppløseliggjørere, fortykkere, stabilisatorer og preservativer, alene eller i kombinasjon med andre egnede komponenter, som kan omdannes til aerosol- 35 formuleringer for administrering via inhalering. Disse aerosolformuleringer kan anbringes i trykksatte, akseptable drivmidler, som diklordifluormetan, propan, nitrogen og liknende. De kan også formuleres som farmasøytiske midler for ikke-trykksatte preparater, som for eksempel en forstøver eller en atomisør.

I noen utførelsesformer blir preparatet formulert til å ha et pH område ca. 4,5 til ca. 9,0, inkludert for eksempel pH områder som hvilke som helst av ca. 5,0 til ca. 8,0, ca. 6,5 til ca. 7,5 og ca. 6,5 til ca. 7,0. I noen utførelsesformer er pH-verdien for preparatet formulert til ikke mindre enn ca. 6, inkludert for eksempel ikke mindre enn ca. en hvilken som helst av 6,5, 7 eller 8 (som ca. 8). Preparatet kan også gjøres isotonisk med blodet ved tilsetning av en egnet tonisitet-modifiserer som glycerol.

Videre tilveiebringes produksjonsgjenstander omfattende preparatene som beskrevet her i en egnet forpakning. Egnet forpakning for preparater som beskrevet her er velkjente i teknikken og inkluderer for eksempel vialer (som forseglede vialer), beholdere, ampuller, kolber, flasker, fleksible pakker (for eksempel forseglede Mylar- eller plastposer), og liknende. Disse produksjonsgjenstander kan videre steriliseres og/eller forsegles. Videre tilveiebringes det enhetsdoseformer omfattende preparatene som beskrevet her. Disse enhetsdoseformer kan lagres i en egnet pakke i enkle eller flere enhetsdoser og kan også bli ytterligere sterilisert og forseglet.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også sett omfattende preparater (eller enhetsdoseformer) og/eller fremstillingsgjenstander) som beskrevet her og kan videre omfatte instruksjoner når det gjelder metoder for å benytte preparatet, som de anvendelser som videre er beskrevet her. I noen utførelsesformer omfatter settet ifølge oppfinnelsen en pakning som beskrevet ovenfor. I andre utførelsesformer omfatter settet ifølge oppfinnelsen innpakning som beskrevet ovenfor og en andre forpakning omfattende en buffer. I noen utførelsesformer tilveiebringer oppfinnelsen et sett omfattende (1) et preparat omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og et bærerprotein; og (2) et antimikrobielt middel, der det lite vannoppløselige, farma-søytiske middel/proteinpreparat og det antimikrobielle middel er til stede i separate pakker, og der signifikant mikrobiell vekst i preparatet inhiberes ved tilsetning av det antimikrobielle middel til det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel/proteinpreparat. I noen utførelsesformer omfatter settet videre en instruksjon for tilsetning av det antimikrobielle middel til det farmasøytiske middel/proteinpreparat. Sett som beskrives her kan videre inkludere andre materialer som er ønskelige fra et kommersielt eller brukersynspunkt, inkludert andre bufre, diluenter, filtre, nåler, sprøyter og pakningsinnlegg med instruksjoner for å utføre alle de her beskrevne metoder.

Sett kan også tilveiebringes som inneholder tilstrekkelige doser av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel (som paklitaxel) som beskrevet her for å gi effektiv behandling for et individ i utstrakt tidsrom, som en hvilken som helst av en uke, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 6 uker, 8 uker, 3 måneder, 4 måneder, 5 måneder, 6 måneder, 7 måneder, 8 måneder, 9 måneder eller mer. Sett kan også inkludere flere enhetsdoser av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel og farmasøytiske preparater og instruksjoner for bruk og pakket i mengder tilstrekkelige for lagring og bruk i apoteker, for eksempel sykehusapoteker og tilberedningsapoteker.

Metoder for fremstilling og bruk av preparatene

Det tilveiebringes videre metoder for fremstilling og bruk av preparatene som beskrevet her. For eksempel tilveiebringes det en metode for fremstilling av et preparat omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel (som et taksan som paklitaksel, docetaksel eller ortataksel), et bærerprotein (som albumin), og et antimikrobielt middel, der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet, omfattende kombinerings (slik som blanding) av et preparat inneholdende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og et bærerprotein, med et antimikrobielt middel.

Metoder for fremstilling av preparater inneholdende bærerproteinene og lite vannoppløselige, farmasøytiske midler, er velkjente i teknikken. For eksempel kan nanopartikler inneholdende lite vannoppløselige, farmasøytiske midler (som paklitaksel) og bærerprotein (som albumin) fremstilles under betingelser med høy skjærekraft (for eksempel sonikering, høytrykkshomogenisering, eller liknende). Disse metoder er beskrevet for eksempel i US 5 916 596; 6 506 405; og 6 537 579 og også i U.S. publ. nr. 2005/0004002A1.

Kort sagt blir det lite vannoppløselige medikament (som docetaksel) oppløst i et organisk oppløsningsmiddel og oppløsningen kan settes til en human serumalbumin-oppløsning. Blandingen underkastes høytrykkshomogenisering. Det organiske oppløsningsmiddel kan så fjernes ved fordamping. Den oppnådde dispersjon kan lyofiliseres. Egnede organiske solventer er for eksempel ketoner, estere, etere, klorerte oppløsningsmidler og andre i og for seg kjente solventer. For eksempel kan det organiske løsningsmiddel være metylenklorid og kloroform:etanol (for eksempel med et forhold på 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 eller 9:1).

Det antimikrobielle middel kan enten blandes med det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel og/eller bærerprotein, under fremstilling av preparatet av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel/bærerprotein, eller tilsettes etter at preparatet av lite vannoppløselig, farmasøytisk middel/bærerprotein er fremstilt. For eksempel kan det antimikrobielle middel tilsettes sammen med et vandig medium som benyttes for å rekonstituere/suspendere preparatet av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel/bærerprotein eller settes til en vandig suspensjon av det bærerproteinassosierte, lite vannoppløselige, farmasøytiske middel. I noen utførelses-former er det antimikrobielle middel blandet med preparatet av lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og bærerprotein før lyofilisering. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel satt til preparatet av lyofilisert farmasøytisk middel/bærerprotein.

I noen utførelsesformer og når tilsetning av det antimikrobielle middel forandrer preparatets pH-verdi blir pH-verdien i preparatet generelt (men ikke nødvendigvis) justert til en ønsket pH-verdi. Eksempler på pH-verdiene for preparatene inkluderer for eksempel området ca. 5 til ca. 8,5. I noen utførelsesformer blir pH-verdien i preparatet justert til

ikke mindre enn ca. 6, inkludert for eksempel ikke mindre enn en hvilken som helst av ca. 6,5, 7 eller 8 (som ca. 8).

Videre tilveiebringes det metoder for fremstilling av farmasøytiske preparater omfattende kombinerings av et hvilket som helst av de her beskrevne preparater (inkludert de ovenfor) med en farmasøytisk akseptabel eksipient.

Det tilveiebringes videre metoder for å benytte preparatene ifølge oppfinnelsen. I noen utførelsesformer tilveiebringes det en metode for behandling av en sykdom eller en tilstand som responderer på et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, omfattende administrering av et preparat omfattende en effektiv mengde av et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, et bærerprotein og et antimikrobielt middel, der signifikant mikrobiell vekst er inhibert i preparatet. I noen utførelsesformer tilveiebringes det for eksempel en metode for behandling av cancer hos et individ (som et menneske) omfattende administrering til individet av et preparat omfattende en effektiv mengde av et lite vannoppløselig, antineoplastisk middel (som taksan), et bærerprotein og et antimikrobielt middel, der signifikant mikrobiell vekst inhiberes i preparatet. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel i en mengde som er tilstrekkelig til å inhibere signifikant mikrobiell vekst i preparatet. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel til stede i preparatet i en mengde slik at det ikke forårsaker noen toksikologiske effekter når preparatet administreres til et individ (som et menneske).

Uttrykket "effektiv mengde" som benyttet her henviser til en mengde av en forbindelse eller et preparat tilstrekkelig til å behandle en spesifisert forstyrrelse, tilstand eller sykdom som forbedring, lindring, reduksjon og/eller forsinkelse av ett eller flere av dens symptomer. Under henvisning til cancere eller annen uønsket celleprolifisering omfatter en effektiv mengde en mengde tilstrekkelig til å forårsake at en tumor krymper og/eller å redusere veksthastigheten for tumoren (som å undertrykke tumorveksten). I noen utførelsesformer er en effektiv mengde en mengde tilstrekkelig til å forsinke utvikling. I noen utførelsesformer er en effektiv mengde en mengde tilstrekkelig til å forhindre opptredenen og/eller gjenopptredenen. En effektiv mengde kan administreres ved en eller flere administreringer.

Cancere som skal behandles med preparater som beskrevet her (for eksempel et preparat omfattende et antineoplastisk middel som taksan, rapamycin og 17-AAG) inkluderer, men er ikke begrenset til, karsinoma, lymfoma, blastoma, sarkoma og leukemi. Eksempler på cancere som kan behandles med preparater som er beskrevet her inkluderer, men er ikke begrenset til, skvamøs cellegancer, lungecancer (inkludert småcellegancer, ikke-småcellegancer, adenokarsinom i lungene og skvamøs karsinom i lungene), cancer i peritoneum, hepatocellulær cancer, gastrisk- eller magecancer (inkludert gastrointestinalcancer), pankreatisk cancer, glioblastom, cervical cancer, ovariecancer, levercancer, blærecancer, hepatoma, brystcancer, koloncancer, melanom, endometrial- eller uterinkarsinoma, spyttkjertelkarsinoma, nyre- eller

renalcancer, levercancer, prostatacancer, vulvalcancer, tyroidcancer, hepatisk karsinom, hode- og halscancer, kolorektalcancer, rektal cancer, mykvevssarkom, Kaposis sarkom, B-cellelymfom (inkludert lavgrad/follikulær ikke-Hodgkins lymfom (NHL), smålymfocytisk (SL) NHL, intermediat grad/follikulær NHL, intermediat-graddiffus NHL, 5 høygradimmunoblastisk NHL, høygradlymfoblastisk NHL, høygradsmå ikke-spaltet celle NHL, bulksykdoms NHL, mantelcellelymfom, AIDS-relatert lymfom og Waldenstroms makroglobulinemi), kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), myelom, hårcelleleukemi, kronisk myelo-blastisk leukemi og post-transplantatlymfoproliferativ forstyrrelse (PTLD), så vel som abnormal vaskulær 10 proliferering forbundet med fakomatoser, ødem (som den som er forbundet med hjernetumorer) og Meigs syndrom. I noen utførelsesformer tilveiebringes det en metode for behandling av metastatisk cancer (det vil si cancer som har metastasert fra primærtumoren). I noen utførelsesformer tilveiebringes det en metode for å redusere celleprolifisering og/eller cellemigrering. I noen utførelsesformer tilveiebringes det en 15 metode for behandling av hyperplasi.

I noen utførelsesformer tilveiebringes det metoder for behandling av cancer ved avanserte trinn. I noen utførelsesformer tilveiebringes det metoder for behandling av 20 brystcancer (som kan være HER2 positive eller HER2 negative), inkludert for eksempel avansert brystcancer, trinn IV brystcancer, lokal avansert brystcancer og metastatisk brystcancer. I noen utførelsesformer er canceren lungecancer, inkludert for eksempel ikke-småcellelungecancer (NSCLC, som avansert NSCLC), småcellelung-cancer (SCLC, som avansert SCLC), og avansert fast tumormalignans i lungen. I noen utførelsesformer er canceren ovariecancer, hode- og halscancer, gastriske malignanser, melanom (inkludert metastatisk melanom), kolorektal cancer, pankreatisk cancer og faste tumorer 25 (som avanserte, faste tumorer). I noen utførelsesformer er canceren en hvilken som helst av (og i noen utførelsesformer valgt fra gruppen bestående av) bryst-cancer, kolorektal cancer, rektal cancer, ikke-småcellelungecancer, ikke-Hodgkins lymfom (NHL), renalcellecancer, prostatacancer, levercancer, pankreatisk cancer, mykvevssarkom, Kaposis sarkom, karsinoid karsinom, hode- og halscancer, melanom, ovariecancer, 30 mesoteliom, glioma, glioblastom, neuroblastomer og multipel myelom. I noen utførelsesformer er canceren en fast tumor.

Individer som er egnet for å motta disse preparater avhenger av arten av det lite vannoppløselige farmasøytiske middel, så vel som den sykdom/tilstand/forstyrrelse som skal behandles eller forhindres. I henhold til dette inkluderer uttrykket individer et hvert 35 vertebrat, pattedyr og mennesker. I noen utførelsesformer er individet et pattedyr, inkludert men ikke begrenset til, menneske, bovin, equin, felin, kanin, rodent eller primat. I noen utførelsesformer er individet et menneske.

Preparatene som beskrevet her kan administreres alene eller i kombinasjon med andre farmasøytiske midler inkludert lite vannoppløselige, farmasøytiske midler. Når for

eksempel preparatet inneholder et taksan (som paklitaxel) kan det ko-administreres med ett eller flere andre kjemoterapeutiske midler inkludert, men ikke begrenset til, karboplatin, navelbine® (vinorelbin), antracyklin (Doxil), lapatinib (GW57016), herceptin, gemcitabin (Gemzar®), kapecitabin (Xeloda®), alimta, cisplatin, 5-fluoruracil, epirubicin, syklofosfamid, avastatin, velcade®, etc. I noen utførelsesformer blir taksanpreparatet ko-administrert med et kjemoterapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av antimetabolitter (inkludert nukleosidanaloger), platina-baserte midler, alkyleringsmidler, tyrosinkinaseinhibitorer, antracyklinantibiotika, vinkaalkaloider, proteasominhibitorer, makrolider og topoisomeraseinhibitorer. Disse andre farmasøytiske midler kan være til stede i det samme preparat som medikamentet (som taksan), eller i et separat preparat som administreres samtidig eller sekvensielt med det medikament (som taksan)-holdige preparat. Kombinasjonsterapimetoder ved bruk av nanopartikkelformuleringer av taksan med andre midler (eller terapeutiske metoder) er beskrevet i PCT/US2006/006167.

Dosen av oppfinnelsens preparat som administreres til et individ (som et menneske) vil variere med det spesielle preparat, administreringsmodus og den spesielle sykdom som behandles. Dosen må være tilstrekkelig til å bevirke en ønsket respons som en terapeutisk eller profylaktisk respons mot en spesiell sykdom. For eksempel kan dosen av paklitaxel i preparatet ligge i området 100-400 mg/m², gitt over en 3 ukers plan, eller 50-250 mg/m² gitt ved et ukentlig opplegg. I tillegg, og hvis det gis i et metronomisk regime (for eksempel daglig, eller noen ganger per uke) kan dosen ligge i området ca. 5-75 mg/m².

Preparatene som beskrevet her kan administreres til et individ (som et menneske) på forskjellige måter inkludert for eksempel intravenøst, intraarterielt, intrapulmonært, oralt, inhaleringsmessig, intravesikulært, intramuskulært, intratrakealt, subkutant, intraokkulært, intratekalt, transmukosalt og transdermalt. For eksempel kan oppfinnelsens preparat administreres ved inhalering for å behandle tilstander i luftveiene. Preparatet kan benyttes for å behandle respiratoriske tilstander som pulmonær fibrose, bronkeolitis obliterans, lungecancer, bronkoalveolært karsinom og liknende.

Videre tilveiebringes det metoder for å redusere bivirkningene forbundet med administrering av et lite, vannoppløselig, farmasøytisk middel til et menneske, omfattende administrering til et menneske av et farmasøytisk preparat omfattende det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel, et bærerprotein og et antimikrobielt middel, der signifikant mikrobiell vekst er inhibert i preparatet. For eksempel tilveie-bringer foreliggende oppfinnelse metoder for å redusere forskjellige bivirkninger forbundet med administreringen av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel inkludert, men ikke begrenset til, myelosuppresjon, neurotoksisitet, hypersensitivitet, inflammasjon, venøs irritasjon, flebitt, smerte, hudirritasjon, perifer neuropati, neutropenisk feber, anafylaktisk reaksjon, hematologisk toksisitet og cerebral eller neurologisk toksisitet, og kombinasjoner derav. I noen utførelsesformer tilveiebringes det en fremgangsmåte for å

redusere hypersensitivitetsreaksjoner forbundet med administrering av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel, inkludert, for eksempel alvorlige hudutslett, elveblest, rødming, dyspnea, takikardi og andre. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel til stede i en mengde som er effektiv for å inhibere den signifikante mikrobielle vekst i det farmasøytiske preparat. I noen utførelsesformer er det antimikrobielle middel i preparatet videre til stede i en mengde som ikke forårsaker noen toksikologiske effekter eller ved et nivå der en potensiell bivirkning kan kontrolleres eller tolereres når preparatet administreres til et individ.

I tillegg tilveiebringes det en fremgangsmåte for å øke hylletiden for et flytende preparat omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og et bærer-protein. For eksempel tilveiebringer i visse utførelsesformer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å holde et preparat (som en farmasøytisk sammensetning) omfattende et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og et bærerprotein, bevart mot mikrobiell vekst (det vil si sterilt, eller i det vesentlige fri for signifikant mikrobiell vekst) i minst 24 timer i et vandig medium, omfattende tilsetning til preparatet av et antimikrobielt middel i en mengde som er effektiv for å inhibere signifikant mikrobiell vekst i preparatet. I noen utførelsesformer tilveiebringes det metoder for å inhibere mikrobiell vekst i et preparat (særlig et farmasøytisk preparat) omfattende et bærer-protein og et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel, omfattende tilsetning til preparatet av et antimikrobielt middel i en mengde som er effektiv for å inhibere signifikant den mikrobielle vekst i preparatet.

Det antimikrobielle middel kan enten blandes med det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel og/eller bærerproteinene under fremstillingen av det lite vannoppløselige, farmasøytiske middel/bærerproteinpreparat, eller tilsettes med et vandig medium som benyttes for å rekonstituere det farmasøytiske middel/bærerproteinpreparat. I noen utførelsesformer tilveiebringes det metoder for å holde et preparat bevart mot mikrobiell vekst (det vil si sterilt eller i det vesentlige fritt for signifikant mikrobiell vekst) i minst en hvilken som helst av 24, 36, 48, 60, 72, 84 eller 96 timer.

I et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av preparatene som beskrevet her ved fremstillingen av et medikament. Særlig beskrives fremstillingen av et medikament for bruk ved terapi av betingelser som beskrevet her. Videre er det farmasøytiske preparat derav, beskrevet på forskjellige måter her, også ment for bruk ved fremstilling av et medikament for bruk ved terapi av tilstander og, i henhold til metoder, som beskrevet her, med mindre annet er sagt.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen uten å begrense den.

EKSEMPEL 1

Dette eksempel tilveiebringer formuleringer av paklitaxel:albumin og preservativer. Preparatene fremstilles i det vesentlige som beskrevet i US 5 439 686 og 5

916 596. Kort sagt blir paklitaksel oppløst i et organisk oppløsningsmiddel (som metylenklorid eller en kloroform:etanolblanding) hvoretter oppløsningen settes til en humanserumalbuminoppløsning. En egnet mengde av et antimikrobielt middel settes så til blandingen. Blandingens homogeniseres i 5 minutter ved lavt omdreiningstall for å gi en
 5 råemulsjon og overføres så til en høytrykkshomogenisør. Emulgeringen gjennomføres ved 9 000-40 000 psi under resirkulering av emulsjonen i minst 5 sykluser. Det resulterende system overføres til en rotasjonsfordamper og det organiske oppløsningsmiddel fjernes hurtig ved 40 °C, ved redusert trykk (30 mm Hg) i 20-30 minutter. Dispersjonen blir så ytterligere lyofilisert i 48 timer. Den resulterende kake kan lett
 10 rekonstrueres til den opprinnelige dispersjon ved tilsetning av sterilt vann eller saltoppløsning som kan inneholde ett eller flere ytterligere, antimikrobielle midler.

Eksempler på formuleringer av preparater som kan fremstilles er tilveiebrakt nedenfor (kun konsentrasjonene av paklitaksel, human albumin og det antimikrobielle middel er angitt):

15 Formulering 1: 5 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin;
 0,25 ml natriummetabisulfitt

 Formulering 2: 5 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin; 0,05 mg/ml dinatriumedetat

20 Formulering 3: 5 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin; 0,5 mg/ml
 kaliumsorbat

 Formulering 4: 5 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin; 1 mg/ml natriumbenzoat

 Formulering 5: 7 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin; 1 mg/ml natriumaskorbat

25 Formulering 6: 7 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin; 1 mg/ml metylparaben

 Formulering 7: 7 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin; 1 mg/ml benzylalkohol.

30 **EKSEMPEL 2**

Dette eksempel viser hvordan man skulle kunne bestemme effektiviteten av de antimikrobielle midler i et preparat som beskrevet i eksempel 1.

Vekstinhiveringsegenskapene for de antimikrobielle midler i formuleringene som beskrevet i eksempel 1 evalueres ved bruk av membranfiltreringsteknikker og
 35 buljongkulturer. Rundt 50-200 kolonidannende enheter (CFU) per ml av fire standardorganismer, anbefalt av United States Pharmacopeia (USP) for preserverings- effektivitetstester, inokuleres i hver formulering. Disse fire organismer er identifisert som: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudo-monas aeruginosa* (ATCC 9027), og *Candida albicans* (ATCC 10231). I tillegg til disse organismer

kan også *S. epidermidis* (ATCC 12228) og *S. aureus* (koagulasenegativ, ATCC 27734) også testes. Etter inokulering av testorganismene blir testformuleringer inkubert ved 30-35 °C. Telling for testorganismen på valgte tidspunkter (som umiddelbart etter inokulering og etter 24 timers inkubering ved

5 30-35 °C) bestemmes.

Det antimikrobielle middel i formuleringen anses effektivt hvis det antimikrobielle middel er i stand til å retardere veksten av mikroorganismer i preparatet til ikke mer enn 1 log økning (faktor 10) i løpet av 24 timer etter ekstrinsisk kontaminering.

10 **EKSEMPEL 3**

Dette eksempel viser forbedret rekonstitueringstid i sukkerholdige formuleringer av paklitaksel og albumin. Preparatene ble fremstilt i det vesentlige som beskrevet i US 5 439 686 og 5 916 596, i nærværet eller fraværet av sukker. Kort sagt ble paklitaksel oppløst i en kloroform:etanol (1:1) blanding og oppløsningen ble satt til en
15 humanserumalbuminoppløsning. Blandingen ble homogenisert i 5 minutter ved lavt omdreiningstall for å gi en råemulsjon og så overført til en høytrykkshomogenisør. Emulgeringen ble gjennomført ved 9 000-40 000 psi under resirkulering av emulsjonen i minst 5 sykluser. Det resulterende system ble overført til en rotasjonsfordamper og kloroform:etanol ble hurtig fjernet ved 40 °C under et redusert trykk på 30 mm Hg i 20-
20 30 minutter. Dispersjonen ble så ytterligere lyofilisert i 48 timer. Den resulterende kake ble lett rekonstituert til den opprinnelige dispersjon ved tilsetning av sterilt vann eller saltoppløsning som kan inneholde ett eller flere ytterligere, antimikrobielle midler.

Sukker ble tilsatt enten i humanserumalbuminoppløsningen eller satt til dispersjonen før lyofilisering.

25 Antimikrobielle midler ble ikke tilsatt i dette spesielle forsøk, men kan tilsettes.

De følgende formuleringer ble fremstilt:

Formulering 1: Suspensjonen før lyofilisering inneholdt 5 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin; 10 mg/ml mannitol. Suspensjonen ble fylt i vialer med 250 mg paklitaksel per vial.

30 Formulering 2: Suspensjonen før lyofilisering inneholdt 5 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin; 10 mg/ml sukrose. Suspensjonen ble fylt i vialer med 250 mg paklitaksel per vial.

Formulering 3: Suspensjonen før lyofilisering inneholdt 7 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin; 90 mg/ml sukrose. Suspensjonen ble fylt i vialer med
35 300 mg paklitaksel per vial.

Formulering 4: Suspensjonen før lyofilisering inneholdt 7 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin; 50 mg/ml mannitol. Suspensjonen ble fylt i vialer med 300 mg paklitaksel per vial.

Formulering 5: Suspensjonen før lyofilisering inneholdt 7 mg/ml paklitaksel; 56 mg/ml human albumin. Suspensjonen ble fylt i vialer med 300 mg paklitaksel per vial.

Lyofiliserte produkter fra formuleringene 3 og 4 ble rekonstituert i løpet av mindre enn 2 minutter. Rekonstitueringstidene for lyofiliserte produkter av formuleringene 1, 2 og 5 var like og mellom ca. 8-12 minutter. Det ble overraskende funnet at 10 mg/ml sukker ikke var tilstrekkelig til signifikant å redusere rekonstitueringstiden for *nab*-paklitaksel. Rundt 50-90 mg/ml sukker var krevd for å redusere rekonstitueringstiden.

10 **EKSEMPEL 4**

Dette eksempel viser ytterligere fordelaktige egenskaper for sukkerholdige paklitaksel:albumin-formuleringer.

I et forsøk ble et preparat av paklitaksel og albumin (*nab*-paklitaksel) fremstilt med og uten nærværet av sukke som beskrevet ovenfor. Lyofiliserte vialer av albumin-paklitaksel ble preparert inneholdende 300 mg per vial for begge formuleringene. Den sukkerbaserte formulering inneholdt sukrose i en konsentrasjon på 90 mg/ml. De lyofiliserte produkter ble underkastet akselererte stabilitetsbetingelser ved 55 °C i opp til 30 dager. Prosent urent 7-epitaksol ble bestemt i hvert tilfelle og var ved tid null ca. 0,1 %. Etter 15 dager og 30 dager ved 55 °C var nivået av urenheten for den sukkerfrie formulering funnet å være 0,6 %, henholdsvis 0,8 % og nivået for urenheten for den sukkerbaserte formulering ble funnet å være 0,4 %, henholdsvis 0,6 %. Basert på den overraskende lavere urenhetsgenerering i den sukkerbaserte formulering bør hylletiden være vesentlig lenger enn for den sukkerfrie formulering.

I et ytterligere forsøk ble ca. 1 500 ml av den flytende suspensjon av hver formulering inneholdende ca. 7 mg/ml paklitaksel, 56 mg/ml human albumin og 90 mg/ml sukrose underkastet filtrering via en serie filtre med et 0,2 µm sluttfilter (200 cm² EKV kapsel). Filtrerbarheten for hver formulering ble bedømt basert på volummengden nanopartikkelsuspensjon som kunne filtreres gjennom filteret. For den sukkerfrie formulering var det maksimale volum som kunne filtreres 1 300 ml på hvilket punkt filtreringstrykket økte til ut over 25 psi, noe som antydte tilstopping eller metning av filtermembranen. For den sukkerbaserte formulering ble vesentlig økt filtrerbarhet bemerket uten noen trykkøkning for 1 500 filtrerte ml. Dette viser overraskende at den sukkerbaserte *nab*-paklitakselformulering lettere filtreres med minimalt potenstap sammenliknet med formuleringen uten sukker.

35 **EKSEMPEL 5**

Dette eksempel viser at *nab*-formuleringene kan tjene som vekstmedier for mikroorganismer når det gjelder fordelaktig kontaminering. Formuleringene inneholdt 5 mg/ml docetaksel, paklitaksel, henholdsvis 17-AAG.

Fire mikroorganismestammer ble benyttet i forsøket: *E. coli* (ATCC lot nr. 97-08/lot nr. 483284); *S. aureus* (ATCC lot nr. 1836394/lot nr. 485823); *C. albicans* (ATCC lot nr. 98-01A/lot nr. 443131); *P. aeruginosa* (ATCC lot nr. 378667/lot nr. 484882).

100-600 µl (rundt 100-200 CFU/ml) av hver stamme ble inokulert i 2 ml
 5 testsatsprøverør (se tabell 1, hver prøve ble duplikert) og 2 ml TSB som kontroll. Tryptisk soyaagar (TSA) plater ble inokulert med 10 % av prøvene (20 dråper av en 10 µl steril engangsløkke), duplikert for hver prøve. TSA plater ble inkubert aerobisk ved 25 °C ± 1 °C i den temperaturkontrollerte inkubator. Kolonitellingene for test-
 organismen og CFU/ml ble bestemt ved 0 timer, 24 timer henholdsvis 48 timer etter
 10 mikrobiell inokulering.

Formuleringen angis som "ja" (det vil si at formuleringen bestod prøven) hvis formuleringen ikke viser mer enn 10-ganger økning i mikrobiell vekst over en 24 timers periode, eller en 48 timers periode.

15 **Tabell 1. Mikrobiell vekst 48 timer etter inokulering**

Formulering	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
<i>Nab</i> -docetaksel m/citrat (200 mM citrat, 300 mM NaCl)	N	J	J	J
<i>Nab</i> -docetaksel u/citrat	N	N	N	N
Abraxane	N	N	N	N
<i>Nab</i> -17-AAG	N	N	J	N

Vurdering = ja (J) eller nei (N).

Nab-paklitaksel (nanopartikkelalbuminformulering av paklitaksel) uten antimikrobielle midler (Abraxane), *nab*-docetaksel (nanopartikkelalbuminformulering av docetaksel) uten
 20 antimikrobielle midler og *nab*-17AAG (nanopartikkelalbuminformulering av 17-AAG) uten antimikrobielt middel viste alle en vesentlig bakteriell vekst (faktor >10) over et tidsrom på enten 24 eller 48 timer i minst 3 av de 4 testede bakterielle stammer, se tabell 1. Dette bekrefter at kontamineringen av en *nab*-formulering uten enhver vekstinhibitorer kan resultere i en >10-ganger økning i mikroorganismeveksten i løpet av 24 eller 48
 25 timer.

Nab-docetaksel med 200 mM citrat vise på den annen side mikrobiell suppresjon ved 24 henholdsvis 48 timer, bortsett fra når det gjaldt *E. coli*. Dette ble avhjulpet ved tilsetning av EDTA. EDTA suppleringen til *nab*-docetaksel med citrat ved en hvilken som helst av konsentrasjonene 0,001 %, 0,01 %, 0,1 % og 0,2 % vekt/volum undertrykte *E.*
 30 *coli* veksten fullstendig.

Selv om oppfinnelsen ovenfor er beskrevet i en viss detalj som illustrasjon og for eksempelformål for klarhet og forståelse skal det være klart for fagmannen at mindre

forandringer og modifikasjoner kan gjennomføres. Derfor skal beskrivelsen og eksempler ikke tolkes som en begrensende ramme for oppfinnelsen.

Patentkrav

1. Et preparat som omfatter (a) nanopartikler som omfatter et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og albumin, (b) en edetat, og (c) et sukker, hvor signifikant
5 mikrobiell vekst er inhibert i preparatet.
2. Preparat ifølge krav 1, hvor det lite vannoppløselige, farmasøytiske midlet er belagt med albumin.
- 10 3. Preparat ifølge krav 1 eller 2, hvor albuminet er humanserumalbumin.
4. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor vektforholdet av albuminet til det lite vannoppløselige, farmasøytiske midlet i preparatet er 18:1 eller mindre.
- 15 5. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor nanopartiklene i preparatet har en midlere diameter ikke større enn 200 nm.
6. Preparat ifølge krav 5, hvor preparatet er steril filtrerbart.
- 20 7. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor preparatet er en vandig suspensjon av det lite vannoppløselige, farmasøytiske midlet i en konsentrasjon av 0,1 mg/ml til 20 mg/ml.
8. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor preparatet er et lyofilisert
25 preparat som kan rekonstitueres til en vandig suspensjon av det lite vannoppløselige, farmasøytiske midlet i en konsentrasjon av 0,1 mg/ml til 20 mg/ml.
9. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor preparatet er egnet for parenteral administrering.
- 30 10. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor edetat er EDTA.
11. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor det lite vannoppløselige, farmasøytiske midlet er valgt fra gruppen bestående av paklitaksel, docetaksel, ortataksel
35 eller annet taksan, geldana-mycin, 17-allylaminogeldanamycin, tiocolcicindimer, rapamycin, syklosporin, epotilon, radicol og kombretastatin.
12. Preparat ifølge krav 11, hvor det lite vannoppløselige, farmasøytiske midlet er taksan.

13. Preparat ifølge krav 12, hvor det lite vannoppløselige, farmasøytiske midlet er paklitaxel.
14. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor sukkeret er sukrose, mannitol, fruktose, laktose, maltose, eller trehalose.
15. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor pH-en av preparatet er ikke mindre enn 6,5, 7, eller 8.
16. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor det antimikrobielle midlet er effektivt i en mengde å resultere i ikke mer enn 10-ganger økning i mikrobiell vekst over en 24-timers tidsrom etter eksponering til 10^3 kolonidannende enheter ved en temperatur i området av 20 °C til 25 °C.
17. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 for bruk i en fremgangsmåte for behandlingen av cancer i et individ, hvor det lite vannoppløselige, farmasøytiske midlet er et antineoplastisk middel.
18. En forseglet ampulle som omfatter et preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17.
19. En fremgangsmåte for preservering et preparat som omfatter (a) et lite vannoppløselig, farmasøytisk middel og albumin, og (b) et sukker mot signifikant mikrobiell vekst som omfatter tilsetning til preparatet en edetat i en mengde som er effektiv til å inhibere signifikant mikrobiell vekt i preparatet.
20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvor sukkeret er sukrose, mannitol, fruktose, laktose, maltose, eller trehalose.