

(19) C2 (11) 96273 (13) UA

(98) вул. Л.Первомайського, 11, кв. 45, м. Київ, 01023

(85) 2008-03-31

(74) Мошинська Ніна Миколаївна, (UA)

(45) [2011-10-25]

(43) [2008-07-10]

(24) 2011-10-25

(22) 2006-08-30

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) а200803886

(46) 2021-11-17

(86) 2006-08-30 PCT/US2006/034103

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

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДОЦЕТАКСЕЛУ І ЦИТРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ КОМПОЗИЦІЯ ДОЦЕТАКСЕЛА И ЦИТРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА DOCE TAXEL AND CITRATE COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF CANCER

(56) US 2005/004002 A1, 06.01.2005 2 US 6 120 805 A, 19.09.2000 2 US 6 028 108 A, 22.02.2000 2 WO 97/33552 A, 18.09.1997 2

(71) US АБРАКСІС БАЙОСАЙЄНС, ЕЛЕЛСІ. US АБРАКСИС БАЙОСАЙЄНС, ЭлЭлСи. US ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC.

(72) US Де Тапас US Де Тапас US De, Tapas US Дісей Нейл П. US Дісей Нейл П. US Desai, Neil, P. US Янг Ендрю US Янг Ендрю US Yang Andrew US Им Захари US Им Захари US Yim Zachary US Соон-Шіонг Патрік М. Д. US Соон-Шіонг Патрік М. Д. US Soon-Shiong Patrick M.D.

(73) US АБРАКСІС БАЙОСАЙЄНС, ЕЛЕЛСІ. US АБРАКСИС БАЙОСАЙЄНС, ЭлЭлСи. US ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC.

Данное изобретение предлагает стабильную фармацевтическую композицию доцетакселя, где указанная стабильность обеспечивается добавлением цитрата.

Даний винахід пропонує стабільну фармацевтичну композицію доцетакселю, де вказана стабільність забезпечується додаванням цитрату.

The present invention provides stable pharmaceutical compositions of poorly water soluble pharmaceutical agents and stabilizing agents which function to increase stability of the compositions. The use of stabilizing agents provide extended stability of nanoparticle suspensions and other formulations of poorly water soluble pharmaceutical agents such as docetaxel under certain conditions, for example upon dilution for administration.

1. Композиція, яка містить доцетаксел і цитрат, де стабільність композиції збільшується в порівнянні з композицією без цитрату.
2. Композиція за п. 1, де композиція є фізично стабільною і не виявляє ознак осадження або випадання в осад протягом щонайменше приблизно 8 годин після повторного відновлення або повторної гідратації.
3. Композиція за п. 1 або 2, де композиція являє собою фармацевтичну композицію.
4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, де композицію стерилізують фільтруванням.
5. Композиція за будь-яким з пп. 1-4, де композиція є стерильною.
6. Композиція за будь-яким з пп. 1-5, де композиція підходить для парентерального введення.
7. Композиція за будь-яким з пп. 1-6, де композиція включає наночастинки.
8. Композиція за будь-яким з пп. 1-7, де композиція додатково включає біосумісний полімер.
9. Композиція за п. 8, де біосумісний полімер є білком-носієм.
10. Композиція за п. 9, де білком-носієм є альбумін.
11. Композиція за п. 10, де альбумін є людським альбуміном сироватки.
12. Композиція за будь-яким з пп. 8-11, де наночастинки, що включають доцетаксел, покриті біосумісним полімером.
13. Композиція за будь-яким з пп. 10-12, де масове співвідношення доцетакселу і альбуміну в композиції становить приблизно 18:1 або менше.
14. Композиція за будь-яким з пп. 7-13, де наночастинки мають середній діаметр не більше ніж приблизно 200 нм.
15. Композиція за будь-яким з пп. 1-14, де композиція є ліофілізованою композицією.
16. Композиція за будь-яким з пп. 1-15, де композицією є суха композиція, яка може бути відновлена у рідку суспензію з концентрацією доцетакселу принаймні приблизно 1 мг/мл.
17. Композиція за будь-яким з пп. 1-14, де композицією є рідка суспензія доцетакселу.
18. Композиція за п. 17, де композицією є рідка суспензія доцетакселу в концентрації принаймні приблизно 1 мг/мл.
19. Композиція за п. 18, де композицією є рідка суспензія доцетакселу в концентрації принаймні приблизно 15 мг/мл.
20. Композиція за будь-яким з пп. 1-19, де цитратом є лимонна кислота.
21. Композиція за будь-яким з пп. 1-19, де цитратом є цитрат натрію.
22. Композиція за будь-яким з пп. 1-21, де рН композиції має значення не менше ніж приблизно 7.
23. Композиція за будь-яким з пп. 1-22, де композиція додатково включає хлорид натрію.
24. Композиція за п. 23, де композиція містить приблизно 200 мМ цитрату натрію й приблизно 300 мМ хлориду натрію.

25. Композиція за будь-яким з пп. 1-24, яка додатково містить цукор.
26. Композиція за п. 25, де цукор являє собою сахарозу.
27. Герметична ампула, яка містить композицію за будь-яким з пп. 1-26.
28. Набір, який містить композицію за будь-яким з пп. 1-26 для застосування при лікуванні раку, який додатково містить інструкції.
29. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1-26 для одержання лікарського засобу для лікування раку.
30. Застосування композиції за п. 29, де раком є будь-який з раку передміхурової залози, раку товстої кишки, раку молочної залози, раку голови й шиї, раку підшлункової залози, раку легені й раку яєчника.
- 31 Спосіб стабілізації доцетакселу в композиції, який включає комбінування композиції, яка містить доцетаксел із цитратом.

Ця заявка вимагає пріоритет попередньої заявки на патент США № 60/712865, поданої 31 серпня 2005 р., попередньої заявки на патент США №60/736962, поданої 14 листопада 2005 р., і попередньої заявки на патент США № 60/736931, поданої 14 листопада 2005 р., всі з яких наведені тут як посилання в повному обсязі.

Попередній рівень техніки винаходу

Існує постійно зростаюча кількість одержуваних фармацевтичних лікарських засобів, які є слабозрчинними або нерозчинними у водних розчинах. Такі лікарські засоби породжують складні проблеми при доставці їх у формі ін'єкції, такої як шляхом парентерального введення. Добре підібрана композиція повинна як мінімум забезпечувати терапевтично ефективну кількість слабозрчинного лікарського засобу в бажаній ділянці абсорбції у формі, що абсорбується. Крім того, ці композиції виявляють тенденцію до нестабільності з утворенням осаду і/або осадженням, що відбувається менше ніж за 24 години після повторної гідратації або повторного відновлення.

Таксани, зокрема, два придатних у цей час таксанових лікарських засоби, паклітаксел і доцетаксел, є сильнодіючими протипухлинними агентами. Паклітаксел є дуже слабо розчинним у воді (менше ніж 10 мкг/мл) і в результаті не може бути практично одержаний у водному середовищі для внутрішньовенного введення. У цей час паклітаксел одержаний для внутрішньовенного введення пацієнтам із раком у розчині з поліоксіетилованою рициновою олією (Polyoxyl 35 або Cremophor®) як вихідним розчинником/поверхнево-активною речовиною з високими концентраціями етанолу, що використовується як допоміжний розчинник. Великими труднощами при введенні паклітакселу є вияв алергічних реакцій. Ці реакції, які включають важкі шкірні висипання, кропив'янку, прилив крові до обличчя, задишку, тахікардію та інші, можуть бути пояснені, принаймні, частково високими концентраціями етанолу і Cremophor, що використовуються як розчинники в композиції. Доцетаксел, аналог паклітакселу, напівсинтетично одержують із 10-деацетил бакатину III, нецитотоксичного попередника, екстрагованого з хвої *Taxus baccata* та етерифікованого з хімічно синтезованим бічним ланцюгом (Cortes і Pazdur, 1995, J. Clin. Oncol. 13(10):2643-55). Подібно до паклітакселу доцетаксел є дуже слабо розчинним у воді. У цей час найбільш переважний розчинник/поверхнево-активна речовина, що використовується для розчинення доцетакселу, являє собою полісорбат 80 (Tween 80) (Bissery зі співробітниками 1991 Cancer Res. 51(18):4845-52; Tomiak зі співробітниками 1992). Подібно до Cremophor Tween часто викликає алергічні реакції у пацієнтів. Далі, Tween 80 не може бути використаний із пристроєм для доставки PVC внаслідок його тенденції до знебарвлення діетилгексилфталату, який є високотоксичним.

Очищення напівсинтетичного паклітакселу і доцетакселу є складною проблемою внаслідок формування ряду продуктів деградації по ходу синтетичного способу. Крім того, виявлено, що очищені таксани зазнають деградації навіть у контрольованих умовах зберігання. Тому стає зрозумілим бажання розробити стабільні форми цих молекул, які зберігають бажані протипухлинні властивості. Попередні спроби одержання прийнятної доцетакселу були сфокусовані на способах одержання тригідратованих форм доцетакселу, які, можна вважати, мають істотно більшу стабільність ніж такі безводного продукту. Див., наприклад, Патент США №№ 6022985; 6838569.

Для того щоб добитися очікуваних терапевтичних ефектів слабозрчинних у воді агентів, таких як паклітаксел і доцетаксел, звичайно необхідно, щоб солюбілізована форма або нанодиспергована форма агента була введена пацієнту.

Таким чином, був розроблений ряд способів, які основані на використанні: допоміжних розчинників; поверхнево-активних речовин; розчинних форм лікарського засобу, наприклад, солей і сольватів; хімічно модифікованих форм лікарського засобу, наприклад, проліків; розчинних комплексів полімер-лікарський засіб; спеціальних лікарських носіїв, таких як ліпосоми; та інших. Дійсно, використання амфіфільних блок-співполімерних міцел привертає велику увагу як потенційно ефективний лікарський носій, який здатний солюбілізувати гідрофобний лікарський засіб у водному навколишньому середовищі.

Проведення кожного з вищезазначених способів ускладнене однією або декількома специфічними проблемами. Наприклад, проблеми способу, основаного на використанні поверхнево-активних міцел із солюбілізацією гідрофобних лікарських засобів, полягають у тому, що деякі поверхнево-активні речовини є відносно токсичними та осадження гідрофобних лікарських засобів відбувається при їх розведенні.

Раніше були розроблені основані на фосфоліпідах ліпосомні композиції для паклітакселу, Taxotere та інших активних таксанів (Straubinger зі співробітниками 1993, J. Natl. Cancer Inst. Monogr. (15):69-78; Straubinger зі співробітниками 1994; Sharma зі співробітниками 1993, Cancer Res. 53(24):557-81; Sharma і Straubinger 1994, Pharm. Res. 11(6):889-96; A. Sharma зі співробітниками 1995, J. Pharm. Sci. 84(12): 1400-4) і були вивчені фізичні властивості цих та інших таксанових композицій (Sharma і Straubinger 1994, Pharm. Res. 11(6):889-96; США Sharma зі співробітниками 1995, J. Pharm. Sci. 84(10): 1223-30; Balasubramanian і Straubinger 1994, Biochemistry 33(30):8941-7; Balasubramanian зі співробітниками 1994, J. Pharm. Sci. 83(10): 1470-6. Головною корисністю цих композицій є усунення токсичності, асоційованої з Cremophor EL ексципієнтом, і зниження токсичності самого таксану, як продемонстровано на деяких тваринних пухлинних моделях (Sharma зі співробітниками 1993, Cancer Res. 53(24):557-81; A. Sharma зі співробітниками 1995, J. Pharm. Sci. 84(12): 1400-4; Sharma зі співробітниками 1996, Cancer Lett. 107(2):265-272). Це спостереження розповсюджується на деякі таксани на додаток до паклітакселу (A. Sharma зі співробітниками 1995, J. Pharm. Sci. 84(12): 1400-4). У деяких випадках протипухлинна активність лікарського засобу виявляється небагато більшою в основаних на ліпосомах композиціях (Sharma зі співробітниками 1993, Cancer Res. 53(24):557-81).

Ці ліпосомні композиції включають фосфоліпіди та інші добавки на додаток до таксану і можуть зберігатися у висушеному стані. При додаванні водної фази в суміш, частинки формуються спонтанно і можуть мати форму ліпосом (Straubinger зі співробітниками 1993). Ліпосоми являють собою замкнені везикулярні структури, що складаються з обмеженої двошарової мембрани, що оточує водну серцевину. Переважний склад композиції (Sharma і Straubinger 1994) містить нейтральний (цвітер-іонний) фосфоліпід, такий як лецитин (фосфатидилхолін, 80-90% за молярним відношенням), поряд із негативно зарядженим фосфоліпідом, таким як фосфатидилгліцерин (10-20%). Останній запобігає агрегації частинок за допомогою електростатичного відштовхування. Вміст найбільш стабільного таксану знаходиться в діапазоні 3-4 мол.%

(стосовно загального вмісту фосфоліпиду); такі ліпосоми можуть бути фізично і/або хімічно стабільні протягом 2 місяців після гідратації. За більшості умов паклітаксельні композиції, що містять більш високі (наприклад, 8 мол.%) концентрації лікарського засобу, є дуже нестабільними і можуть осідати протягом декількох хвилин після одержання (Sharma і Straubinger 1994).

Найбільшу заклопотаність у цих композиціях викликав відносно низький вміст таксану в допустимих стабільних композиціях (3-5 мол.%), який викликає необхідність введення великої кількості фосфоліпиду (5-10 г) пацієнтам для того щоб дати розраховану дозу лікарського засобу. Хоча людям часто дають великі кількості ліпідів внутрішньовенно для Повного Парентерального Харчування (TPN), головною метою розробки було одержання таксанових ліпосом, що мають високий вміст таксану.

Інші підходи до розробки слаблорозчинного лікарського засобу для оральної або парентеральної доставки включають, наприклад, композиції, в яких слаблорозчинний лікарський засіб являє собою емульсію типу олія у воді, мікроемульсію або розчин міцел, або інші мультіламельярні частинки, які переносять. Оскільки такі підходи можуть бути призначені для деяких іонізованих, а також неіонізованих гідрофобних терапевтичних агентів, вони не мають переваги у вигляді унікальних кислотно-лужних хімічних властивостей і асоційованих розчинювальних властивостей іонізованих сполук.

Лікарські засоби, які є нерозчинними у воді, можуть мати достатні переваги при одержанні стабільної суспензії субмікронних частинок. Точний контроль розміру частинок є важливим для безпечного та ефективного застосування цих композицій. Частинки повинні бути меншими ніж сім мікрон у діаметрі для безпеки проходження через капіляри без викликання емболії (Allen зі співробітниками, 1987; Davis і Taube, 1978; Schroeder зі співробітниками, 1978; Yokel зі співробітниками, 1981, Toxocol. Lett. 9(2): 165-70).

Інший підхід розкритий у Патенті США № 5118528, який розкриває спосіб одержання наночастинок. Спосіб включає стадії: 1) одержання рідкої фази речовини в розчиннику або суміші розчинників, в яку можуть бути додані одна або декілька поверхнево-активних речовин; 2) одержання другої рідкої фази не розчинника або суміші не розчинників, не розчинник змішується з розчинником або сумішшю розчинників для речовини; 3) поєднання разом розчинів (1) і (2) із перемішуванням; і 4) видалення зайвих розчинників з одержанням колоїдної суспензії наночастинок. Патент '528 розкриває, що одержують частинки речовини менші ніж 500 нм без подачі енергії. Зокрема, патент '528 зазначає, що небажано використати високоенергетичне обладнання, таке як ультразвукові апарати і гомогенізатори.

Патент США № 4826689 розкриває спосіб одержання частинок однорідного розміру з водонерозчинних лікарських засобів або інших органічних сполук. Спочатку прийнятну тверду органічну сполуку розчиняють в органічному розчиннику і розчин може бути розведений у не розчиннику. Потім вливають водну осаджувальну рідину, осаджуючи неагреговані частинки з істотно однорідним середнім діаметром. Частинки потім відділяють від органічного розчинника. Залежно від органічної сполуки і бажаного розміру частинок параметри температури, відношення не розчинника до органічного розчинника, швидкість вливання, швидкість перемішування та об'єм можуть варіювати відповідно до патенту. Патент '689 розкриває, що цей спосіб формує лікарський засіб у метастабільному стані, який є термодинамічно нестабільним і який, зрештою, перетворюють у стабільніший кристалічний стан. Патент '689 розкриває систему пастки лікарського засобу в метастабільному стані, в якому вільна енергія зберігається між такою початковою лікарською розчину і стабільною кристалічною формою. Патент '689 розкриває застосування інгібіторів кристалізації (наприклад, полівінілпіролідон) і поверхнево-активних агентів (наприклад, полі(оксіетилен-ко-оксипропілен)), роблячи осад стабільним навіть при виділенні шляхом центрифугування, мембранного фільтрування або оборотного осмосу.

Інший підхід з наданням нерозчинних лікарських засобів для парентеральної доставки розкритий у Патенті США № 5145684. Патент '684 розкриває вологе розмелювання нерозчинного лікарського засобу в присутності поверхневого модифікатора з наданням лікарської частинки, що має в середньому ефективний розмір частинки менший ніж 400 нм. Патент '684 розкриває, що поверхневий модифікатор адсорбується на поверхні лікарської частинки в кількості, достатній для запобігання агломерації у великі частинки. Наночастинки нерозчинних лікарських засобів, одержані в умовах інтенсивних зсувних зусиль (наприклад, руйнування ультразвуком, гомогенізація при високому тиску або тощо) з біосумісними полімерами (наприклад, альбумін), розкриті, наприклад, у Патентах США №№5916596, 6506405 і 6537579 і також у Публікації Патенту США 2005/0004002 A1.

З урахуванням вищезазначеного існує потреба у фармацевтичних композиціях, що включають слаблорозчинні у воді лікарські засоби зі збільшеною фізичною і хімічною стабільністю, що усуває застосування фізіологічно шкідливих розчинників і ексципієнтів, і способах їхнього одержання. Бажано, щоб такі фармацевтичні композиції не деградували, залишалися стабільними в умовах зберігання і залишалися фізично і/або хімічно стабільними після повторної гідратації. Також було б бажано мати фармацевтичну композицію, що включає безводну форму слаблорозчинного у воді лікарського засобу, яка має збільшену розчинність у розчинниках, що традиційно використовуються, та ексципієнтах, а також у розчинниках і ексципієнтах, які не є фізіологічно шкідливими. Даний винахід представляє такі фармацевтичні композиції і способи.

Розкриття всіх публікацій, патентів, патентних заявок і посилання на опубліковані патентні заявки в даному описі включені в даний опис за допомогою посилання у всій своїй повноті.

Короткий виклад винаходу

Винахід представляє композиції і способи одержання стабільних фармацевтичних композицій доцетакселу. В одному варіанті здійснення винаходу винахід пропонує фармацевтичні композиції доцетакселу, що включають цитрат або його похідні. У другому варіанті здійснення винаходу винахід пропонує фармацевтичні композиції доцетакселу, що включають пірофосфат натрію. У третьому варіанті здійснення винаходу винахід пропонує фармацевтичні композиції доцетакселу, що включають ЕДТА або його похідні. У четвертому варіанті здійснення винаходу винахід пропонує фармацевтичні композиції доцетакселу, що включають глюконат натрію. У п'ятому варіанті здійснення винаходу винахід пропонує фармацевтичні

композиції доцетакселу, що включають цитрат і хлорид натрію. У шостому варіанті здійснення винаходу винахід пропонує композицію доцетакселу, що включає поверхнево-активну речовину, де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, являє собою безводну форму перед його включенням у композицію.

Відповідно, в одному аспекті винахід пропонує композиції (такі як фармацевтичні композиції), що включають слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент (такий як доцетаксел) і стабілізуючий агент, де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції далі включають біосумісний полімер (такий як білки-носії, описані в даному описі). Стабілізуючий агент включає, наприклад, комплексують агенти (такі як цитрат, яблучна кислота, едетат і пентетат), пірофосфат натрію і глюконат натрію.

В іншому аспекті пропонуються різні композиції (такі як фармацевтичні композиції), що включають доцетаксел, де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, являє собою безводну форму (наприклад, доцетаксел може бути безводним перед включенням у композицію). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція далі включає біосумісний полімер (такий як білок-носії, описаний у даному описі). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція далі включає стабілізуючий агент (як наприклад, стабілізуючі агенти, описані в даному описі). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає біосумісний полімер (такий як білки-носії, описані в даному описі), і стабілізуючий агент. У деяких варіантах здійснення винахід пропонує композиції (такі як фармацевтичні композиції), що включають доцетаксел і поверхнево-активну речовину, де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, являє собою безводну форму (наприклад, доцетаксел може бути безводним перед включенням у композицію). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція далі включає стабілізуючий агент (такий як стабілізуючі агенти, описані в даному описі).

Також пропонуються стандартні лікарські форми композицій, описаних у даному описі, вироби, що включають композиції згідно з винаходом або стандартні лікарські форми в прийнятній упаковці, і набори, що включають композиції.

Винахід також пропонує способи одержання і застосування цих композицій як описано в даному описі.

Потрібно розуміти, що одна, декілька або всі ознаки різних варіантів здійснення винаходу, описані в даному описі, можуть бути комбіновані з формуванням інших варіантів здійснення за даним винаходом.

Короткий опис фігур

Фіг.1 показує втрату маси тіла щурів у дозі 5 мг/кг доцетакселу для композиції доцетакселу з наночастинками альбуміну (Nab-доцетаксел) і Tween 80-доцетакселу (Taxotere®). Введення доз відбувалося в дні 0, 4 і 8.

Фіг.2 показує порівняння нейтропенії у щурів у дозі 5 мг/кг для Nab-доцетакселу і Tween 80-доцетакселу (Taxotere®). Введення доз відбувалося в дні 0, 4 і 8.

Фіг.3A-3D показують фармакокінетичне порівняння Nab-доцетакселу і Taxotere. Фіг.3A-3C показують концентрацію в плазмі Nab-доцетакселу і Taxotere® у дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг і 30 мг/кг відповідно. Фіг.3D показує лінійний зв'язок між AUC (ділянка під кривою) і дозою Nab-доцетакселу і нелінійний зв'язок між AUC і дозою Taxotere. Nab-доцетаксел показує лінійний зв'язок, що відповідає рівнянню $AUC=218 \cdot \text{Доза}$; Taxotere показує експонентну криву, що відповідає рівнянню $AUC=722 \cdot \exp(0,10 \cdot \text{Доза})$.

Фіг.4 показує інгібування зв'язування лікарського засобу з альбуміном у присутності поверхнево-активної речовини Tween 80 і Cremophor EL®/EtOH.

Фіг.5A і 5B показують протипухлинну активність (5A) і втрату маси тіла (5B) із Nab-доцетакселом у мишей із ксентотрансплантатом H29 раку товстої кишки. Мишам вводили Nab-доцетаксел у дозі 15 мг/кг, q4dх3.

Фіг. 6A і 6B показують протипухлинну активність (6A) і втрату маси тіла (6B) у мишей із ксентотрансплантатом HCT116 раку товстої кишки, яким вводили фізіологічний розчин, Nab-доцетаксел (22 мг/кг) і Taxotere (15 мг/кг).

Фіг. 7A і 7B показують втрату маси тіла (7A) і протипухлинну активність (7B) у мишей із ксентотрансплантатом PC3 раку передміхурової залози, яким вводили фізіологічний розчин, Nab-доцетаксел (10, 15, 20, 30 мг/кг) і Tween 80-доцетаксел (10 мг/кг).

Детальний опис винаходу

Даний винахід в одному з своїх варіантів здійснення винаходу пропонує композиції і способи одержання доцетакселу та інших слаботорозчинних у воді фармацевтичних агентів або лікарських засобів, які зберігають бажані терапевтичні ефекти і залишаються фізично і/або хімічно стабільними при витримуванні в певних умовах, таких як тривале зберігання, підвищена температура або розведення для парентерального введення.

Стабільна композиція являє собою, наприклад, таку композицію, яка залишається фізично і/або хімічно стабільною і, тому, не виявляє ознак осадження або випадання в осад протягом принаймні приблизно 8 годин, включаючи, наприклад, принаймні приблизно будь-які з 24 годин, 48 годин або аж до приблизно 96 годин після повторного відновлення або повторної гідратації. Наприклад, композиції можуть залишатися стабільними протягом принаймні 24 годин після повторного відновлення або повторної гідратації.

Стабільність суспензії звичайно (але не обов'язково) оцінюють у звичайних умовах транспортування і зберігання в очікуванні збуту продукту (таких як кімнатна температура (така як 20-25°C) або в умовах охолодження (таких як 4°C)). Наприклад, суспензія є стабільною при температурі зберігання, якщо вона не виявляє флокуляції або агломерації частинок, видимої неозброєним оком або видимої під оптичним мікроскопом при збільшенні в 1000 раз (або інші прийнятні методики характеристики частинок) протягом приблизно п'ятнадцяти хвилин після одержання суспензії. Стабільність може бути також оцінена в особливо несприятливих умовах температури, вологості, світла і/або інших із тестуванням стабільності композицій у прискореному тестуванні. Наприклад, стабільність може бути оцінена при температурі, яка є вищою ніж приблизно 40°C. Стабільність композиції також може бути оцінена, наприклад, за здатністю композиції залишатися суспендованою без вияву ознак осідання або розшарування або за здатністю композиції залишатися без зміни (тобто без видимих відмінностей) кольору або консистенції.

Стабільність сухої (такої як ліофілізована) композиції може бути оцінена на основі поведінки рідкої суспензії, одержаної з повторно відновленої або повторно гідратованої сухої суспензії.

Метою винаходу є надання фармацевтичних композицій, здатних підтримувати фізично і/або хімічно стабілізовані, терапевтично ефективні кількості слабोरозчинних у воді фармацевтичних агентів. Іншою метою винаходу є надання фармацевтичних композицій, здатних підтримувати фізично і/або хімічно стабілізовані, слабозчинні у воді фармацевтичні агенти при розведенні для введення пацієнту. Подальшою метою винаходу є надання фармацевтичних композицій, здатних підтримувати фізично і/або хімічно стабілізовані, терапевтично ефективні кількості слабозчинних у воді фармацевтичних агентів зі зменшеною токсичністю. Подальшою метою винаходу є надання стабільних фармацевтичних композицій із використанням безводного доцетакселу, а також композицій, одержаних при використанні безводного доцетакселу.

Подальшою метою винаходу є надання вдосконалених способів одержання фармацевтичних композицій, здатних підтримувати фізично і/або хімічно стабілізовані, терапевтично ефективні кількості слабозчинних у воді фармацевтичних агентів. Подальшою метою винаходу є надання вдосконалених способів одержання фармацевтичних композицій, здатних підтримувати фізично і/або хімічно стабілізований слабозчинний у воді фармацевтичний агент при розведенні для введення пацієнту. Подальшою метою винаходу є надання вдосконалених способів одержання фармацевтичних композицій, здатних підтримувати фізично і/або хімічно стабілізовані, терапевтично ефективні кількості слабозчинних у воді фармацевтичних агентів зі зменшеною токсичністю.

В одному варіанті здійснення винахід пропонує стерильну фармацевтичну композицію для парентерального введення, що включає слабозчинний у воді фармацевтичний агент, який фізично і/або хімічно стабілізований шляхом додавання ексципієнтів у композицію. До даного винаходу відносна стабільність певних слабозчинних фармацевтичних агентів обмежувалася їхнім використанням у парентеральних фармацевтичних композиціях внаслідок деградації в умовах зберігання і/або осадження при розведенні. Безліч різних фармацевтичних агентів не можуть бути задовільно одержані як парентеральні засоби внаслідок відсутності стабільної композиції.

Даний винахід призводить до дивного відкриття, що звичайні ексципієнти, такі як цитрат, здатні стабілізувати слабозчинні у воді фармацевтичні агенти, такі як доцетаксел. Тому первинною метою винаходу є надання композицій, що включають доцетаксел (та інші слабозчинні у воді фармацевтичні агенти) і ексципієнти з одержанням стабільних парентеральних фармацевтичних композицій. Тому в одному варіанті здійснення винахід пропонує фармацевтичну композицію, що включає доцетаксел і цитрат. В іншому варіанті здійснення винахід пропонує фармацевтичну композицію, що включає доцетаксел, цитрат і хлорид натрію.

Різні варіанти здійснення за винаходом

Винахід пропонує композиції (такі як фармацевтичні композиції), що включають слабозчинний у воді фармацевтичний агент і стабілізуючий агент, де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. Наприклад, композиція може включати доцетаксел і стабілізуючий агент, де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції далі включають біосумісний полімер. У деяких варіантах здійснення винаходу біосумісний полімер являє собою білок-носії (такий як альбумін, наприклад, людський сироватковий альбумін (HSA)). У деяких варіантах здійснення винаходу стабільність композиції принаймні в 1,5 рази (включаючи, наприклад, принаймні приблизно будь-яку з: 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 15x, 20x, 25x, 30x або більше) більша в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу слабозчинний у воді фармацевтичний агент є нестабільним у композиції, що не включає стабілізуючий агент.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується композиція, що включає слабозчинний у воді фармацевтичний агент і стабілізуючий агент, де стабілізуючий агент являє собою комплексоутворюючий агент і де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується композиція, що включає доцетаксел і стабілізуючий агент, де стабілізуючий агент являє собою комплексоутворюючий агент і де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція далі включає біосумісний полімер. У деяких варіантах здійснення винаходу біосумісний полімер являє собою білок-носії (такий як альбумін, наприклад, HSA). У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент являє собою полідентат комплексоутворюючий агент. У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент включає одну або декілька груп карбонової кислоти. У деяких варіантах здійснення винаходу комплексоутворюючий агент не є дефероксаміном (тобто, інший ніж дефероксамін). У деяких варіантах здійснення винаходу комплексоутворюючий агент являє собою будь-який із: (і в деяких варіантах здійснення винаходу вибраний із групи, що складається з) едетату, цитрату, яблучної кислоти, пентетату, трометаміну, їхніх похідних і їхніх сумішей. У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент являє собою цитрат або його похідну (таку як цитрат натрію, і в деяких варіантах здійснення винаходу лимонну кислоту). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає цитрат натрію і хлорид натрію. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає приблизно 200 мМ цитрату і приблизно 300 мМ хлориду натрію. У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент являє собою едетат або його похідну (таку як ЕДТА).

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується композиція, що включає слабозчинний у воді фармацевтичний агент і стабілізуючий агент, де стабілізуючий агент являє собою глюконат натрію і де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується композиція, що включає доцетаксел і стабілізуючий агент, де стабілізуючий агент являє собою глюконат натрію і де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція далі включає біосумісний полімер. У деяких варіантах здійснення винаходу біосумісний полімер являє собою білок-

що включають (у різних варіантах здійснення винаходу, що складаються з або що складаються в основному з) слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент і альбумін; і 2) стабілізуючий агент, де масове відношення альбуміну до слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента в композиції становить приблизно 18:1 або менше (включаючи, наприклад, будь-яке з: від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 2:1 до приблизно 15:1, від приблизно 3:1 до приблизно 12:1, від приблизно 4:1 до приблизно 10:1 і приблизно 9:1) і де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент покритий альбуміном.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає: 1) частинки (такі як наночастинки), що включають (у різних варіантах здійснення винаходу, що складаються з або що складаються в основному з) доцетаксел і альбумін; і 2) стабілізуючий агент, де масове відношення альбуміну і доцетакселу в композиції складає від приблизно 0,01:1 до приблизно 100:1 і де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає: 1) частинки (такі як наночастинки), що включають (у різних варіантах здійснення винаходу, що складаються з або що складаються в основному з) доцетаксел і альбумін; і 2) стабілізуючий агент, де масове відношення альбуміну і доцетакселу в композиції становить приблизно 18:1 або менше (включаючи, наприклад, будь-яке з: від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 2:1 до приблизно 15:1, від приблизно 3:1 до приблизно 12:1, від приблизно 4:1 до приблизно 10:1 і приблизно 9:1) і де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу доцетаксел покритий альбуміном. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція істотно вільна (така як вільна) від поверхнево-активних речовин. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає стабільну водну суспензію частинок (таких як наночастинки), що включає доцетаксел і альбумін (таких як частинки доцетакселу, покриті альбуміном), де композиція далі включає стабілізуючий агент, де масове відношення альбуміну і доцетакселу в композиції становить приблизно 18:1 або менше (включаючи, наприклад, від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 2:1 до приблизно 15:1, від приблизно 3:1 до приблизно 12:1, від приблизно 4:1 до приблизно 10:1 і приблизно 9:1) і де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає суху (таку як ліофілізована) композицію, яка може бути повторно відновлена, повторно суспендована або повторно гідратована з формуванням звичайно стабільної водної суспензії частинок (таких як наночастинки), що включає доцетаксел і альбумін (такий як доцетаксел, покритий альбуміном), де композиція далі включає стабілізуючий агент, де масове відношення альбуміну і доцетакселу в композиції становить приблизно 18:1 або менше (включаючи, наприклад, будь-яке з: від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 2:1 до приблизно 15:1, від приблизно 3:1 до приблизно 12:1, від приблизно 4:1 до приблизно 10:1 і приблизно 9:1) і де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент являє собою комплексоутворюючий агент, такий як будь-який із: (і в деяких варіантах здійснення винаходу вибраний із групи, що складається з) едетату, цитрату, яблучної кислоти, пентетату, трометаміну, їхніх похідних і їхніх сумішей. У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент являє собою цитрат або його похідну (таку як цитрат натрію). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає цитрат натрію і хлорид натрію. У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент являє собою едетат або його похідну (таку як ЕДТА). У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент являє собою глюконат натрію. У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент являє собою пірофосфат натрію.

У деяких варіантах здійснення винаходу частинки (такі як наночастинки) у композиції мають середній або усереднений діаметр не більший ніж приблизно будь-який із: 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 і 100 нм. У деяких варіантах здійснення винаходу передній або усереднений діаметр частинок знаходиться між від приблизно 20 до приблизно 400 нм. У деяких варіантах здійснення винаходу середній або усереднений діаметр частинок знаходиться між від приблизно 40 до приблизно 200 нм. У деяких варіантах здійснення винаходу частинки або краплі є додатними для стерильного фільтрування.

Композиції, розкриті в даному описі, можуть бути стабільною водною суспензією слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента, такою як стабільна водна суспензія слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента в концентрації будь-якої із: від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг/мл, включаючи, наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/мл, від приблизно 0,1 до приблизно 20 мг/мл, від приблизно 1 до приблизно 15 мг/мл, від приблизно 1 до приблизно 10 мг/мл, від приблизно 2 до приблизно 8 мг/мл, від приблизно 4 до приблизно 6 мг/мл і приблизно 5 мг/мл. У деяких варіантах здійснення винаходу концентрація слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента складає принаймні приблизно будь-яку з: 1 мг/мл, 1,3 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл і 50 мг/мл.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є сухою (такою як ліофілізована) композицією, яка може бути повторно відновлена, повторно суспендована або повторно гідратована з формуванням стабільної водної суспензії слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є рідкою (такою як водна) композицією, одержаною шляхом повторного відновлення або повторного суспендування сухої композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є інтермедіатом рідкої (такої як водна) композиції, яка може бути висушена (така як ліофілізована).

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є прийнятною для парентерального (таке як внутрішньовенне) введення. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є прийнятною для багаторазового введення. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є придатною для стерильного фільтрування. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція не викликає значних побічних ефектів у індивідуума (такого як людина) при введенні індивідууму. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції, описані в даному описі, є суттєво вільними (така як вільна) від поверхнево-активних речовин. Композиції, що містять стабілізуючий агент, описані в даному описі, можуть далі включати цукор (включаючи, наприклад, сахарозу, маніт, фруктозу, лактозу, мальтозу і трегалозу) або інші допоміжні засоби ліофілізації або

повторного відновлення.

У деяких варіантах здійснення винаходу кількість стабілізуючого агента в композиції знаходиться нижче за рівень, який індукує токсичний ефект (тобто вище за клінічно допустимий рівень токсичності) або знаходиться на рівні, де потенційний побічний ефект може бути контрольованим або таким, що переноситься пацієнтом, коли композицію вводять індивідууму.

В іншому аспекті пропонуються композиції (такі як фармацевтична композиція), що включають доцетаксел, де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, являє собою безводну форму (наприклад, доцетаксел може бути безводним перед включенням у композицію). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція далі включає стабілізуючий агент (такий як стабілізуючі агенти, описані в даному описі). Композиції, які включають застосування безводного доцетакселу, далі описані в розділі нижче.

У деяких варіантах здійснення композиція включає доцетаксел і біосумісний полімер (такий як білок-носії, наприклад, альбумін), де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, являє собою безводну форму. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає частинки (такі як наночастинки), що включають доцетаксел і біосумісний полімер (такий як білок-носії, наприклад, альбумін), де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, являє собою безводну форму.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає наночастинки, що включають доцетаксел і альбумін, де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, являє собою безводну форму. У деяких варіантах здійснення винаходу масове відношення альбуміну і доцетакселу в композиції складає менше ніж приблизно 18:1, включаючи, наприклад, будь-яке з: від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 2:1 до приблизно 15:1, від приблизно 3:1 до приблизно 12:1, від приблизно 4:1 до приблизно 10:1 і приблизно 9:1. У деяких варіантах здійснення винаходу доцетаксел покритий альбуміном. У деяких варіантах здійснення винаходу наночастинки в композиції мають середній або усереднений розмір частинки не більший ніж приблизно 200 нм. У деяких варіантах здійснення винаходу частинки в композиції є придатними для стерильного фільтрування. У деяких варіантах здійснення винаходу наночастинки в композиції мають дві або більше властивостей.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає доцетаксел і поверхнево-активну речовину, де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, являє собою безводну форму. У деяких варіантах здійснення винаходу поверхнево-активна речовина, що використовується для одержання композиції, є безводною. У деяких варіантах здійснення винаходу поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат (такий як Tween 80). У деяких варіантах здійснення винаходу поверхнево-активна речовина являє собою Sretorphor. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція далі включає стабілізуючий агент (такий як стабілізуючі агенти, описані в даному описі).

Композиції, одержані з безводним доцетакселом, можуть бути сухими (такі як ліофілізовані) композиціями. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є рідкою (такою як водна) композицією, одержаною шляхом повторного відновлення або повторного суспендування сухої композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є інтермедіатом рідкої (такої як водна) композиції, яка може бути висушена (така як ліофілізована).

Також пропонуються композиції стандартних лікарських форм, описані в даному описі, виробі, що включають композиції за винаходом або стандартні лікарські форми в прийнятній упаковці (такій як ампули або пробірки (включаючи герметичні ампули або пробірки і стерильні герметичні ампули або пробірки)), і набори, що включають композиції. Винахід також пропонує способи одержання композицій, як описано в даному описі.

Також пропонуються способи стабілізації слаботорозчинного у воді фармацевтичного агента в композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб стабілізації слаботорозчинного у воді фармацевтичного агента в композиції (такий як композиція наночастинок), що включає комбінування композиції (такої як композиція наночастинок), що включає слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент, зі стабілізуючим агентом, де одержана в результаті композиція є стабільною за тих самих умов, за яких композиція є нестабільною перед додаванням стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу спосіб далі включає ідентифікацію і відбір композиції, яка є нестабільною за однієї або декількох умов. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція для відбору включає слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент і білок-носії (такий як альбумін).

Також пропонуються способи застосування композицій, описаних у даному описі. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб лікування раку в індивідуума (такого як людина), що включає введення індивідууму ефективної кількості композиції, що включає слаботорозчинний у воді антибластомний агент, білок-носії (такий як альбумін) і стабілізуючий агент, де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб лікування раку в індивідуума (такого як людина), що включає введення індивідууму ефективної кількості композиції, що включає доцетаксел, білок-носії (такий як альбумін) і стабілізуючий агент, де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає частинки (такі як наночастинки), що включають доцетаксел і білок-носії. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає частинки (такі як наночастинки), що включають доцетаксел і альбумін (такі як альбумін-вмісні наночастинкові композиції доцетакселу або Nab-доцетакселу). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає Nab-доцетаксел і цитрат. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає Nab-доцетаксел, цитрат і хлорид натрію (такий як 200 мМ хлориду натрію і приблизно 300 мМ цитрату натрію). У деяких варіантах здійснення винаходу раку являє собою будь-який із: раку передміхурової залози, раку товстої кишки, раку голови і шиї, раку молочної залози, раку підшлункової залози, раку легень і раку яєчника. У деяких варіантах здійснення винаходу раку являє собою солідну пухлину. У деяких варіантах винаходу композицію вводять принаймні приблизно будь-яким зі способів: один раз кожні три тижні, один раз кожні два тижні, один раз на тиждень, два рази на тиждень, три рази на тиждень, чотири рази на тиждень, п'ять разів на

тиждень, шість разів на тиждень або щодня. У деяких варіантах здійснення винаходу композицію вводять (з перервами або без перерв) протягом принаймні приблизно будь-якого з наступних інтервалів: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 або більше місяця(ів). У деяких варіантах здійснення винаходу композицію вводять за допомогою будь-якого зі способів: внутрішньовенного, внутрішньоартеріального, орального, топічного або інгаляційного способів застосування.

Загальне посилання на "композиції" або "композицію" включає і застосовне до композицій за винаходом. Винахід також пропонує фармацевтичні композиції, що включають компоненти, описані в даному описі.

Посилання на доцетаксел у даному описі застосовується до доцетакселу або його похідних (або аналогів) і, таким чином, винахід розглядає і включає обидва ці варіанти. Посилання на "доцетаксел" спрощує опис і є ілюстративним. Похідні або аналоги доцетакселу включають, але не обмежуються ними, сполуки, які структурно подібні до доцетакселу або знаходяться в тому ж загальному хімічному класі що і доцетаксел, наприклад, таксани. У деяких варіантах здійснення винаходу похідна або аналог доцетакселу зберігає аналогічну біологічну, фармакологічну, хімічну і/або фізичну властивість (включаючи, наприклад, функціональність) доцетакселу. Приклади похідних доцетакселу або аналогів включають паклітаксел і ортатаксел. Той же самий принцип опису застосовують до інших агентів, наведених у даному описі, таких як включаючи, наприклад, стабілізуючі агенти і слаблорозчинні у воді фармацевтичні агенти (такі як таксан (включаючи паклітаксел, ортатаксел або інші таксани), гелданамицин, 17-аліламіногелданамицин, тіоколіцин і його димери, рапаміцин, циклоспорин, епотилон, радицикол і комбретастатин).

Потрібно розуміти, що аспекти і варіанти здійснення за винаходом, описані в даному описі, включають "що складаються" і/або "що складаються в основному з" аспекти і варіанти здійснення винаходу.

Стабілізуючі агенти

Різні композиції, описані в даному описі, включають стабілізуючий агент. Термін "стабілізуючий агент", використаний у даному описі, стосується агента, який посилює стабільність композиції в порівнянні з композицією без додавання стабілізуючого агента. У подібних варіантах здійснення винаходу стабільність композиції, що містить стабілізуючий агент, є принаймні приблизно в 1,5× (включаючи, наприклад принаймні приблизно будь-яку з: 2×, 3×, 4×, 5×, 6×, 7×, 8×, 9×, 10×, 15×, 20×, 25×, 30× або більше) більшою в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента.

Як описано вище, стабільність композиції може бути оцінена за здатністю слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента залишатися не осадженим або не випадати в осад (наприклад, на основі візуального спостереження і/або спостереження за допомогою мікроскопа) у рідкій суспензії понад певного періоду часу. Стабільність сухої (такої як ліофілізована) композиції може бути оцінена на основі поведінки рідкої суспензії, одержаної після повторного відновлення або повторної гідратації сухої композиції.

У деяких варіантах винаходу стабілізуючий агент сповільнює або запобігає осадженню або випаданню в осад слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента в рідкій суспензії. У деяких варіантах винаходу стабілізуючий агент сповільнює або запобігає кристалізації слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента в композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу, коли композиція включає частинки слаблорозчинних у воді агентів, стабілізуючий агент може запобігати або сповільнювати зміну розміру частинок у композиції.

Стабілізуючі агенти, зокрема, застосовують для композицій, які будуть в іншому випадку виявляти значну нестабільність. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу композиція перед додаванням стабілізуючого агента є стабільною протягом менше ніж приблизно 24 годин (включаючи, наприклад, менше ніж приблизно будь-яку з 12, 10, 8, 6, 4 або 2 години). У деяких варіантах здійснення винаходу слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент у рідкій суспензії перед додаванням стабілізатора осаджують або переводять в осад принаймні приблизно 24 години (включаючи, наприклад, менше ніж приблизно будь-яку з: 12, 10, 8, 6, 4 або 2 годин). У деяких варіантах здійснення винаходу композицію перед додаванням стабілізуючого агента осаджують або переводять в осад принаймні приблизно 24 години, коли концентрація слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента складає більше ніж приблизно 0,1 мг/мл (включаючи, наприклад, більше ніж приблизно будь-яку з: 0,5 мг/мл, 1 мг/мл, 1,3 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл або 10 мг/мл). У деяких варіантах здійснення винаходу композицію перед додаванням стабілізуючого агента осаджують або переводять в осад при розведенні композиції для парентерального введення. Додавання стабілізуючого агента в такі композиції дозволяє композиціям залишатися стабільними (наприклад, не випадати в осад або не відстоюватися) за подібних умов. Відповідно, у деяких варіантах здійснення винаходу пропонується композиція, що включає слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент і стабілізуючий агент, де композиція (така як композиція наночастинок) стабілізується у тих самих умовах, в яких композиція без стабілізуючого агента є нестабільною. У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент сповільнює або запобігає осадженню або випаданню в осад слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента в рідкій суспензії композиції за умов, коли слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент буде в іншому випадку випадати в осад або відстоюватися.

Прийнятні стабілізуючі агенти включають, але не обмежуються ними, цитрат натрію (всі форми, 0,01-20% маса/об'єм), пірофосфат натрію (0,1-10% маса/об'єм), ЕДТА (всі форми, 0,01-20%), пентетат (всі форми, 0,01-20%), глюконат натрію (0,1-10% маса/об'єм) та їхні прийнятні комбінації. Масовий відсоток (w/v) стосується відсотка стабілізуючого агента в рідкій композиції або у разі твердої композиції масового відсотка (w/v) стабілізуючого агента при повторному відновленні або повторній гідратації. Стабілізуючий агент повинен бути використаний у кількості, достатній для збільшення стабільності композиції. Переважно, кількість стабілізуючого агента, що використовується, буде забезпечувати стабільну композицію, яка не виявляє ознак осадження або утворення осаду протягом принаймні приблизно 8 годин, переважніше принаймні приблизно 24 годин після повторного відновлення або повторної гідратації, переважніше принаймні приблизно 48 годин, найпреважніше протягом принаймні приблизно 72 годин.

У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент являє собою комплексоутворюючий агент. Ці комплексоутворюючі агенти є специфічними до конкретного іона металу (такого як кальцій, цинк, магній і т.ін.), або виявляють специфічність до широкого спектра іонів металу. У деяких варіантах здійснення винаходу

комплексоутворюючий агент являє собою полідентат. У деяких варіантах здійснення винаходу комплексоутворюючий агент включає одну або декілька груп карбонової кислоти. У деяких варіантах здійснення винаходу комплексоутворюючий агент не є дефероксаміном. Прийнятні комплексоутворюючі агенти включають, але не обмежуються ними, едетат, цитрат, яблучну кислоту, пентетат, трометамін і їхні похідні.

Один стабілізуючий агент, що розглядається в даному описі, являє собою едетат, тобто етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТА) та її похідні. Прийнятні едетати включають едетат динатрію, едетат тринатрію, едетат тетранатрію та едетат динатрію кальцію. У деяких варіантах винаходу едетат є в композиціях у концентрації від приблизно 0,01 мг/мл до приблизно 200 мг/мл, включаючи, наприклад, від приблизно 0,05 мг/мл до приблизно 150 мг/мл, від приблизно 0,1 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, від приблизно 0,2 мг/мл до приблизно 50 мг/мл, від приблизно 0,5 мг/мл до приблизно 20 мг/мл, від приблизно 1 мг/мл до приблизно 10 мг/мл і від приблизно 1 мг/мл до приблизно 5 мг/мл. У деяких варіантах винаходу масове відношення едетату і слаборозчинного у воді фармацевтичного агента (такого як доцетаксел) у композиції складає від приблизно 0,002:1 до приблизно 40:1, включаючи, наприклад, від приблизно 0,01:1 до приблизно 30:1, від приблизно 0,02:1 до приблизно 20:1, від приблизно 0,04:1 до приблизно 10:1, від приблизно 0,1:1 до приблизно 4:1, від приблизно 0,2:1 до приблизно 2:1, від приблизно 0,2:1 до приблизно 1:1.

Інший стабілізуючий агент, що розглядається в даному описі, являє собою цитрат або його похідну (тобто лимонна кислота або її похідні), таку як цитрат натрію. Прийнятні концентрації цитрату включають, наприклад, від приблизно 0,1 мг/мл до приблизно 200 мг/мл, включаючи, наприклад, будь-яку з: від приблизно 0,2 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, від приблизно 0,3 мг/мл до приблизно 50 мг/мл, від приблизно 0,5 мг/мл до приблизно 10 мг/мл і від приблизно 1 мг/мл до приблизно 5 мг/мл. У деяких варіантах здійснення винаходу концентрація цитрату складає менше ніж приблизно 200 мг/мл, таку як менше ніж приблизно будь-яка з: 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 або 0,2 мг/мл. У деяких варіантах здійснення винаходу масове відношення цитрату і слаборозчинного у воді фармацевтичного агента (такого як доцетаксел) у композиції складає від приблизно 0,02:1 до приблизно 40:1, включаючи, наприклад, будь-яке з: від приблизно 0,04:1 до приблизно 20:1, від приблизно 0,06:1 до приблизно 10:1, від приблизно 0,1:1 до приблизно 2:1 і від приблизно 0,2:1 до приблизно 1:1. У деяких варіантах здійснення винаходу масове відношення цитрату і слаборозчинного у воді фармацевтичного агента в композиції складає менше ніж приблизно будь-яке з: 20:1; 10:1; 8:1; 5:1; 2:1; 1:1; 0,8:1; 0,5:1; 0,2:1 і 0,1:1.

Будь-яка форма цитрату прийнятна для застосування за даним винаходом і включає, наприклад, лимонну кислоту і цитрат натрію. Цитрат натрію є особливо переважним. Коли застосовують цитрат натрію прийнятні концентрації включають від приблизно 1 до 600 мМ. Коли застосовують цитрат і хлорид натрію прийнятні концентрації включають від приблизно 1 до 600 мМ і 1-1000 мМ відповідно. У деяких варіантах здійснення винаходу концентрації цитрату і хлориду натрію складають від приблизно 50 до приблизно 200 мМ і від приблизно 300 до приблизно 500 мМ відповідно. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає приблизно 50 мМ цитрату (такого як цитрат натрію) і приблизно 500 мМ хлориду натрію. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає приблизно 200 мМ цитрату (такого як цитрат натрію) і приблизно 300 мМ хлориду натрію. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є сухою (така як ліофілізована) композицією, де масове відношення цитрату до доцетакселу в композиції становить приблизно 17:1 і, коли присутній хлорид натрію, масове відношення хлориду натрію до доцетакселу становить приблизно 3,5:1. В інших варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент не є цитратом (тобто іншим ніж цитрат).

Стабілізуючий агент також може бути пентетатом (включаючи пентетат кальцію тринатрію). У деяких варіантах здійснення винаходу кількість пентетату знаходиться в концентрації від приблизно 0,01 мг/мл до приблизно 200 мг/мл, включаючи, наприклад, будь-яку з: від приблизно 0,05 мг/мл до приблизно 150 мг/мл, від приблизно 0,1 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, від приблизно 0,2 мг/мл до приблизно 50 мг/мл, від приблизно 0,5 мг/мл до приблизно 20 мг/мл, від приблизно 1 мг/мл до приблизно 10 мг/мл і від приблизно 1 мг/мл до приблизно 5 мг/мл. У деяких варіантах здійснення винаходу масове відношення пентетату і слаборозчинного фармацевтичного агента (такого як доцетаксел) у композиції складає від приблизно 0,002:1 до приблизно 40:1, включаючи, наприклад, будь-яке з: від приблизно 0,01:1 до приблизно 30:1, від приблизно 0,02:1 до приблизно 20:1, від приблизно 0,04:1 до приблизно 10:1, від приблизно 0,1:1 до приблизно 4:1, від приблизно 0,2:1 до приблизно 2:1, від приблизно 0,2:1 до приблизно 1:1.

Інший стабілізуючий агент, що розглядається в даному описі, являє собою трометамін. Трометамін, як використано в даному описі, стосується 2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіолу, також відомого як TRIS. У деяких варіантах здійснення винаходу трометамін знаходиться в концентрації від приблизно 0,1 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, включаючи, наприклад, від приблизно 0,5 мг/мл до приблизно 50 мг/мл, від приблизно 1 мг/мл до приблизно 10 мг/мл і від приблизно 2 мг/мл до приблизно 5 мг/мл. У деяких варіантах здійснення винаходу масове відношення трометаміну і слаборозчинного у воді фармацевтичного агента в композиції складає від приблизно 0,02:1 до приблизно 20:1, включаючи, наприклад, від 0,1:1 до приблизно 10:1, від приблизно 0,2:1 до приблизно 2:1 і від приблизно 0,4:1 до приблизно 1:1.

Інші прийнятні метал комплексоутворюючі стабілізуючі агенти та їхні зразкові кількості включають, але не обмежуються ними, сорбат калію (0,5 мг/мл), аскорбат натрію (1 мг/мл), формальдегід сульфоксилат натрію (0,1 мг/мл) і монотіогліцерин (5 мг/мл).

У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент являє собою пірофосфат натрію. Прийнятна концентрація пірофосфату натрію включає будь-яку з: від приблизно 0,1 до приблизно 10% (маса/об'єм), від приблизно 0,5 до приблизно 5% і від приблизно 1 до приблизно 2%. У деяких варіантах здійснення винаходу масове відношення пірофосфату натрію і слаборозчинного у воді фармацевтичного агента в композиції складає будь-яке з: від приблизно 0,2:1 до приблизно 20:1, від приблизно 1:1 до приблизно 10:1, від приблизно 2:1 до приблизно 4:1.

У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент являє собою глюконат натрію. Прийнятна концентрація глюконату натрію включає будь-яку з: від приблизно 0,1 до приблизно 10% (маса/об'єм), від

приблизно 0,5 до приблизно 5% і від приблизно 1 до приблизно 2%. У деяких варіантах здійснення винаходу масове відношення глюконату натрію і слабозрчинного у воді фармацевтичного агента в композиції складає будь-яке з: від приблизно 0,2:1 до приблизно 20:1, від приблизно 1:1 до приблизно 10:1, від приблизно 2:1 до приблизно 4:1.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиції, описані в даному описі, включають принаймні два (включаючи, наприклад принаймні будь-який із: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10) різних стабілізуючих агента (такі як стабілізуючі агенти, описані в даному описі).

Слабозрчинні у воді фармацевтичні агенти

Композиції, розкриті в даному описі, включають слабозрчинні у воді фармацевтичні агенти. Наприклад, розчинність у воді слабозрчинного у воді фармацевтичного агента при 20-25°C може бути меншою ніж приблизно 10 мг/мл, включаючи, наприклад, менше ніж приблизно будь-яку з: 5; 2; 1; 0,5; 0,2; 0,1; 0,05; 0,02 і 0,01 мг/мл.

Слабозрчинні у воді фармацевтичні агенти, що розглядаються для застосування на практиці за даним винаходом, включають слабозрчинні у воді фармацевтично активні агенти, діагностичні агенти, агенти, що мають харчову цінність і таке інше. Слабозрчинні у воді фармацевтичні агенти можуть бути, наприклад: анальгетиками/антипіретиками; анестетиками; протиастматичними агентами; антибіотиками; антидепресантами; протидіабетичними агентами; протигрибковими агентами; антигіпертензивними агентами; протизапальними агентами; антибластомними агентами; анкісіолітичними агентами; імуносупресорними агентами; агентами проти мігрені; седативними агентами; антиангінальними агентами; антипсихотичними агентами; агентами для лікування маніакальних станів; протиаритмічними агентами; протиартритними агентами; агентами проти подагри; антикоагулянтами; тромболітичними агентами; антифібринолітичними агентами; гемореологічними агентами; антитромбоцитарними агентами; антиконвульсантами; агентами проти хвороби Паркінсона; антигістамінними/протисвербіжними агентами; агентами, що використовуються для регуляції кальцію; антибактеріальними агентами; антивірусними агентами; протимікробними агентами; протинфекційними агентами; бронходилататорами; гормонами, гіпоглікемічними агентами; гіполіпідемічними агентами; противиразковими/протирефлюксними агентами; агентами проти нудоти/блювання; розчинними в олії вітамінами (наприклад, вітаміни А, D, E, K і тощо).

У деяких варіантах здійснення винаходу слабозрчинний у воді фармацевтичний агент являє собою антибластомний агент. У деяких варіантах здійснення винаходу слабозрчинний у воді фармацевтичний агент являє собою хіміотерапевтичний агент.

Прийнятні слабозрчинні у воді фармацевтичні агенти включають, але не обмежуються ними, таксани (такі як паклітаксел, доцетаксел, ортатаксел та інші таксани), епотилони, камптотецини, колхіцини, гелданаміцини, амідарони, гормони щитовидної залози, амфотерицин, кортикостероїди, пропифол, мелатонін, циклоспорин, рапаміцин (сіролімус) і похідні, такролімус, мікофенолові кислоти, іфосфамід, вінорелбін, ванкоміцин, гемцитабін, SU5416, тіотепа, блеоміцин, діагностичні радіоконтрастні агенти та їхні похідні. Інші слабозрчинні у воді фармацевтичні агенти, які застосовують у композиціях за винаходом, описані, наприклад, у Патентах США №№ 5916596, 6096331, 6749868 і 6537539. Додаткові приклади слабозрчинних у воді фармацевтичних агентів включають ті сполуки, які слабозрчинні у воді і які перераховані у "Therapeutic Category and Biological Activity Index" of The Merck Index (12th Edition, 1996).

У деяких варіантах здійснення винаходу слабозрчинний у воді фармацевтичний агент являє собою будь-який із: (і в деяких варіантах здійснення винаходу вибраний із групи, що складається з) паклітакселу, доцетакселу, ортатакселу або іншого таксану або аналога таксану, 17-аліламіногелданаміцину (17-AAG), 18-похідної гелданаміцину, камптотецину, пропифолу, амідарону, циклоспорину, епотилону, радіциколу, комбретастатину, рапаміцину, амфотерицину, ліотироніну, епотилону, колхіцину, тіоколхіцину та його димерів, гормону щитовидної залози, вазоактивного кишкового пептиду, кортикостероїдів, мелатоніну, такролімусу, мікофенолових кислот, епотилонів, радіциколів, комбретастатинів та їхнього аналога або похідної. У деяких варіантах здійснення винаходу слабозрчинний у воді фармацевтичний агент являє собою будь-який із: (і в деяких варіантах здійснення винаходу вибраний із групи, що складається з) паклітакселу, доцетакселу, ортатакселу або інших таксанів, гелданаміцину, 17-аліламіногелданаміцину, тіоколхіцину та його димерів, рапаміцину, циклоспорину, епотилону, радіциколу і комбретастатину. У деяких варіантах здійснення винаходу слабозрчинний у воді фармацевтичний агент являє собою рапаміцин. У деяких варіантах здійснення винаходу слабозрчинний у воді фармацевтичний агент являє собою 17-AAG. У деяких варіантах винаходу слабозрчинний у воді фармацевтичний агент являє собою тіоколхіциновий димер (такий як IDN5404).

У деяких варіантах здійснення винаходу слабозрчинний у воді фармацевтичний агент являє собою таксан або його похідну, яка включає, але не обмежується ними, паклітаксел, доцетаксел і IDN5109 (ортатаксел) або їхню похідну. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає некрystalічний і/або аморфний таксан (такий як паклітаксел або його похідну). У деяких варіантах здійснення винаходу композицію одержують шляхом застосування безводного таксану (такого як безводний доцетаксел або його похідну).

У деяких варіантах здійснення винаходу слабозрчинний у воді фармацевтичний агент являє собою доцетаксел або його похідну. У деяких варіантах здійснення доцетаксел у композиції є некрystalічним або аморфним. У деяких варіантах здійснення винаходу доцетаксел знаходиться в будь-якій одній або декількох наступних формах: безводній, напівгідратованій, дигідратованій і тригідратованій формах. Був наданий безводний доцетаксел з одержанням стабільнішої композиції, ніж такий, одержаний із гідратованим доцетакселом, таким як тригідрат або напівгідрат доцетакселу, і особливо корисний для одержання композицій доцетакселу, описаних у даному описі.

Біосумісні полімери і білки-носії

Композиції, розкриті в даному описі, можуть також включати біосумісні полімери, такі як білки-носії, далі описані в даному описі.

Як використано в даному описі, термін "біосумісний" описує речовину, яка істотно не змінює або не

впливає будь-яким шкідливим шляхом на біологічну систему, в яку її вводять. Біосумісний полімер включає такі, що зустрічаються в природі, або синтетичні біосумісні матеріали, такі як білки, полінуклеотиди, полісахариди (наприклад, крохмаль, целюлоза, декстрини, альгінати, хітозан, пектин, гіалуронова кислота, і тощо), і ліпіди. Прийнятні біосумісні полімери включають, наприклад, ті, що зустрічаються в природі або синтетичні білки, такі як альбумін, інсулін, гемоглобін, лізозим, імуноглобуліни, сс-2-макроглобулін, фібронектин, вітронектин, фібриноген, казеїн і таке інше, а також комбінації двох будь-яких із них або більше. Синтетичні полімери включають, наприклад, поліалкіленгліколи (наприклад, лінійний або розгалужений ланцюг), полівініловий спирт, поліакрилати, полігідроксietилметакрилат, поліакрилову кислоту, поліетилноксазолін, поліакриламід, поліізопропілові акриламід, полівінілпіролідон, полілактид/гліколід і таке інше, та їхні комбінації.

Термін "білки" стосується поліпептидів або полімерів амінокислот будь-якої довжини (включаючи повну довжину або фрагменти), які можуть бути лінійними або розгалуженими, включаючи модифіковані амінокислоти, і/або є перерваними не амінокислотами. Термін також охоплює амінокислотний полімер, який був модифікований за природою або шляхом втручання; наприклад, формування дисульфідного зв'язку, глікозилування, ліпідизація, ацетилювання, фосфорилування або будь-яка інша маніпуляція або модифікація. Також включеними в цей термін є, наприклад, поліпептиди, що містять один або декілька аналогів амінокислоти (включаючи, наприклад, неприродні амінокислоти і так далі), а також інші модифікації, відомі в даній галузі. Білки, описані в даному описі, можуть бути такими, що зустрічаються в природі, тобто одержаними з або що походять із природного джерела (такого як кров), або синтезованими (такими як хімічно синтезовані або синтезовані за допомогою технології рекомбінантної ДНК).

Приклади прийнятних білків включають білки, що знаходяться при нормальних умовах у крові або плазмі, які включають, але не обмежуються ними, альбумін, імуноглобулін, включаючи IgA, ліпопротеїни, аполіпопротеїн В, α -кислий глікопротеїн, β -2-макроглобулін, тироглобулін, трансферин, фібронектин, фактор VII, фактор VIII, фактор IX, фактор X і таке інше. У деяких варіантах здійснення винаходу білок-носії являє собою некротичний білок, такий як казеїн, α -лактальбумін, β -лактоглобулін. Білки можуть бути природними за своїм походженням або одержаними синтетично. У деяких варіантах здійснення винаходу білок являє собою альбумін, такий як HSA. HSA являє собою високо розчинний глобулярний білок з M_r 65K і складається з 585 амінокислот. HSA є найбільш поширеним білком у плазмі і пояснює 70-80% колоїдного осмотичного тиску людської плазми. Амінокислотна послідовність HSA містить всього 17 дисульфідних містків, один вільний тиол (Cys 34) і єдиний триптофан (Trp 214). Було показано внутрішньовенне використання розчину HSA для профілактики і лікування гіповолемічного шоку (див., наприклад, Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) і Houser зі співробітниками, Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)) і в поєднанні з обмінним переливанням крові для лікування неонатальної гіпербілірубінемії (див., наприклад, Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)). Розглядаються інші альбуміни, такі як бичачий сироватковий альбумін. Застосування таких альбумінів, що не стосуються людини, може бути призначено, наприклад, у контексті застосування цих композицій для ссавців, які не є людиною, таких як худоба (включаючи домашніх тварин і сільськогосподарських тварин).

Людський сироватковий альбумін (HSA) має численні гідрофобні сайти зв'язування (усього вісім для жирних кислот, ендогенний ліганд HSA) і зв'язує різноманітний набір фармацевтичних агентів, особливо нейтральних і негативно заряджених гідрофобних сполук (Goodman зі співробітниками, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). Були запропоновані два високоафінних сайти зв'язування в субдоменах IIA і IIIA HSA, які являють собою дуже витягнуті гідрофобні кармани із зарядженими залишками лізину та аргініну біля поверхні, яка функціонує як точки зв'язування полярних елементів лігандів (див., наприклад, Fehske зі співробітниками, Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (1981), Voram, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curry зі співробітниками, Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998), Sugio зі співробітниками, Protein Eng., 12, 439-46 (1999), He зі співробітниками, Nature, 358, 209-15 (1992) і Carter зі співробітниками, Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)). Було показано, що паклітаксел і пропופол зв'язують HSA (див., наприклад, Paal зі співробітниками, Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (2001), Purcell зі співробітниками, Biochim. Biophys. Acta, 1478(1), 61-8 (2000), Altmayer зі співробітниками, Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995) і Garrido зі співробітниками, Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim, 41, 308-12 (1994)). Крім того, було показано, що доцетаксел зв'язується з білками плазми людини (див., наприклад, Urien зі співробітниками, Invest. New Drugs, 14(2), 147-51 (1996)).

З наданням прикладу білки-носії далі описані нижче. Потрібно розуміти, що цей опис звичайно стосується біосумісних полімерів.

Білок-носії (такий як альбумін) у композиції звичайно служить носієм для слабозрчинного у воді фармацевтичного агента, тобто білок-носії у композиції робить слабозрчинний у воді фармацевтичний агент легше суспендованим у водному середовищі або сприяє підтримці суспензії в порівнянні з композиціями, які не включають білок-носії. Це допомагає уникнути застосування токсичних розчинників для солюбілізації слабозрчинного у воді фармацевтичного агента, і тому може зменшувати один або декілька побічних ефектів від введення слабозрчинного у воді фармацевтичного агента індивідууму (такому як людина).

Так у деяких варіантах здійснення винаходу композиція, описана в даному описі, істотно вільна (така як вільна) від поверхнево-активних речовин (такої як Tween 20). Композиція є "істотно вільною від поверхнево-активної речовини", якщо кількість поверхнево-активної речовини в композиції не є достатньою для викликання одного або декількох побічних ефектів у індивідуума, коли композицію вводять індивідууму.

У деяких варіантах здійснення винаходу білок-носії асоційований зі слабозрчинним у воді фармацевтичним агентом, тобто композиція включає асоційований із білком-носієм слабозрчинний у воді фармацевтичний агент. "Асоціація" або "асоційований" застосовується в даному описі в загальному значенні і стосується білка-носія, що впливає на поведінку і/або властивість слабозрчинного у воді фармацевтичного агента у водній композиції. Наприклад, білок-носії і слабозрчинний у воді фармацевтичний агент вважаються "асоційованими", якщо білок-носії робить слабозрчинний у воді фармацевтичний агент легше

суспендованим у водному середовищі в порівнянні з композицією без білка-носія. В іншому прикладі білок-носії і слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент асоційовані, якщо білок-носії стабілізує слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент у водній суспензії. Наприклад, білок-носії і слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент можуть бути представлені в частинці або наночастинці, які далі описані в даному описі.

Слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент є "стабілізованим" за допомогою білка-носія у водній суспензії, якщо він залишається суспендованим у водному середовищі (такому як без видимого осадження або утворення осаду) протягом тривалого періоду часу, такого як протягом принаймні приблизно будь-яка із: 0,1; 0,2; 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 24; 36; 48; 60 або 72 годин. Суспензія звичайно, але не обов'язково, прийнятна для введення індивідууму (такому як людина). Як описано вище, стабільність суспензії є в деяких варіантах здійснення винаходу збільшеною при кімнатній температурі (такій як 20-25°C) або в умовах охолодження (таких як 4°C). Стабільність також може бути оцінена в умовах прискореного тестування, таких як температура, яка вище ніж приблизно 40°C. Як описано вище, стабільність суспензії може бути далі збільшена шляхом додавання стабілізуючих агентів, описаних у даному описі.

Білок-носії і слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент можуть бути асоційовані різноманітним чином. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу білок-носії змішують зі слаблорозчинним у воді фармацевтичним агентом. У деяких варіантах здійснення винаходу білок-носії інкапсулює в або захоплює слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент. У деяких варіантах здійснення винаходу білок-носії пов'язаний (такий як нековалентно пов'язаний) зі слаблорозчинним у воді фармацевтичним агентом. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція може виявляти один або декілька вищезгаданих аспектів.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає частинки (такі як наночастинки), що включають (у різних варіантах здійснення винаходу що перебувають, в основному, з) слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент і білок-носії. Коли слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент знаходиться в рідкій формі, частинки або наночастинки також згадуються як краплі або нанокраплі. У деяких варіантах здійснення винаходу слаблорозчинний у воді фармацевтичний агент покритий білком-носієм. Частинки (такі як наночастинки) слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента були розкриті, наприклад, у Патентах США №№5916596, 6506405 і 6537579, а також у Патентній публікації США №2005/0004002A1.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає частинки (такі як наночастинки) із середнім або усередненим діаметром не більшим ніж приблизно 1000 нанометрів (нм), таким як менше ніж приблизно будь-який із: 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 і 100 нм. У деяких варіантах здійснення винаходу середній або усереднений діаметр частинок складає не більше ніж приблизно 200 нм. У деяких варіантах здійснення винаходу середній або усереднений діаметр частинок знаходиться між від приблизно 20 до приблизно 400 нм. У деяких варіантах здійснення винаходу середній або усереднений діаметр частинок знаходиться між від приблизно 40 до приблизно 200 нм. У деяких варіантах здійснення винаходу наночастинки в композиції мають середній або усереднений розмір частинки не більше ніж 200 нм. У деяких варіантах здійснення винаходу частинки є придатними для стерильного фільтрування.

Частинки (такі як наночастинки), описані в даному описі, можуть бути представлені в сухій композиції (такій як ліофілізована композиція) або суспендовані в біосумісному середовищі. Прийнятне біосумісне середовище включає, але не обмежуються ними, воду, забуферене водне середовище, фізіологічний розчин, необов'язково забуферені розчини амінокислот, необов'язково забуферені розчини білків, необов'язково забуферені розчини цукру, необов'язково забуферені розчини вітамінів, необов'язково забуферені розчини синтетичних полімерів, ліпидовмісні емульсії і таке інше.

Кількість білка-носія в композиції, описаній у даному описі, буде варіювати залежно від слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента та інших компонентів у композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає білок-носії у кількості, достатній для стабілізації слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента у водній суспензії, наприклад, у формі стабільної колоїдної суспензії (такої як стабільна суспензія наночастинок). У деяких варіантах здійснення винаходу білок-носії знаходиться в кількості, яка зменшує швидкість утворення осаду слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента у водному середовищі. Для композицій, що містять частинки, кількість білка-носія також залежить від розміру і щільності частинок слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента.

У деяких варіантах здійснення винаходу білок-носії представлений у кількості, яка є достатньою для стабілізації слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента у водній суспензії в певній концентрації. Наприклад, концентрація слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента в композиції складає від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг/мл, включаючи, наприклад, будь-яку з: від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/мл, від приблизно 0,1 до приблизно 20 мг/мл, від приблизно 1 до приблизно 10 мг/мл, від приблизно 2 до приблизно 8 мг/мл і від приблизно 4 до приблизно 6 мг/мл. У деяких варіантах здійснення винаходу концентрація слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента складає принаймні приблизно будь-яку з: 1,3 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл і 50 мг/мл. У деяких варіантах здійснення винаходу білок-носії представлений у кількості, яка дозволяє уникнути застосування поверхнево-активних речовин (таких як Tween 80 або Cremophor), так що композиція є вільною або істотно вільною від поверхнево-активної речовини (такої як Tween 80 або Cremophor).

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція в рідкій формі включає від приблизно 0,1% до приблизно 50% (маса/об'єм) (наприклад, приблизно 0,5% (маса/об'єм), приблизно 5% (маса/об'єм), приблизно 10% (маса/об'єм), приблизно 15% (маса/об'єм), приблизно 20% (маса/об'єм), приблизно 30% (маса/об'єм), приблизно 40% (маса/об'єм), приблизно 50% (маса/об'єм)) білка-носія. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція в рідкій формі включає від приблизно 0,5% до приблизно 5% (маса/об'єм) білка-носія.

У деяких варіантах здійснення винаходу масове відношення білка-носія, наприклад, альбуміну, до слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента є таким, що достатня кількість слаблорозчинного у воді фармацевтичного агента зв'язується з або транспортується клітиною. Хоча масове відношення білка-носія до фармацевтичного агента буде оптимізоване для різних комбінацій білка-носія і лікарського засобу, звичайне

масове відношення білка-носія, наприклад, альбуміну, до фармацевтичного агента (маса/маса) складає від приблизно 0,01:1 до приблизно 100:1, включаючи, наприклад, будь-яке з: від приблизно 0,02:1 до приблизно 50:1, від приблизно 0,05:1 до приблизно 20:1, від приблизно 0,01:1 до приблизно 20:1, від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 2:1 до приблизно 15:1, від приблизно 3:1 до приблизно 12:1, від приблизно 4:1 до приблизно 10:1, від приблизно 5:1 до приблизно 9:1 і приблизно 9:1. У деяких варіантах здійснення винаходу масове відношення білка-носія до слабозрочинного у воді фармацевтичного агента складає приблизно будь-яке з 18:1 або менше, таке як приблизно будь-яке з: 15:1 або менше, 14:1 або менше, 13:1 або менше, 12:1 або менше, 11:1 або менше, 10:1 або менше, 9:1 або менше, 8:1 або менше, 7:1 або менше, 6:1 або менше, 5:1 або менше, 4:1 або менш і 3:1 або менше.

У деяких варіантах здійснення винаходу білок-носії забезпечує композицію для введення індивідууму (такому як людина) без значних побічних ефектів. У деяких варіантах здійснення винаходу білок-носії (такий як альбумін) знаходиться в кількості, яка є ефективною зі зменшенням одного або декількох побічних ефектів введення слабозрочинного у воді фармацевтичного агента людині. Термін "зменшення одного або декількох побічних ефектів введення слабозрочинного у воді фармацевтичного агента" стосується зменшення, полегшення, елімінації або уникнення одного або декількох небажаних ефектів, викликаних слабозрочинним у воді фармацевтичним агентом, а також побічних ефектів, викликаних доставляючими переносниками (такими як розчинники, які роблять слабозрочинні у воді фармацевтичні агенти, прийнятними для ін'єкції), які використовують для доставки слабозрочинного у воді фармацевтичного агента. Такі побічні ефекти включають, наприклад, мієлосупресію, нейротоксичність, гіперчутливість, запалення, венозне подразнення, флебіт, біль, шкірне подразнення, периферичну невротію, нейтропенічну лихоманку, анафілактичну реакцію, венозний тромбоз, екстравазацію та їхні комбінації. Ці побічні ефекти, однак, є просто ілюстративними та інші побічні ефекти або комбінації побічних ефектів, асоційовані з різними фармацевтичними агентами, можуть бути зменшені.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає частинки (такі як наночастинки), що включають (у різних варіантах здійснення винаходу, що складаються з або що складаються в основному з) слабозрочинний у воді фармацевтичний агент і альбумін, де масове відношення альбуміну до слабозрочинного у воді фармацевтичного агента в композиції (маса/маса) складає від приблизно 0,01:1 до приблизно 100:1, включаючи, наприклад, будь-яке з: від приблизно 0,02:1 до приблизно 50:1, від приблизно 0,05:1 до приблизно 20:1, від приблизно 0,1:1 до приблизно 20:1, від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 2:1 до приблизно 15:1, від приблизно 3:1 до приблизно 12:1, від приблизно 4:1 до приблизно 10:1, від приблизно 5:1 до приблизно 9:1 і приблизно 9:1. У деяких варіантах здійснення винаходу масове відношення білка-носія до слабозрочинного у воді фармацевтичного агента складає приблизно будь-яке з: 18:1 або менше, 15:1 або менше, 14:1 або менше, 13:1 або менше, 12:1 або менше, 11:1 або менше, 10:1 або менше, 9:1 або менше, 8:1 або менше, 7:1 або менше, 6:1 або менше, 5:1 або менше, 4:1 або менш і 3:1 або менше. У деяких варіантах здійснення винаходу слабозрочинний у воді фармацевтичний агент покритий альбуміном. У деяких варіантах здійснення винаходу частинки (такі як наночастинки), що включають слабозрочинний у воді фармацевтичний агент і альбумін, суспендовані у водному середовищі (такому як водне середовище, що містить альбумін). Наприклад, композиція може бути колоїдною суспензією частинок слабозрочинного у воді фармацевтичного агента (таких як наночастинки). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є сухою (такою як ліофілізована) композицією, яка може бути повторно відновлена або повторно суспендована в стабільну суспензію частинок або описана в даному описі. Концентрація слабозрочинного у воді фармацевтичного агента в рідкій композиції або повторно відновленій композиції може бути розведена (0,1 мг/мл) або концентрована (100 мг/мл), включаючи наприклад, будь-яку з: від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/мл, від приблизно 0,1 до приблизно 20 мг/мл, від приблизно 1 до приблизно 10 мг/мл, від приблизно 2 до приблизно 8 мг/мл, від приблизно 4 до приблизно 6 мг/мл і 5 мг/мл. У деяких варіантах здійснення винаходу концентрація слабозрочинного у воді фармацевтичного агента (такого як доцетаксел) є більшою, ніж приблизно 0,1 мг/мл. У деяких варіантах здійснення винаходу концентрація слабозрочинного у воді фармацевтичного агента є більшою, ніж приблизно будь-яка з: 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 або 50 мг/мл. У деяких варіантах здійснення винаходу слабозрочинний у воді фармацевтичний агент являє собою таксан або його похідну (такий як доцетаксел або його похідну).

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає частинки (такі як наночастинки), що включають доцетаксел, такі як наночастинки із середнім або усередненим діаметром між від приблизно 20 до приблизно 400 нм. У деяких варіантах здійснення винаходу частинки мають середній або усереднений діаметр між від приблизно 40 до приблизно 200 нм. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає частинки (такі як наночастинки), що включають (у різних варіантах здійснення винаходу що перебувають в основному з) доцетаксел і альбумін. У деяких варіантах здійснення винаходу доцетаксел покритий альбуміном. У деяких варіантах здійснення винаходу масове відношення альбуміну до доцетакселу (маса/маса) у композиції складає від приблизно 0,01:1 до приблизно 100:1, включаючи, наприклад, будь-яке з: від приблизно 0,02:1 до приблизно 50:1, від приблизно 0,05:1 до приблизно 20:1, від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 2:1 до приблизно 15:1, від приблизно 3:1 до приблизно 12:1. У деяких варіантах здійснення винаходу відношення альбуміну до доцетакселу (маса/об'єм) складає приблизно будь-яке з: 18:1 або менше, 15:1 або менше, 14:1 або менше, 13:1 або менше, 12:1 або менше, 10:1 або менше, 9:1 або менше, 8:1 або менше, 7:1 або менше, 6:1 або менше, 5:1 або менше, 4:1 або менш і 3:1 або менше.

У деяких варіантах здійснення винаходу частинки (такі як наночастинки), що включають доцетаксел і альбумін, суспендовані у водному середовищі (такому як водне середовище, що містить альбумін). Наприклад, композиція може бути колоїдною суспензією доцетаксел-вмісних частинок (таких як наночастинки). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є сухою (такою як ліофілізована композиція), яка може бути повторно відновлена у водну суспензію доцетаксел-вмісних частинок. У деяких варіантах здійснення винаходу концентрація доцетакселу в композиції знаходиться між приблизно 0,1 мг/мл і приблизно 100 мг/мл, включаючи наприклад, будь-яку з: від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/мл, від приблизно 0,1 до приблизно

20 мг/мл, від приблизно 1 до приблизно 10 мг/мл, від приблизно 2 до приблизно 8 мг/мл, від приблизно 4 до приблизно 6 мг/мл і приблизно 5 мг/мл. У деяких варіантах здійснення винаходу концентрація доцетакселу складає принаймні приблизно будь-яку з: 1,3 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл і 50 мг/мл.

Безводний доцетаксел

На додаток до застосування стабілізуючих агентів, розкритих у даному описі (таких як цитрат натрію і цитрат натрію/хлориду натрію) було виявлено, що застосування безводного доцетакселу призводить до одержання стабільнішої композиції ніж та, яка могла бути одержана з гідратованим доцетакселом, таким як тригідрат або напівгідрат доцетакселу. Композиції безводного доцетакселу за даним винаходом далі поліпшують стабільність водних суспензій наночастинок так, що стабільність суспензій до або після ліофілізації перевищує 1 день. Крім того, перевага придбаної стабільності безводного доцетакселу також розповсюджується на стандартні композиції, такі як композиції з Tween 80, Cremophor або іншими відомими поверхнево-активними речовинами.

Так відповідно до даного винаходу доцетаксел може бути розчинений у фармацевтично прийнятному розчиннику або розчинниках у кінцевій концентрації в діапазоні приблизно 1-99% об'єм/об'єм, переважніше в діапазоні приблизно 5-25% об'єм/об'єм. Розчинники включають, наприклад, хлоровані розчинники, етилацетат, етанол, тетрагідрофуран, діоксан, ацетонітрил, ацетон, диметилсульфоксид, диметилформамід, метилпіролідон, олії, такі як соєва олія, сафлорова олія та інші придатні для ін'єкції олії і таке інше.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція, включає доцетаксел, де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, знаходиться в безводній формі. У деяких варіантах здійснення винаходу винахід пропонує композицію, що включає доцетаксел, де принаймні деяка кількість доцетакселу в композиції знаходиться в безводній формі. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу принаймні приблизно 10% (такий як принаймні приблизно будь-який з: 20%, 30%, 40% і 50%) доцетакселу в композиції знаходиться в безводній формі. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція далі включає стабілізуючий агент (такий як стабілізуючий агент, описаний у даному описі).

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає доцетаксел і біосумісний полімер (такий як білок-носії, описаний у даному описі, наприклад, альбумін), де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, знаходиться в безводній формі. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає доцетаксел, біосумісний полімер (такий як білок-носії, описаний у даному описі, наприклад, альбумін) і стабілізуючий агент (такий як стабілізуючий агент, описаний у даному описі), де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, знаходиться в безводній формі. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є істотно вільною (такою як вільна) від поверхнево-активних речовин. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція включає поверхнево-активну речовину.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція, включає доцетаксел і біосумісний полімер (такий як білок-носії, наприклад, альбумін), де принаймні деяка кількість доцетакселу в композиції знаходиться в безводній формі. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу принаймні приблизно 10% (такий як принаймні приблизно будь-який із: 20%, 30%, 40% і 50%) доцетакселу в композиції знаходиться в безводній формі. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція далі включає стабілізуючий агент (такий як стабілізуючий агент, описаний у даному описі).

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція, включає доцетаксел і поверхнево-активну речовину, (таку як безводна поверхнево-активна речовина), де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, знаходиться в безводній формі. У деяких варіантах здійснення винаходу поверхнево-активна речовина, що використовується для одержання композиції, знаходиться в безводній формі. Прийнятні поверхнево-активні речовини включають, наприклад, полісорбат (такий як Tween) і Cremophor. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція може далі включати стабілізуючий агент, описаний у даному описі. У деяких варіантах здійснення винаходу винахід пропонує композицію, що включає доцетаксел і поверхнево-активну речовину, де принаймні деяка кількість доцетакселу в композиції знаходиться в безводній формі. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу принаймні приблизно 10% (така як принаймні приблизно будь-яка з: 20%, 30%, 40% і 50%) доцетакселу в композиції знаходиться в безводній формі.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція, розкрита в даному описі, є сухою (такою як ліофілізована) композицією, яка може бути повторно відновлена, повторно суспендована або повторно гідратована звичайно з формуванням стабільної водної суспензії доцетакселу. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є рідкою (такою як водна) композицією, одержаною за допомогою повторного відновлення або повторного суспендування сухої композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція є інтермедіатом рідкої (такої як водна) композиції, яка може бути висušена (така як ліофілізована).

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб одержання композицій, що включають доцетаксел і поверхнево-активну речовину, де спосіб включає комбінування безводного доцетакселу з поверхнево-активною речовиною. У деяких варіантах здійснення винаходу поверхнево-активна речовина, що використовується для одержання композиції, є безводною. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб одержання композиції, що включає доцетаксел і біосумісний полімер (такий як білки-носії, наприклад, альбумін), де спосіб включає комбінування безводного доцетакселу з біосумісним полімером (таким як білок-носії, наприклад, альбумін). Також пропонується композиції, одержані за допомогою способів, описаних у даному описі.

Інші компоненти в композиціях

Композиції, розкриті в даному описі, можуть включати інші агенти, ексципієнти або стабілізатори з поліпшенням властивостей композиції. Приклади прийнятних ексципієнтів і розчинники включають, але не обмежуються ними, лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, аравійську камедь, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, фізіологічний розчин, патоку, метилцелюлозу, метил- і пропілгідроксибензоати, тальк, стеарат магнію і мінеральне масло. Композиції можуть додатково включати змашувальні агенти, зволожувальні агенти,

емульгвальні і суспендувальні агенти, консервувальні агенти, підсолонувальні агенти або ароматизуючі агенти. Приклади емульгвальних агентів включають складний ефір токоферолу, такий як поліетиленглікольсукцинат токоферолу і таке інше, плуронік® (блоксополімер поліоксіетилену і поліоксипропілену), емульгатори, основані на сполуках поліоксіетилену, Spal 80 і споріднені сполуки, та інші емульгатори, відомі в даній галузі і затверджені для застосування у тварин і людини лікарські форми. Композиції можуть бути складені так, щоб забезпечити швидке, безперервне або сповільнене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнту за допомогою застосування процедур, добре відомих у даній галузі.

Переважаючі композиції для введення шляхом ін'єкції включають такі композиції, які містять слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент як активний інгредієнт в асоціації з поверхнево-активним агентом (або жодожувальний агент або поверхнево-активна речовина) або у формі емульсії (наприклад, емульсії типу вода в олії або олія у воді). Можуть бути додані інші інгредієнти, наприклад, маніт або інші фармацевтично прийнятні переносники, якщо необхідно.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиція прийнятна для введення людині. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція прийнятна для введення ссавцеві, такому як, у ветеринарному контексті, включаючи худобу і сільськогосподарських тварин. Існує широкий ряд прийнятних композицій за винаходом (див., наприклад, Патенти США №№ 5916596 і 6096331). Наступні композиції і способи є просто типовими і у жодному разі не обмежені. Композиції, прийнятні для орального введення, можуть складатися з: а) рідких розчинів, таких як ефективна кількість сполуки, розчиненої в розріджувачах, таких як вода, фізіологічний розчин або апельсиновий сік; б) капсул, саше або таблеток, де кожна містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта як тверду речовину або гранули; в) суспензій у відповідній рідині; г) прийнятних емульсій; і д) порошків. Таблетовані форми можуть включати одну або декілька з: лактози, маніту, кукурудзяного крохмалю, картопляного крохмалю, мікрокристалічної целюлози, камеді, желатину, колоїдного двоокису кремнію, кроскармелози натрію, тальку, стеарату магнію, стеаринової кислоти та інших ексципієнтів, барвників, розріджувачів, забуферених агентів, зволожувальних агентів, консервантів, ароматизуючих агентів і фармакологічно сумісних ексципієнтів. Форми для розсмоктування можуть включати активний інгредієнт в ароматизатор, звичайно сахарозу і камедь або трагакант, а також пастилки, що включають активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин, або сахароза і камедь, емульсії, гелі і таке інше, що містять на додаток до активного інгредієнту такі ексципієнти як відомі в даній галузі.

Композиції, прийнятні для парентерального введення включають водні і безводні, ізотонічні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати і розчинені речовини, які роблять композицію сумісною з кров'ю передбачуваного реципієнта, і водні і безводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендувальні агенти, солюбілізатори, загусники, стабілізатори і консерванти. Композиції можуть бути представлені в герметичних контейнерах, що містять лікарський засіб у дозах на один прийом або для багаторазового прийому, таких як ампули і пробірки, і можуть зберігатися у висушеному-замороженому (ліофілізованому) стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого ексципієнта, наприклад, води, для ін'єкцій, безпосередньо перед використанням. Екстемпоральні ін'єкційні розчини і суспензії можуть бути одержані зі стерильних порошків, гранул і таблеток типу, описаного раніше. Композиції, що вводять шляхом ін'єкцій, є переважними.

Композиції, прийнятні для аерозольного введення, включають композицію за винаходом, що включає водні і безводні ізотонічні стерильні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати і розчинені речовини, а також водні і безводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендувальні агенти, солюбілізатори, загусники, стабілізатори і консерванти індивідуально або в комбінації з іншими прийнятними компонентами, які можуть бути одержані в аерозольних композиціях для введення за допомогою інгаляції. Ці аерозольні композиції можуть бути вміщені в ті, що знаходяться під тиском прийнятні пропеленти, такі як дихлордифторметан, пропан, азот і таке інше. Вони також можуть бути одержані як фармацевтичні продукти для препаратів, що не знаходяться під тиском, такі як інгалятор або пульверизатор.

У деяких варіантах здійснення винаходу композицію складають із рН у діапазоні від приблизно 4,5 до приблизно 9,0, включаючи наприклад, рН у діапазонах будь-яких із: від приблизно 5,0 до приблизно 8,0; від приблизно 6,5 до приблизно 7,5 і від приблизно 6,5 до приблизно 7,0. У деяких варіантах здійснення винаходу рН композиції складають не менше ніж приблизно 6, включаючи, наприклад, не менше ніж приблизно будь-який із: 6,5; 7 або 8 (такий як приблизно 7,5 або приблизно 8). Композиція також може бути одержана ізотонічною з кров'ю шляхом додавання прийнятного модифікатора тоничності, такого як гліцерин.

Також пропонуються вироби, що включають композиції, розкриті в даному описі, у прийнятній упаковці. Прийнятна упаковка для композицій, описана в даному описі, відома в даній галузі і включає, наприклад, пробірки (такі як герметичні пробірки), посудини (такі як герметичні посудини), ампули, банки, гнучкі упаковки (наприклад, герметична поліефірна плівка майлар або пластикові контейнери) і таке інше. Ці вироби далі можуть бути стерилізовані і/або герметично закриті. Також пропонуються стандартні лікарські форми, що включають композиції, розкриті в даному описі. Ці стандартні лікарські форми можуть зберігатися в прийнятній упаковці в разовій стандартній лікарській формі або в багаторазовій стандартній лікарській формі і також можуть бути далі стерилізовані і/або герметично закриті.

Даний винахід також пропонує набори, що включають композиції (або стандартні лікарські форми і/або вироби), описані в даному описі, і можуть далі включати інструкцію(ї) для способів застосування композиції, таку як використана далі в даному описі. У деяких варіантах здійснення винаходу набір за винаходом включає описану вище упаковку. В іншому варіанті здійснення винаходу набір за винаходом включає упаковку, описану вище, і другу упаковку, що включає буфер. Він може далі включати інші матеріали, бажані з точки зору промисловості і користувача, включаючи інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки, шприци і листівки-вкладиші в упаковці з інструкціями для виконання будь-яких способів, описаних у даному описі.

Також можуть надаватися набори, які містять достатні дози слаботорозчинного у воді фармацевтичного агента (такого як доцетаксел), як описано в даному описі, із забезпеченням ефективного лікування

індивідуума протягом тривалого періоду часу, такого як будь-який із: тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 6 тижнів, 8 тижнів, 3 місяці, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців або більше. Набори можуть також включати безліч стандартних доз слаботорозчинного у воді фармацевтичного агента і фармацевтичної композиції та інструкції для застосування та упаковані в кількості, достатній для зберігання і використання в аптеках, наприклад, у лікарняних аптеках і змішаних аптеках.

Спосіб одержання і застосування композицій

Також пропонуються способи одержання і застосування композицій, розкритих у даному описі. Наприклад, пропонується спосіб одержання композиції, що включає слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент (такий як таксан, наприклад, паклітаксел, доцетаксел або ортатаксел), необов'язково біосумісний полімер (такий як білок-носії наприклад, альбумін) і стабілізуючий агент, де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента, що включає комбінування (таке як змішування) композиції, що містить слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент і необов'язково біосумісний полімер (такий як білок-носії), зі стабілізуючим агентом.

Також пропонуються способи формування наночастинок доцетакселу, одержані в умовах інтенсивних зсувних зусиль (наприклад, руйнування ультразвуком, гомогенізація при високому тиску або тощо). Препарат наночастинок із біосумісних полімерів (наприклад, альбумін), розкритий, наприклад, у Патентах США №№ 5916596, 6506405 і 6537579, і також у Публікації Патенту США 2005/0004002 A1, включеного в даний опис за допомогою посилання.

Коротко, слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент (такий як доцетаксел) розводять в органічному розчиннику і розчин може бути доданий у водний розчин альбуміну. Суміш піддають гомогенізації при високому тиску. Органічний розчинник потім може бути видалений шляхом випарювання. Одержана дисперсія може бути далі ліофілізована. Прийнятні органічні розчинники включають, наприклад, кетон, складний ефір, простий ефір, хлоровані розчинники та інші розчинники, відомі в даній галузі. Наприклад, органічний розчинник може бути метиленхлоридом або хлороформом/етанолом (наприклад, у відношенні 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 або 9:1).

Було дивно виявити, що композиції доцетакселу, такі як ті, що одержані у вище цитованих посиланнях, мають стабільність, що зберігається менше ніж 1 день. Дійсно, при тестуванні багато які композиції були стабільні протягом тільки 4-8 годин. Даний винахід передбачає збільшення рідкої стабільності і стабільності після повторного відновлення шляхом додавання певних стабілізаторів перед формуванням наночастинок або після того як наночастинок сформовані.

Тому пропонуються способи стабілізації композиції, що включає слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент, які включають комбінування композиції зі стабілізуючим агентом, де одержана в результаті композиція є стабільною в тих же умовах, при яких композиція є нестабільною перед додаванням стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу спосіб далі включає ідентифікацію і відбір композиції, яка є нестабільною за певних умов. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція для відбору включає слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент і білок-носії (такий як альбумін). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція для відбору включає частинки (такі як наночастинок), що включають слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент і білок-носії (такий як альбумін).

Фармацевтично прийнятні ексципієнти також можуть бути додані в композицію. Фармацевтично прийнятні ексципієнти можуть бути розчином, емульсією або суспензією. Наприклад, емульсія пропофолу в маслі і стабілізована лецитином добре відома в даній галузі. Також можна одержати інші емульсійні або наночастинкові композиції за винаходом. Емульсією формують шляхом гомогенізації при високому тиску та інтенсивних зсувних зусиллях. Таку гомогенізацію зручно виконувати в гомогенізаторі високого тиску, звичайно працюючому при тиску в діапазоні від приблизно 3000 до 30000 psi. Переважно такі способи виконують при тиску в діапазоні від приблизно 6000 до 25000 psi. Одержана в результаті емульсія включає дуже маленькі нанокраплі безводного розчинника, що містить розчинений фармакологічно активний агент, і дуже маленькі нанокраплі білок-стабілізуючого агента. Прийнятні способи гомогенізації включають способи, що забезпечують високе зусилля зсуву і кавітацію, такі як, наприклад, гомогенізація при високому тиску, змішувачі з великими зсувними зусиллями, руйнування ультразвуком, імпульси з великими зсувними зусиллями і таке інше.

Колоїдні системи, одержані відповідно до даного винаходу, можуть бути далі перетворені в порошкову форму шляхом видалення води, наприклад, шляхом ліофілізації при прийнятному профілі температура/час. Білок, (наприклад, HSA) сам діє як кріопротектор і порошок легко повторно відновлюється шляхом додавання води, фізіологічного розчину або буфера без необхідності застосування стандартних кріопротекторів, таких як маніт, сахароза, гліцин і таке інше. Поки це не потрібно, потрібно звичайно розуміти, що стандартні кріопротектори можуть бути додані у фармацевтичні композиції за бажанням.

Стабілізуючий агент може бути змішаний зі слаботорозчинним у воді фармацевтичним агентом і/або білком-носієм під час одержання композиції слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент/білок-носії або доданий після одержання композиції слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент/білок-носії. Наприклад, стабілізуючий агент може бути представлений у білковому розчині до формування композиції слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент/білок-носії. Стабілізуючий агент також може бути доданий разом із водним середовищем, що використовується для повторного відновлення/суспендування композиції слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент/білок-носії, або доданий у водну суспензію асоційованого з білком-носієм слаботорозчинного у воді фармацевтичного агента. У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент змішують із композицією слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент/білок-носії до ліофілізації. У деяких варіантах здійснення винаходу стабілізуючий агент додають як сухий компонент у ліофілізовану композицію слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент/білок-носії. У деяких варіантах здійснення винаходу, коли композиція включає частинки (такі як наночастинок), стабілізуючий агент може бути доданий до або після формування частинок.

У деяких варіантах здійснення винаходу, коли додавання стабілізуючого агента змінює рН композиції, рН у композиції звичайно (але не обов'язково) регулюють до бажаного рН. Зразкові значення рН композицій

включають, наприклад, від приблизно 5 до приблизно 8,5. У деяких варіантах здійснення винаходу рН композиції регулюють до не менш ніж приблизно 6, включаючи, наприклад, не менш ніж приблизно будь-який із: 6,5; 7 або 8 (такий як приблизно 7,5 або 8).

Також пропонуються способи одержання фармацевтичних композицій, що включають комбінування будь-якої з композицій, описаних у даному описі (включаючи вищезазначені), із фармацевтично прийнятним ексципієнтом.

Також пропонуються в даному описі способи застосування композицій за даним винаходом. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб лікування захворювання або стану, який реагує на слабозрочинний у воді фармацевтичний агент, що включає введення композиції, яка включає ефективну кількість слабозрочинного у воді фармацевтичного агента, необов'язково біосумісний полімер (такий як білок-носіє) і стабілізуючий агент, де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб лікування раку в індивідуума (такого як людина), що включає введення індивідууму композиції, яка включає ефективну кількість слабозрочинного у воді антибластомного агента (такого як доцетаксел), необов'язково білка-носія і стабілізуючого агента, де стабільність композиції збільшується в порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу кількість стабілізуючого агента в композиції не викликає яких-небудь токсичних ефектів, коли композицію вводять індивідууму (такому як людина). У деяких варіантах здійснення винаходу пропонує спосіб лікування раку в індивідуума (такого як людина), що включає введення індивідууму ефективної кількості доцетакселу, де доцетаксел, що використовується для одержання композиції, знаходиться в безводній формі. Наприклад, доцетаксел може бути безводним до включення в композицію.

Термін "ефективна кількість", що використовується в даному описі, стосується кількості сполуки або композиції, достатньої для лікування специфічного порушення, стану або захворювання, такого як поліпшення, тимчасове ослаблення виявів хвороби, зменшення і/або затримка розвитку одного або декількох його симптомів. Що стосується раку або іншої небажаної клітинної проліферації ефективна кількість включає кількість, достатню, щоб спричинити скорочення об'єму пухлини і/або зменшення швидкості зростання пухлини (таке як пригнічення пухлинного росту). У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість являє собою кількість, достатню для сповільнення розвитку пухлини. У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість являє собою кількість, достатню для запобігання вияву і/або рецидиву пухлини. Ефективна кількість може бути введена одним або декількома способами введення.

Ракові захворювання для лікування за допомогою композицій, описаних у даному описі (такої як композиція, що включає слабозрочинний у воді фармацевтичний агент, такий як доцетаксел, рапаміцин і 17AAG), включають, але не обмежуються ними, карциному, лімфому, бластоми, саркому і лейкоз. Приклади ракових захворювань, які можуть бути виліковані за допомогою композицій, розкритих у даному описі, включають, але не обмежуються ними, плоскоклітинний рак, рак легені (включаючи дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені, аденокарциному легені і плоскоклітинну карциному легені) рак черевної порожнини, гепатоклітинний рак, рак ділянки шлунка або рак шлунка (включаючи рак шлунково-кишкового тракту), рак підшлункової залози, гліобластоми, рак шийки матки, рак яєчника, рак печінки, рак сечового міхура, гепатому, рак молочної залози, рак товстої кишки, меланому, ендометріальну карциному або карциному матки, карциному слинної залози, рак нирки або ренальний рак, рак печінки, рак передміхурової залози, рак вульви, рак щитовидної залози, карциному печінки, рак голови і шиї, рак ободової і прямої кишки, рак прямої кишки, саркому м'яких тканин, саркому Капоші, В-клітинну лімфому (включаючи низькозлоякісну/фолікулярну неходжкінську лімфому (NHL), дрібноклітинну лімфоцитарну (SL) NHL, проміжної стадії злоякісності/фолікулярну NHL, проміжної стадії злоякісності/дифузну NHL, високозлоякісну імунобластну NHL, високозлоякісну лімфобластну NHL, високозлоякісну з нерозщепленими ядрами NHL, NHL із масивним ураженням, мантелоподібноклітинну лімфому, СНІД-споріднену лімфому і макроглобулінемію Вальденстрема), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), гострий лімфобластний лейкоз (ALL), мієлому, лейкоз ворсистих клітин, хронічний мієлобластний лейкоз і пост-трансплантаційне лімфопроліферативне порушення (PTLD), а також аномальну судинну проліферацію, асоційовану з факотомозом, набряком (таку як, асоційована з пухлинами головного мозку), і синдром Мейгса. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб лікування метастазуючого раку (такого як рак, який метастазує з первинної пухлини). У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб зменшення рівня клітинної проліферації і/або клітинної міграції. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб лікування гіперплазії.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб лікування раку в прогресуючій стадії(ях). У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується способи лікування раку молочної залози (який може бути HER2-позитивним або HER2-негативним), включаючи наприклад, прогресуючий рак молочної залози, рак молочної залози стадії IV, локально прогресуючий рак молочної залози і метастазуючий рак молочної залози. У деяких варіантах здійснення винаходу рак являє собою рак легені, включаючи, наприклад, недрібноклітинний рак легені (NSCLC, такий як прогресуючий NSCLC), дрібноклітинний рак легені (SCLC, такий як прогресуючий SCLC) і прогресуючу солідну злоякісну пухлину в легені. У деяких варіантах здійснення винаходу рак являє собою рак яєчника, рак голови і шиї, злоякісні пухлини шлунка, меланому (включаючи метастазуючу меланому), рак ободової і прямої кишки, рак підшлункової залози і солідні пухлини (такі як прогресуючі солідні пухлини). У деяких варіантах здійснення винаходу рак являє собою будь-який із: (і в деяких варіантах здійснення винаходу вибраний із групи, що складається з) раку молочної залози, раку ободової і прямої кишки, раку прямої кишки, недрібноклітинного раку легені, неходжкінської лімфоми (NHL), нирковоклітинного раку, раку передміхурової залози, раку печінки, раку підшлункової залози, саркоми м'яких тканин, саркоми Капоші, карциноїдної саркоми, раку голови і шиї, меланоми, раку яєчника, мезотеліоми, гліом, гліобластом, нейробластом і множинної мієломи. У деяких варіантах здійснення винаходу рак являє собою солідну пухлину. У деяких варіантах здійснення винаходу рак являє собою будь-який із: (і в деяких варіантах здійснення винаходу вибраний із групи, що складається з) раку передміхурової залози, раку товстої кишки,

раку молочної залози, раку голови і шиї, раку підшлункової залози, раку легені і раку яєчника.

Індивідууми, прийнятні для одержання цих композицій залежно від природи слаборозчинного у воді фармацевтичного агента, а також захворювання/стан/порушення одержують лікування і/або профілактику. Відповідно, термін індивідуума включає будь-яку з хребетних, ссавців і людей залежно від передбачуваного прийнятного застосування. У деяких варіантах здійснення винаходу індивідуум являє собою ссавця. У деяких варіантах здійснення винаходу індивідуум являє собою будь-яку одну або декількох людей, велику рогату худобу, коней, котів, собак, гризунів або приматів. У деяких варіантах здійснення винаходу індивідуум являє собою людину.

В іншому аспекті пропонується спосіб лікування карциноми (такий як карцинома товстої кишки) в індивідуума, де спосіб включає введення індивідууму композиції, що включає ефективну кількість доцетакселу і білка-носія (такого як альбумін). У деяких варіантах здійснення винаходу композиція далі включає стабілізуючий агент, описаний у даному описі, такий як цитрат. У деяких варіантах здійснення винаходу доцетаксел, що використовується для одержання композиції, яку вводять індивідууму, знаходиться в безводній формі. Доцетаксел і білок-носії можуть бути представлені у формах наночастинок (таких як наночастинок, описані в даному описі).

Композиції, розкриті в даному описі, можуть бути введені індивідуально або в комбінації з іншими фармацевтичними агентами, включаючи слаборозчинні у воді фармацевтичні агенти. Наприклад, коли композиція включає таксан (такий як доцетаксел), вона може бути спільно введена з одним або декількома іншими хімотерапевтичними агентами, що включають, але не обмежуються ними, карбоплатин, навелбін® (вінорелбін), антрациклін (Doxil), лапатиніб (GW57016), Герсептин, гемцитабін (Gemzar®), капецитабін (Xeloda®), алімта, цисплатин, 5-фторурацил, епірубіцин, циклофосфамід, авастин, велкад® і так далі. У деяких варіантах здійснення винаходу таксанову композицію разом вводять з хімотерапевтичним агентом, вибраним із групи, що складається з антиметаболітів (включаючи нуклеозидні аналоги), основаних на платині агентів, алкілюючих агентів, інгібіторів тирозинкінази, антрациклінових антибіотиків, алкалоїдів барвінку, інгібіторів протеасом, макролідів та інгібіторів топоізомераз. Ці інші фармацевтичні агенти можуть бути представлені в тій же композиції, що і лікарський засіб (такий як таксан), або в окремій композиції, яка вводиться одночасно або послідовно з лікарським засобом (таким як таксан)-вмісна композиція. Способи комбінованої терапії з використанням наночастинок композицій таксану з іншими агентами (або терапевтичні способи) були описані в Міжнародній Патентній Заявці № PCT/US2006/006167.

Доза композиції за винаходом, що вводиться індивідууму (такому як людина), буде варіювати в залежності від конкретної композиції, способу введення і конкретного захворювання, яке лікують. Доза повинна бути достатньою для забезпечення бажаної відповіді, такої як терапевтична або профілактична відповідь проти конкретного захворювання або стану. Наприклад, доза доцетакселу, що вводиться може бути від приблизно 1 до приблизно 300 мг/м², включаючи наприклад, від приблизно 10 до приблизно 300 мг/м², від приблизно 30 до приблизно 200 мг/м² і від приблизно 70 до приблизно 150 мг/м². Звичайно дозування доцетакселу в композиції може бути в діапазоні від приблизно 50 до приблизно 200 мг/м², коли дають за 3-х тижневою схемою, або від приблизно 10 до приблизно 100 мг/м², коли дають за щотижневою схемою. Крім того, якщо дається за метротною схемою прийому (наприклад, щодня або декілька разів на тиждень) дозування може бути в діапазоні приблизно 1-50 мг/м².

Частота дозованого введення для композиції включає, але не обмежуючись ними, принаймні приблизно будь-яку з: один раз кожні три тижні, один раз кожні два тижні, один раз на тиждень, два рази на тиждень, три рази на тиждень, чотири рази на тиждень, п'ять разів на тиждень, шість разів на тиждень або щодня. У деяких варіантах здійснення винаходу інтервал між кожним введенням складає менше ніж приблизно тиждень, такий як менше ніж приблизно будь-який із: 6, 5, 4, 3, 2 або 1 день. У деяких варіантах здійснення винаходу інтервал між кожним введенням є постійним. Наприклад, введення може виконуватися щодня, кожні два дні, кожні три дні, кожні чотири дні, кожні п'ять днів або щотижня. У деяких варіантах здійснення винаходу введення може виконуватися двічі на день, три рази на день або частіше.

Введення композиції може бути продовжене на тривалий період часу, такий як від приблизно місяця до приблизно трьох років. Наприклад, схема введення доз може бути продовжена на період будь-який з приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 і 36 місяців. У деяких варіантах здійснення винаходу відсутня перерва в схемі введення доз. У деяких варіантах здійснення винаходу інтервал між кожним введенням складає не більше ніж приблизно тиждень.

Композиції, розкриті в даному описі, можуть бути введені індивідууму (такому як людина) через різні шляхи, включаючи, наприклад, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньочеревний, оральний, інгаляційний, внутрішньоміхуровий, внутрішньом'язовий, внутрішньотрахеальний, підшкірний, внутрішньоочний, внутрішньооболонковий, черезслизовий і черезшкірний. Наприклад, композиція за винаходом може бути введена шляхом інгаляції з лікуванням станів дихальних шляхів. Композиція може бути використана для лікування дихальних станів, таких як фіброз легень, облітеруючий бронхіоліт, рак легені, бронхоальвеолярна карцинома і таке інше. В одному варіанті здійснення винаходу наночастинок (такі як альбумінові наночастинок) сполук за винаходом можуть бути введені будь-яким прийнятним шляхом, що включає, але не обмежуючись ними, оральний, внутрішньом'язовий, черезшкірний, внутрішньовенний, через інгалятор або інші системи доставки через повітря і таке інше.

При одержанні композиції для ін'єкції, особливо для внутрішньовенної доставки, безперервна фаза переважно включає водний розчин модифікаторів тоничності, забуферених при рН у діапазоні від приблизно 5 до приблизно 8,5. рН може бути також нижчим за 7 або нижчим за 6. У деяких варіантах здійснення винаходу рН композиції складає не менше ніж приблизно 6, включаючи наприклад, не менше ніж на приблизно будь-який із: 6,5; 7 або 8 (такий як 7,5 або 8).

Наночастинок за цим винаходом можуть бути взяті у тверду або м'яку капсулу, можуть бути спресовані в таблетки або можуть бути включені в напої або продукти харчування, або інше, включені в дієту. Капсули можуть бути складені шляхом змішування наночастинок з інертним фармацевтичним розріджувачем і

введення суміші у тверду желатинову капсулу бажаного розміру. Якщо бажані м'які капсули, густа суспензія наночастинок із прийнятним рослинним маслом, легким петролейним ефіром або іншим інертним маслом може бути включена за допомогою машини в желатинову капсулу.

Також у даному описі пропонуються способи зменшення побічних ефектів, асоційованих із введенням слаботорозчинного у воді фармацевтичного агента людині, що включають введення людині фармацевтичної композиції, яка включає слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент, біосумісний полімер (такий як білок-носії) і стабілізуючий агент, де стабільність композиції збільшується у порівнянні з такою композицією без стабілізуючого агента. Наприклад, винахід пропонує способи зменшення різних побічних ефектів, асоційованих із введенням слаботорозчинного у воді фармацевтичного агента, що включають, але не обмежуючись ними, мілосупресію, нейротоксичність, гіперчутливість, запалення, венозне подразнення, флебіт, біль, шкірне подразнення, периферичну невралгію, нейтропенічну лихоманку, анафілактичну реакцію, гематологічну токсичність і церебральну або неврологічну токсичність та їхні комбінації. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб зменшення гіперчутливих реакцій, асоційованих із введенням слаботорозчинного у воді фармацевтичного агента, включаючи, наприклад, важкі шкірні висипи, кропив'янку, прилив крові до обличчя, задишку, тахікардію та інші.

Крім того, пропонується спосіб збільшення стабілізації композиції, що включає слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент і необов'язково біосумісний полімер (такий як білок-носії), що включає додавання в композицію стабілізуючого агента в кількості, яка є ефективною для збільшення стабільності композиції. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонується спосіб одержання композиції, що включає слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент (такий як доцетаксел), біосумісний полімер (такий як білок-носії, наприклад, альбумін) і стабілізуючий агент, що включає комбінування (таке як змішування) слаботорозчинного у воді фармацевтичного агента і біосумісного полімеру зі стабілізуючим агентом. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція являє собою рідку композицію. У деяких варіантах здійснення винаходу композиція являє собою композицію після повторного відновлення.

Стабілізуючий агент можна змішувати зі слаботорозчинним у воді фармацевтичним агентом і/або білок-носієм під час одержання композиції слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент/білок-носії або додавати індивідуально з водним середовищем, що використовується для повторного відновлення композиції слаботорозчинний у воді фармацевтичний агент/білок-носії.

У подальшому аспекті винаходу пропонується застосування композицій, описаних в даному описі, для виготовлення лікарського засобу. Особливо виготовлення лікарського засобу для застосування в лікуванні станів, описаних у даному описі. Далі фармацевтична композиція такого, по-різному описана в даному описі, також признається для застосування при виготовленні лікарського засобу, що використовується для лікування станів і згідно зі способами, описаними в даному описі, якщо не зазначено інше.

Фахівці в даній галузі визнають, що деякі варіації можливі в обсязі та суті цього винаходу. Винахід тому не буде описаний детальніше шляхом посилання на наступні необмежені приклади. Якщо не зазначено інше, стабільність композицій у прикладах нижче оцінюють при 25°C або 4°C.

Приклад 1

Цей приклад демонструє нестабільність препарату фармацевтичних композицій, що включають доцетаксел і альбумін, одержаних як описано в патентній публікації США 2005/0004002 A1.

30 мг доцетакселу розчиняли в 2 мл хлороформу/етанолу. Розчин потім додавали в 27,0 мл розчину HSA (3% маса/об'єм). Суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при низьких об/хв (Vitris гомогенізатор модель Tempest I.Q.) для того, щоб сформувати сиру емульсію, і потім переносили в гомогенізатор високого тиску (Avestin). Емульгування виконували при 9000-40000 psi. Одержану в результаті систему переносили в Rotavap і розчинник швидко видаляли при зниженому тиску. Одержана в результаті дисперсія була напівпрозорою і типовий середній діаметр одержаних у результаті частинок знаходився в діапазоні 50-220 нм (Z-середнє, Malvern Zetasizer). Дисперсію далі ліофілізували протягом 48 годин. Одержаний у результаті осад на фільтрі легко повторно відновлювався в початкову дисперсію шляхом додавання стерильної води або фізіологічного розчину. Розмір частинок після повторного відновлення був таким же, як до ліофілізації. Коли рідку суспензію перед ліофілізацією зберігали, виявили, що в той час як суспензія була стабільною при приблизно 4-8 годинах після одержання, при 24 годинах спостерігали деяке утворення осаду, що вказувало на нестабільність. Аналогічно для ліофілізованої повторно відновленої суспензії із здивуванням виявили, що в той час як суспензія була стабільною при приблизно 4-8 годинах після одержання, при 24 годинах спостерігали деяке утворення осаду, що вказує на нестабільність. Ця нестабільність при 24 годинах, що раніше не спостерігається винахідниками як монітований період після первинного одержання композиції і повторного відновлення звичайно становила тільки 4-8 годин.

Приклад 2

Цей приклад демонструє нестабільність наночастинок доцетакселу, одержаних шляхом обробки ультразвуком.

25,9 мг доцетакселу додавали в пробірку для сцинтиляції на 20 мл і розчиняли в 0,3 мл хлороформу. 4,7 мл HSA (3,0%, маса/об'єм) додавали в суміш із розчинним доцетакселом. Композицію обробляли ультразвуком (Sonic Dismembrator, модель 550, Fisher Scientific Company, Pittsburg, PA 155275) при 50% потужності протягом 1 хв. Суміш переносили в роторний випарник і хлороформ-етанол швидко видаляли при 45°C при зниженому тиску. Діаметр одержаних у результаті частинок доцетакселу становив 250-300 нм (Z-середнє, Malvern Zetasizer). Суспензія випадала в осад менш ніж за 1 день.

Приклад 3

Цей приклад демонструє нестабільність наночастинок доцетакселу, одержаних шляхом обробки ультразвуком із тестуванням соєвої олії як стабілізатора.

18,0 мг доцетакселу додавали в пробірку для сцинтиляції на 20 мл і розчиняли в 0,1 мл суміші хлороформ-етанол. 0,05 мл соєвої олії і 2,35 мл HSA (5,0%, маса/об'єм) додавали у вищезазначений органічний розчинник. Зразок обробляли ультразвуком (Sonic Dismembrator, модель 550, Fisher Scientific

Company, Pittsburg, PA 155275) протягом 2 хв. Суміш переносили в роторний випарник і хлороформ-етанол швидко видаляли при 45 °C при зниженому тиску. Діаметр одержаних у результаті частинок доцетакселу становив приблизно 270 нм (Z-середнє, Malvern Zetasizer). Суспензія випадала в осад менше ніж за 1 день.

Приклад 4

Цей приклад демонструє нестабільність наночастинок доцетакселу, одержаних шляхом обробки ультразвуком із використанням суміші етилацетат-н-бутилацетат.

22,7 мг доцетакселу додавали в пробірку для сцинтиляції на 20 мл і розчиняли в 1,0 мл суміші етилацетат-н-бутилацетат. 2,4 мл HSA (5,0%, маса/об'єм) додавали в доцетаксел, розчинений в органічному розчиннику. Зразок обробляли ультразвуком (Sonic Dismembrator, модель 550, Fisher Scientific Company, Pittsburg, PA 155275) при 50% потужності протягом 1 хв. Суміш переносили в роторний випарник і етилацетат і н-бутилацетат видаляли при 45°C при зниженому тиску. Композиція випадала в осад протягом години.

Приклад 5

Цей приклад демонструє нестабільність наночастинок доцетакселу, одержаних шляхом гомогенізації при високому тиску.

49,0 мг доцетакселу розчиняли в 0,56 мл хлороформу. Розчин додавали в 9,6 мл HSA (5,0%, маса/об'єм). Суміш попередньо гомогенізували з формуванням сирової емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску (Avestin). Емульгування виконували при 18000-20000 psi. Одержану в результаті систему переносили в роторний випарник і хлороформ і трет-бутиловий спирт видаляли при зниженому тиску. Діаметр одержаних у результаті частинок доцетакселу становив 160-175 нм (Z-середнє, Malvern Zetasizer). Осадження спостерігали протягом <1 дня. При мікроскопічному дослідженні спостерігали кристалічні осади.

Приклад 6

Цей приклад демонструє нестабільність наночастинок доцетакселу, одержаних шляхом гомогенізації при високому тиску з використанням лецитину.

55,3 мг доцетакселу і 48,8 мг яєчного лецитину розчиняли в 0,56 мл суміші хлороформу і трет-бутилового спирту. Розчин додавали в 9,6 мл HAS (5,0%, маса/об'єм). Суміш попередньо гомогенізували з формуванням сирової емульсії і переносили в гомогенізатор високого тиску (Avestin). Емульгування виконували при 18000-20000 psi. Одержану в результаті систему переносили в роторний випарник і хлороформ і трет-бутиловий спирт видаляли при зниженому тиску. Діаметр одержаних у результаті частинок доцетакселу становив 190-220 нм (Z-середнє, Malvern Zetasizer). Осадження спостерігали протягом <24 годин.

Приклад 7

Цей приклад демонструє нестабільність наночастинок доцетакселу, одержаних шляхом гомогенізації при високому тиску з тестуванням полімолочногліколевої кислоти (PLGA).

56,3 мг доцетакселу і 40,8 мг PLGA (50:50) розчиняли в 0,56 мл хлороформу. Розчин додавали в 9,6 мл HSA (5,0%, маса/об'єм). Суміш попередньо гомогенізували з формуванням сирової емульсії і переносили в гомогенізатор високого тиску (Avestin). Емульгування виконували при 18000-20000 psi. Одержану в результаті систему переносили в роторний випарник і хлороформ і трет-бутиловий спирт видаляли при зниженому тиску. Діаметр одержаних у результаті частинок доцетакселу становив 575 нм (Z-середнє, Malvern Zetasizer). Осадження спостерігали протягом <24 годин.

Приклад 8

Цей приклад демонструє нестабільність наночастинок доцетакселу, одержаних шляхом гомогенізації при високому тиску з тестуванням бензойної кислоти.

50,3 мг доцетакселу і 3,0 мг бензойної кислоти розчиняли в 0,56 мл суміші хлороформу і трет-бутилового спирту. Розчин додавали в 10,0 мл HSA (5,0%, маса/об'єм). Суміш попередньо гомогенізували з формуванням сирової емульсії і переносили в гомогенізатор високого тиску (Avestin). Емульгування виконували при 18000-20000 psi. Одержану в результаті емульсію переносили в роторний випарник і хлороформ і трет-бутиловий спирт видаляли при зниженому тиску. Діаметр одержаних у результаті частинок доцетакселу становив 160 нм (Z-середнє, Malvern Zetasizer). Композиція випадала в осад протягом <24 годин.

Приклад 9

Цей приклад демонструє нестабільність наночастинок доцетакселу, одержаних шляхом гомогенізації при високому тиску з тестуванням холестерину.

51,0 мг доцетакселу і 16,5 мг холестерину розчиняли в 0,56 мл суміші хлороформу і трет-бутилового спирту. Розчин додавали в 10,0 мл HSA (5,0%, маса/об'єм). Суміш попередньо гомогенізували з формуванням сирової емульсії і переносили в гомогенізатор високого тиску (Avestin). Емульгування виконували при 18000-20000 psi. Одержану в результаті емульсію переносили в роторний випарник і хлороформ і трет-бутиловий спирт видаляли при зниженому тиску. Осадження відбувалося протягом <24 годин.

Приклад 10

Цей приклад демонструє стабільність наночастинок доцетакселу, одержаних шляхом гомогенізації при високому тиску з тестуванням цитрату натрію.

50,0 мг доцетакселу розчиняли в 0,56 мл суміші хлороформу і трет-бутилового спирту (10,2:1 (об'єм/об'єм)). Розчин додавали в 9,6 мл HSA (5,0%, маса/об'єм), що містить 100 мМ (2,94% маса/об'єм) тринатрієвого цитрату. Суміш попередньо гомогенізували з формуванням сирової емульсії і переносили в гомогенізатор високого тиску (Avestin). Емульгування виконували при 18000-20000 psi. Одержану в результаті емульсію переносили в роторний випарник і хлороформ і трет-бутиловий спирт видаляли при зниженому тиску. Діаметр одержаних у результаті частинок доцетакселу становив 150-225 нм (Z-середнє, Malvern Zetasizer). Композиція була на диво стабільна >24 годин без видимого осаду.

Приклад 11

Цей приклад демонструє стабільність препарату наночастинок доцетакселу з цитратом (3,9%, 133 мМ) і хлоридом натрію (1,75%, 300 мМ). Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою), цитрату натрію (3,9% за масою) і хлориду натрію (1,75% за масою) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення доцетакселу (7% за масою) у суміші розчинників (6% за

об'ємом), що містить хлороформ і етанол, і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу довідали у водну фазу і змішували на роторстаторному змішувачі. Об'єм серії становив 20 мл. Сиру емульсію гомогенізували при високому тиску в 20000 psi. Хлороформ і етанол в емульсії потім видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією (1,2 мкм, 0,8 мкм і 0,45 мкм) і потім ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія є гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір 165,6 нм. Зразок також досліджували за допомогою мікроскопа і більшість частинок було <0,5 мкм. Суспензію зберігали при 4°C і 25°C. Дивно, що суспензія була стабільною аж до 3 днів при 4°C і >1 дні при 25°C. Суспензія не виявляла якого-небудь розшарування або осадження і не змінювала колір або консистенцію. Крім того, ліофілізований продукт являв собою твердий осад на фільтрі. Повторне відновлення ліофілізованого осаду на фільтрі займало <5 хв. Після повторного відновлення частинки мали середній розмір 164,6 нм. Повторно відновлена суспензія зберігалася при 4°C і вона на диво залишалася стабільною >1 дня.

Приклад 12

Цей приклад демонструє стабільність препарату наночастинок доцетакселу з цитратом (2,9%, 100 мМ) і хлоридом натрію (1,75%, 300 мМ).

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою), цитрату натрію (2,9% за масою) і хлориду натрію (1,75% за масою) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення доцетакселу (7% за масою) у суміші розчинників (6% за об'ємом), що містить хлороформ і етанол, і перемішували до розчинення. Органічну фазу додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Сиру емульсію гомогенізували при високому тиску в 20000 psi. Хлороформ і етанол в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією (1,2 мкм, 0,8 мкм і 0,45 мкм) і ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір 157,1 нм. Зразок також досліджували за допомогою мікроскопа і більшість частинок була <0,5 мкм. Суспензію зберігали при 4°C і 25°C. Дивно, що суспензія була стабільною аж до 3 днів при 4°C і >1 дня при 25°C. Суспензія не виявляла будь-якого утворення осаду або розшарування і не змінювала колір або консистенцію.

Ліофілізований продукт являв собою твердий осад на фільтрі. Повторне відновлення ліофілізованого осаду на фільтрі займало <5 хв. Після повторного відновлення частинки мали середній розмір частинки 150,9 нм. Повторно відновлена суспензія зберігалася при 4°C і вона залишалася стабільною >1 дня.

Приклад 13

Цей приклад демонструє стабільність препарату наночастинок доцетакселу з цитратом (3,9%, 133 мМ).

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою) і цитрату натрію (3,9% за масою) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення доцетакселу (5% за масою) у суміші розчинників (6% за об'ємом), що містить хлороформ і етанол, і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Об'єм серії становив 20 мл. Сиру емульсію гомогенізували при високому тиску в 20000 psi. Хлороформ і етанол в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією (1,2 мкм, 0,8 мкм, 0,45 мкм і 0,22 мкм) і ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір 131 нм. Зразок також досліджували за допомогою мікроскопа і більшість частинок було <0,5 мкм. Дивно, що суспензія наночастинок залишалася стабільною протягом >1 дня.

Приклад 14

Цей приклад демонструє стабільність препарату наночастинок доцетакселу з цитратом (11,7%, 400 мМ).

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою) і цитрату натрію (11,7% за масою) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення доцетакселу (5% за масою) у суміші розчинників (6% за об'ємом), що містить хлороформ і етанол, і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Об'єм серії становив 20 мл. Сиру емульсію гомогенізували при високому тиску в 20000 psi. Хлороформ і етанол в емульсії потім видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією (1,2 мкм, 0,8 мкм, 0,45 мкм і 0,22 мкм) і ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір 143,5 нм. Зразок також досліджували за допомогою мікроскопа і більшість частинок було <0,5 мкм. Суспензію зберігали при 4°C і 25°C. Дивно, що суспензія була стабільною аж до 3 днів при 4°C і >1 дня при 25°C. Суспензія не виявляла якого-небудь утворення осаду або розшарування і не змінювала колір або консистенцію.

Ліофілізований продукт являв собою твердий осад на фільтрі. Повторне відновлення ліофілізованого осаду на фільтрі займало <5 хв. Після повторного відновлення частинки мали середній розмір частинок 151,8 нм. Дивно, що повторно відновлена суспензія зберігалася при 4°C і залишалася стабільною >1 дня.

Приклад 15

Цей приклад демонструє стабільність препарату наночастинок доцетакселу з цитратом (7,7%, 200 мМ).

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою) і цитрату натрію (7,7% за масою) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення доцетакселу (5% за масою) у суміші розчинників (6% за об'ємом), що містить хлороформ і етанол, і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Об'єм серії становив 20 мл. Сиру емульсію гомогенізували при високому тиску в 20000 psi.

Хлороформ і етанол в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією (1,2 мкм, 0,8 мкм, 0,45 мкм і 0,22 мкм) і потім ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір 226,4 нм. Зразок також досліджували за допомогою мікроскопа і більшість частинок були <0,5 мкм. Суспензію зберігали при 4°C і 25°C. Дивно, що суспензія була стабільною аж до 3 днів при 4°C і >1 дні при 25°C. Суспензія не виявляла якого-небудь утворення осаду або розшарування і не змінювала колір або консистенцію.

Ліофілізований продукт являв собою твердий осад на фільтрі. Повторне відновлення ліофілізованого осаду на фільтрі займало <5 хв. Після повторного відновлення частинки мали середній розмір частинок 211,4 нм. Повторно відновлена суспензія зберігалася при 4°C і залишалася стабільною >1 дня.

Приклад 16

Цей приклад демонструє стабільність препарату наночастинок доцетакселу з цитратом/NaCl.

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою) і цитрату натрію (5,88%, 200 мМ), і NaCl (1,75%, 300 мМ) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення доцетакселу (5% за масою) у суміші розчинників (6% за об'ємом), що містить хлороформ і етанол, і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Об'єм серії становив 20 мл. Сиру емульсію гомогенізували при високому тиску в 20000 psi. Розчинники в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією і потім ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір <200 нм. Зразок також досліджували за допомогою мікроскопа і більшість частинок було <0,5 мкм. Суспензію зберігали і на диво суспензія була стабільною без осадів або відстою >1 дня.

Ліофілізований продукт являв собою твердий осад на фільтрі. Повторне відновлення ліофілізованого осаду на фільтрі займало <5 хв. Повторно відновлена суспензія зберігалася і на диво залишалася стабільною >1 дні.

Приклад 17

Цей приклад демонструє стабільність препарату наночастинок доцетакселу з цитратом/NaCl.

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою) і цитрату натрію (2,94%, 100 мМ) і NaCl (2,9%, 500 мМ) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення доцетакселу (5% за масою) у суміші розчинників (6% за об'ємом), що містить хлороформ і етанол, і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Об'єм серії становив 20 мл. Сиру емульсію гомогенізували при високому тиску в 20000 psi. Розчинники в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією і потім ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір <200 нм. Зразок також досліджували за допомогою мікроскопа і більшість частинок були <0,5 мкм. Суспензію зберігали і на диво суспензія була стабільною без осадів або відстою >1 дня.

Ліофілізований продукт являв собою твердий осад на фільтрі. Повторне відновлення ліофілізованого осаду на фільтрі займало <5 хв. Повторно відновлена суспензія зберігалася і залишалася на диво стабільною >1 дня.

Приклад 18

Цей приклад демонструє стабільність препарату наночастинок доцетакселу з цитратом/NaCl.

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою) і цитрату натрію (2,94%, 100 мМ) і NaCl (3,5%, 600 мМ) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення доцетакселу (5% за масою) у суміші розчинників (6% за об'ємом), що містить хлороформ і етанол, і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Об'єм серії становив 20 мл. Сиру емульсію гомогенізували при високому тиску в 20000 psi. Розчинники в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску.

Суспензію фільтрували серійною фільтрацією і потім ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір <200 нм. Зразок також досліджували за допомогою мікроскопа і більшість частинок були <0,5 мкм. Суспензію зберігали і на диво суспензія була стабільною без осадів або відстою >1 дня.

Ліофілізований продукт являв собою твердий осад на фільтрі. Повторне відновлення ліофілізованого осаду на фільтрі займало <5 хв. Повторно відновлена суспензія зберігалася і на диво залишалася стабільною >1 дня.

Приклад 19

Цей приклад демонструє стабільність препарату наночастинок доцетакселу з цитратом/NaCl.

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою) і цитрату натрію (1,47%, 50 мМ) і NaCl (2,9%, 500 мМ) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення доцетакселу (5% за масою) у суміші розчинників (6% за об'ємом), що містить хлороформ і етанол, і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Об'єм серії становив 20 мл. Сиру емульсію гомогенізували при високому тиску в 20000 psi. Розчинники в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією і потім ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір <200 нм. Зразок також досліджували за допомогою

мікроскопа і більшість частинок було <0,5 мкм. Суспензію зберігали і на диво суспензія була стабільною без осадів або відстою >1 дня.

Ліофілізований продукт являв собою твердий осад на фільтрі. Повторне відновлення ліофілізованого осаду на фільтрі займало <5 хв. Повторно відновлена суспензія зберігалася і на диво залишалася стабільною >1 дня.

Приклад 20

Цей приклад демонструє ефект препарату наночастинок безводного проти гідратованого доцетакселу з цитратом/NaCl.

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою) і цитрату натрію (200 мМ) і NaCl (300 мМ) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу для трьох різних композицій одержували шляхом розчинення безводного доцетакселу, тригідрату доцетакселу або напівгідрату доцетакселу (частково гідратований) (5% за масою) у суміші розчинників (6% за об'ємом), що містить хлороформ і етанол, і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Сиру емульсію гомогенізували при високому тиску в 20000 psi. Розчинники в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією і потім ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір <200 нм. Три суспензії зберігали і на диво суспензія, що містить безводний доцетаксел, була стабільнішою без осадів або відстою протягом >1 дня. Обидва препарати гідратованого доцетакселу показали осад або відстій протягом <1 дня. Таке ж явище спостерігали для ліофілізованої суспензії при повторному відновленні. Так визначили, що безводна форма доцетакселу була найбільш прийнятною для препарату наночастинок доцетакселу.

Приклад 20A

Цей приклад пропонує порівняння безводного доцетакселу, тригідрату доцетакселу і напівгідрату доцетакселу за допомогою диференціальної скануючої калориметрії (DSC).

Три різних типи доцетакселу піддавали DSC із використанням стандартної методики. Всі показали ендотерм плавлення при приблизно 162-166°C. Однак тільки 2 гідратованих матеріали показали ендотерм водної дегідратації між приблизно 74-80°C.

Приклад 20B

Цей приклад пропонує порівняння безводного доцетакселу, тригідрату доцетакселу і напівгідрату доцетакселу за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії (XDR).

Три різних типи доцетакселу піддавали XDR із використанням стандартної методики. Всі три матеріали показали різноманітність гострих піків, що вказують на кристалічність. Однак безводний матеріал показав спектр, який відрізнявся в порівнянні з двома гідратованими матеріалами. Зокрема був пік, що зустрічається в 2-тета 7-8 для безводного зразка, який був відсутній у гідратованому матеріалі. Це вказує на різну кристалічну структуру безводного доцетакселу в порівнянні з гідратованими доцетакселями.

Приклад 21

Цей приклад демонструє, що ступінь гідратації впливає на розчинність доцетакселу і пропонує порівняння розчинності безводного доцетакселу, тригідрату доцетакселу і напівгідрату доцетакселу.

Щоб порівняти, чи мали різні типи матеріалу доцетакселу різні профілі розчинності внаслідок своїх різних структур, швидкості їх розчинності порівнювали в розчиннику ацетонітрилі. Ацетонітрил додавали до фіксованої кількості доцетакселу з різних джерел з одержанням концентрації 5 мг/мл (безводна основа). Відмічали швидкість, при якій відбувалося розчинення різних доцетакселів. Зазначили, що безводні доцетаксели (із двох різних джерел) розчинялися повністю менше ніж за 1 хвилину. З іншого боку гідратовані матеріали (тригідрат і частковий гідрат з двох різних джерел) нелегко розчинялися і додатковий розчинник додавали до кінцевої концентрації 2,5 мг/мл. За цих інших умов розчинення час розчинення був між 5 і 10 хвилинами для гідратованих матеріалів. Аналогічне спостереження зробили при використанні розчинника хлороформу. Таким чином, із здивуванням виявили, що ступінь гідратації або безводний стан можуть істотно впливати на розчинність доцетакселу.

Приклад 22

Цей приклад демонструє, що ступінь гідратації доцетакселу впливає на стабільність і пропонує порівняння композицій тригідрату доцетакселу, напівгідрату і безводного доцетакселу в Tween 80.

Добре відомо, що доцетаксел одержують із Tween 80 як солюбілізатором або емульгатором для комерційного продукту Taxotere. Різні доцетаксели розчиняли в Tween 80 у концентрації 40 мг/мл (на безводній основі). Відмічали стабільність 2 мл цих розчинів протягом часу. Із здивуванням виявили, що через декілька днів відстій або осад спостерігали для гідратованого доцетакселу, але не спостерігали осадження безводного доцетакселу. Таким чином, безводний доцетаксел є переважним у композиції Tween. Крім того, може бути корисним використання Tween 80 або еквівалентної поверхнево-активної речовини, яка є безводною або має дуже низький вміст води, оскільки безводна форма доцетакселу може абсорбувати воду з формуванням гідратованої форми, яка могла б призводити до осадження.

Приклад 23

Цей приклад демонструє стабільність препарату наночастинок доцетакселу з безводним доцетакселем без доданих стабілізаторів.

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою) у воду для ін'єкції. Органічну фазу одержували шляхом розчинення безводного доцетакселу (5% за масою) у суміші розчинників (6% за об'ємом), що містить хлороформ і етанол, і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Сиру емульсію гомогенізували при високому тиску в 20000 psi. Розчинники в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією і потім ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням

Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір <200 нм. Зразок також досліджували за допомогою мікроскопа і більшість частинок було <0,5 мкм. Суспензію зберігали і на диво суспензія була стабільною без осадів або відстою протягом приблизно 1 дня. Таким чином, у відсутність стабілізаторів Nab-доцетаксел, одержаний із безводним доцетакселом, є стабільнішим, ніж коли одержаний із гідратованою формою доцетакселу, для якої стабільність складає значно менш ніж 1 день, звичайно тільки декілька годин.

Приклад 24

Цей приклад демонструє одержання препарату наночастинок безводного доцетакселу з цитратом/NaCl.

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (8,5% за масою) і цитрату натрію (200 мМ) і NaCl (300 мМ) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення безводного доцетакселу (133 мг/мл) у суміші розчинників, що містить хлороформ і етанол (1:1), і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу (6% за об'ємом) додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Об'єм серії становив 200 мл. Сиру емульсію піддавали гомогенізації при високому тиску в 20000 psi. Розчинники в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією і потім ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір <200 нм. Суспензію зберігали і на диво не виявили осадів або відстою протягом >1 дня. Таке ж явище спостерігали для ліофілізованої суспензії при повторному відновленні.

Приклад 25

Цей приклад демонструє одержання препарату наночастинок безводного доцетакселу з цитратом/NaCl.

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою) і цитрату натрію (200 мМ) і NaCl (300 мМ) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення безводного доцетакселу (160 мг/мл) у суміші розчинників, що містить хлороформ і етанол (1:1), і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу (8% за об'ємом) додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Об'єм серії становив 200 мл. Сиру емульсію піддавали гомогенізації при високому тиску в 20000 psi. Розчинники в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією і потім ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір менш ніж 200 нм. Суспензію зберігали і на диво не виявили осадження або утворення осаду протягом більше ніж одного дня. Таке ж явище спостерігали для ліофілізованої суспензії при повторному відновленні.

Приклад 26

Цей приклад демонструє одержання препарату наночастинок безводного доцетакселу з цитратом/NaCl.

Водну фазу одержували шляхом додавання HSA (5% за масою) і цитрату натрію (200 мМ) і NaCl (300 мМ) у воду для ін'єкції і перемішували до розчинення. Органічну фазу одержували шляхом розчинення безводного доцетакселу (160мг/мл) у суміші розчинників, що містить хлороформ і етанол (1:1), і перемішували до розчинення. Повільно органічну фазу (8% за об'ємом) додавали у водну фазу і змішували з використанням роторстаторного змішувача. Об'єм серії становив 200 мл. Сиру емульсію піддавали гомогенізації при високому тиску в 20000 psi. Розчинники в емульсії видаляли з використанням роторного випарника при зниженому тиску. Додатково альбумін додавали до упареної суспензії із збільшенням відношення альбумін:лікарський засіб до 8:1 за масою. Суспензію фільтрували серійною фільтрацією і потім ліофілізували (FTS Tray Freeze Dryer).

Рідка суспензія була гомогенною і кремовою. Аналіз розміру частинок виконували з використанням Malvern Zetasizer. Частинки мали середній розмір менший ніж 200 нм. Суспензію зберігали і на диво не виявили осадів або відстою протягом більше ніж одного дня. Таке ж явище спостерігали для ліофілізованої суспензії при повторному відновленні.

Приклад 27

Цей приклад демонструє вплив рН на стабільність суспензії наночастинок, а також на хімічну деградацію доцетакселу.

Композиції наночастинок доцетакселу одержували, як описано у вищезазначених прикладах. Вплив рН на ці композиції перевіряли при рН між рН 4 і рН 9. Виявили, що збільшення рН понад рН 6 збільшує фізичну стабільність, виміряну в термінах розміру наночастинок і утворення осаду композиції, тоді як у той же самий час збільшується рівень деградації доцетакселу в 7-епідоцетаксел при кімнатній температурі. Оптимальний діапазон рН, при якому допустимі фізична стабільність і хімічна стабільність, таким чином, знаходився між 6-8,5. Переважніший діапазон рН становив 6,5-8 і виявлено, що найбільш переважний діапазон рН становив 7,25-7,75.

Приклад 28

Цей приклад порівнює стабільність Nab-доцетакселу, одержаного з гідратованими формами доцетакселу або з безводним доцетакселом у присутності або за відсутності прийнятних стабілізаторів.

Стабільність цих препаратів досліджували візуально перед ліофілізацією і також при повторному відновленні ліофілізованих препаратів. Крім того, стабільність ліофілізованих препаратів (що містять стабілізатори) при повторному відновленні оцінювали в різних концентраціях доцетакселу в повторно відновленій суспензії. Результати викладені в Таблицях 1 - 3 нижче.

Таблиця 1

Оцінка стабільності суспензії наночастинок Nab-доцетакселу перед ліофілізацією

Стан гідратації	Спостереження	Спостереження
-----------------	---------------	---------------

доцетакселу	стабільності Nab-доцетакселу без стабілізаторів	стабільності Nab-доцетакселу зі стабілізатором (цитрат 200ММ/NaCl 300 мМ)
Напівгідрат (Об'єм I)	Проміжне утворення осаду (<15 хв) суспензії наночастинок, сформованої одного разу	Дані відсутні
Тригідрат (Об'єм I)	Випадання в осад суспензії наночастинок приблизно 1 година	Випадання в осад суспензії наночастинок близько 1 дня при 4°C
Безводний (Об'єм I)	Випадання в осад фільтрату наночастинок близько 1 дня при 4°C	Відсутність утворення осаду фільтрату наночастинок протягом 2 днів при 4°C
Безводний (Об'єм II)	Випадання в осад фільтрату наночастинок близько 1 дня при 4°C	Відсутність утворення осаду фільтрату наночастинок протягом 2 днів при 4°C

Як показано в Таблиці 1, стабільність Nab-доцетакселу, одержаного з використанням безводного доцетакселу, була значно кращою ніж Nab-доцетакселу, одержаного з використанням гідратованих форм доцетакселу зі стабілізаторами або без у композиції.

Додавання стабілізаторів (200 мМ цитрату/300 мМ NaCl) значно поліпшує стабільність препаратів Nab-доцетакселу, що не містять стабілізатор.

Додавання стабілізаторів поліпшує стабільність препаратів Nab-доцетакселу, одержаних із тригідрату доцетакселу.

Таблиця 2

Відновлена стабільність ліофілізованого порошку Nab-доцетакселу, що містить стабілізатор (цитрат 200 мМ/ NaCl 300 мМ), повторно відновленого в 5 мг/мл доцетакселу у воді для ін'єкції

Тип доцетакселу: тригідрат/безводний	15 хв	1 год	2 год	4 год	6 год	24 год
Тригідрат (25°C)	1	2	2	3	4	4
Безводний (25°C)	1	1	1	1	1	1
Тригідрат (40°C)	1	2	4	4	4	4
Безводний (40°C)	1	1	1	1	1	1

Код:

- 1 - відсутність утворення осаду
- 2 - слабе утворення осаду
- 3 - більше утворення осаду
- 4 - рясне утворення осаду
- 5 - повне випадання в осад

Таблиця 3

Відновлена стабільність ліофілізованого порошку Nab-доцетакселу, що містить стабілізатор (цитрат 200 мМ/ NaCl 300 мМ), повторно відновленого в 1 мг/мл доцетакселу у воді для ін'єкції

Тригідрат/Безводний	15 хв	1 год	2 год	4 год	6 год	24 год
Тригідрат (4°C)	2	3	5	5	5	5
Безводний (4°C)	1	3	5	5	5	5
Тригідрат (25 °C)	2	3	5	5	5	5
Безводний (25°C)	1	3	5	5	5	5
Тригідрат (40°C)	3	3	5	5	5	5
Безводний (40°C)	2	3	5	5	5	5

Код:

- 1 - відсутність утворення осаду
- 2 - слабе утворення осаду
- 3 - більше утворення осаду
- 4 - рясне утворення осаду
- 5 - повне випадання в осад

Як показано в Таблицях 2 і 3, стабільність повторно відновленого Nab-доцетакселу, що містить стабілізатори, значно поліпшується при вищій концентрації 5 мг/мл доцетакселу в порівнянні з нижчою

концентрацією приблизно 1 мг/мл доцетакселу. Стабільність повторно відновленої композиції Nab-доцетакселу, що містить стабілізатори, одержаного з безводним доцетакселом, значно краща, ніж Nab-доцетакселу, одержаного з тригідратом доцетакселу.

Приклад 29

Цей приклад демонструє профілі токсичності наночастинкової альбумінової композиції доцетакселу (Nab-доцетаксел) у порівнянні з Taxotere.

Гранично допустиму дозу (MTD) для Nab-доцетакселу і Taxotere® (Tween 80-доцетаксел) визначали під час дослідження підвищення дози у мишей nude (безтимусна миша з мутацією за геном nude). Мишей nude, розмір групи 10 на групу, обробляли зі збільшенням дози Taxotere (0 мг/кг, 7 мг/кг, 15 мг/кг, 22 мг/кг, 33 мг/кг і 50 мг/кг) із використанням схеми q4dx3. Мишей nude, розмір групи 6 на групу, обробляли із збільшенням дози Nab-доцетакселу (0 мг/кг, 15 мг/кг, 22 мг/кг, 33 мг/кг, 50 мг/кг і 75 мг/кг) із використанням схеми q4dx3. Тварин зважували кожний другий день. Максимальну втрату маси тіла наносили проти дози і апроксимували з використанням рівняння Хіла. MTD, визначену як втрата маси, що дорівнює 20%, розраховували з використанням апроксимуючих даних. MTD була в 2,3 рази вище для Nab-доцетакселу в порівнянні з Taxotere (Tween 80-доцетаксел). MTD становила 47,2 мг/кг і 20,6 мг/кг для Nab-доцетакселу і Taxotere відповідно.

Приклад 30

Цей приклад демонструє протипухлинну ефективність наночастинки доцетакселу за винаходом (Nab-доцетаксел) зі стабілізатором у порівнянні з Taxotere.

Ефективність Nab-доцетакселу (одержаного з 200 мМ цитрату і 300 мМ NaCl) порівнювали з Taxotere на пухлинній моделі мишей nude з ксенотрансплантатом, одержаним із клітин лінії НСТ-116 пухлини товстої кишки людини. Для дослідження використали 10 мишей на групу. Taxotere застосовували в дозі 15 мг/кг і Nab-доцетаксел застосовували в дозі 22 мг/кг, обидва за схемою q4dx3. Nab-доцетаксел (22 мг/кг) був ефективнішим при пухлинній супресії ніж Taxotere (15 мг/кг, MTD) із $p < 0,0001$. Крім того, Nab-доцетаксел показав більший терапевтичний індекс ніж Taxotere, оскільки максимальна втрата маси в групі Taxotere становила 20%, тоді як така для Nab-доцетакселу становила приблизно 17% незважаючи на 50% максимальну дозу.

Приклад 31

Цей приклад демонструє дослідження вливання Nab-доцетакселу (200 мМ цитрату/300 мМ NaCl).

Дослідження на щурах проводили з 5 хв вливанням Nab-доцетакселу із збільшенням швидкостей вливання композиції Nab-доцетакселу, що містить приблизно 200 мМ цитрату/300 мМ NaCl. 5 хв вливання у щурів може вважатися еквівалентом 30 хв вливання у людей.

Максимально безпечна швидкість вливання становила приблизно 0,5 мл/хв. Вона еквівалентна 0,23 ммоль/кг/хв або 68 мг/кг/хв доцетакселу протягом 5 хв вливання у щурів. У перекладі на людську дозу вона еквівалентна приблизно 170 мг доцетакселу/м² при 30 хв вливання.

Приклад 32

Цей приклад демонструє біосумісність крові з 5 мг/мл Nab-доцетакселу (200 мМ цитрату/300 мМ NaCl).

In vitro дослідження гемолізу крові щурів проводили з використанням композиції плацебо (всі компоненти за винятком доцетакселу) і композиції Nab-доцетакселу. Плацебо не викликав гемолізу навіть при найвищому відношенні кров щура:плацебо 1:1. Композиція Nab-доцетакселу заважала зняттю показань абсорбції завдяки характеристичному світлорозсіюванню за допомогою наночастинок, але коли виконували відповідні визначення фону/контролю відсутність гемолізу реєстрували при найвищому відношенні кров щура:Nab-доцетаксел 1:1. Це демонструє, що Nab-доцетаксел зі стабілізатором, як показано, є сумісним із кров'ю щура.

Приклад 33

Цей приклад пропонує попереднє дослідження багаторазового підвищення доз у щурів. Всі композиції Nab-доцетакселу, описані в даному описі, містять 200 мМ цитрату і 300 мМ NaCl.

Щоб порівняти безпеку композиції Nab-доцетакселу з композицією Taxotere щурам давали дози Tween 80 доцетакселу (така ж композиція як і Taxotere) або Nab-доцетакселу 5,0; 10,0; 15,0; 30,0 і 50 мг/кг із використанням 10 хв вливання через постійні катетери в яремну вену в дні 0, 4 і 8 для всіх трьох курсів обробки. Фізіологічний розчин (1 мл/кг/хв) використали як контроль.

Кожну тварину спостерігали і щодня зважували протягом днів 0-25. Масу тіла реєстрували щодня у кожній обробленій тварині. Симптоми клінічного дистесу реєстрували щодня. Кров збирали в дні 13, 16 і день 25 в ЕДТА-оброблені пробірки і піддавали диференціальному аналізу. Автопсію проводили в день 25.

Результати дослідження показані в Таблиці 4. Як показано в таблиці, тварини у всіх дозових групах переносили першу обробку з відсутністю гострої або асоційованої з вливанням токсичності навіть у максимальній дозі 50 мг/кг. Однак тільки при введенні найбільш низького рівня дози 5 мг/кг і контрольного фізіологічного розчину тварини виживали аж до кінця експерименту (всі три обробки). Всі тварини, що одержували найвищі дози, гинули між другою і третьою дозами або після третьої дози.

Таблиця 4

Втрата маси і смертність у дослідженні підвищення доз

Групи	Максимальна втрата маси, %	Спостереження смертності
Tween 80-доцетаксел		
50 мг/кг	N/A	3/3 загинули між 2 і 3 дозою
30 мг/кг	N/A	3/3 загинули між 2 і 3 дозою
15 мг/кг	N/A	3/3 загинули між 2 і 3 дозою
10 мг/кг	N/A	2/3 загинули між 2 і 3 дозою; 1/3 після 3 дози
5 мг/кг		

	24%	0/3 загинули
Nab-доцетаксел 50 мг/кг	N/A	3/3 загинули між 2 і 3 дозою
30 мг/кг	N/A	3/3 загинули між 2 і 3 дозою
15 мг/кг	N/A	3/3 загинули між 2 і 3 дозою
10 мг/кг	N/A	2/3 загинули між 2 і 3 дозою; 1/3 після 3 дози
5 мг/кг	15%	0/3 загинули
Контроль фізіологічний розчин	3%	0/3 загинули

Втрата маси оброблених тварин показана на Фіг. 1. Порівняння нейтропенії в дозі 5 мг/кг доцетакселу для Nab-доцетакселу і Твееп 80-доцетакселу показане на Фіг.2. Втрата маси для 5 мг/кг Nab-доцетакселу в групі, що вижила була значно меншою, ніж така для 5 мг/кг Твееп-доцетакселу групи ($p=0,02+$, ANOVA). Вона була паралельною при значно важчій нейтропенії для групи Твееп-доцетакселу (5 мг/кг) проти групи Nab-доцетакселу (5 мг/кг), ($p<0,0001$, ANOVA, Фіг.2) у день 13. Автопсія в кінці експерименту (день 25) груп, що вижили при 5 мг/кг виявила аномалії у 2/3 тварин групи Твееп-доцетакселу (один випадок накопичення хільозної рідини в грудній порожнині та один випадок аномального прикріплення селезінки до черевної стінки, шлунка і підшлункової залози). Тварини, яким вводили Nab-доцетаксел (5 мг/кг) і фізіологічний розчин, були нормальними.

Це попереднє дослідження показало значне поліпшення безпеки Nab-доцетакселу в термінах загальної втрати маси тіла. Нейтропенія була значно вищою для Твееп-доцетакселу.

Приклад 34

Цей приклад демонструє кінетику крові Nab-доцетакселу. Всі композиції Nab-доцетакселу, описані в даному описі, містять 200 мМ цитрату і 300 мМ NaCl.

Щурів розділили на шість груп (3 на групу). У день 1 кожну тварину зважували і вводили внутрішньовенно індивідуальну дозу відповідного пункту, наведеного нижче:

Група А: Taxotere, 10 мг/кг

Група В: Taxotere, 20 мг/кг

Група С: Taxotere, 30 мг/кг

Група D: Nab-доцетаксел, 10 мг/кг

Група E: Nab-доцетаксел, 20 мг/кг

Група F: Nab-доцетаксел, 30 мг/кг

Тестовані пункти вводили протягом періоду 10 +/- 1 хвилини. Зразки крові (200 мкл) збирали з хвостової вени кожного щура в наступні інтервали: перед вливанням (базова лінія); під час вливання (5 хвилин вливання, $t = -5$ хвилин); і при завершенні вливання ($t = 0$). Кров також збирали в наступні часові точки після завершення вливання: 5, 10 і 20 хвилин; 40 + 3 хвилини; 2 години + 5 хвилин; 3 години ± 10 хвилин; 4 години ± 10 хвилин; 8 годин ± 10 хвилин; 24 ± 1 година; 48 ± 1 година; і 120 ± 2 години. Зразки крові збирали в пробірки із зеленою кришкою (натрію гепарин) і обробляли для збору плазми шляхом центрифугування при приблизно 2000 об/хв протягом приблизно 10 хвилин. Зразки плазми зберігали замороженими до занурення в сухий лід у ALTA Analytical (el Dorado Hills, CA) для LC/MS аналізу рівнів доцетакселу.

Результати експериментів показані на Фіг.3 і в Таблиці 5. Не виявлено значущих відмінностей між РК профілями Nab-доцетакселу проти Taxotere при 10 мг/кг. Однак відмінності між Nab-доцетакселом і Taxotere були значущими при 20 мг/кг з C_{max} і AUC, 53% і 70% Taxotere відповідно і V_z і V_{ss} становили 177% і 243% Taxotere відповідно. При 30 мг/кг знову відмінності були значущими з C_{max} і AUC для Nab-доцетакселу, 46% і 47% Taxotere відповідно, і V_z і V_{ss} становили 225% і 375% Taxotere відповідно.

Таблиця 5

PK параметри Nab-доцетакселу і Taxotere

PK параметри	Nab-доцетаксел	Taxotere	P-значення
ДОЗА: 10 мг/кг			
HL (год)	8,3 + 0,3	9,0 + 3,2	ns
Tmax (год)	0,11+0,05	0,14 + 0,05	ns
Cmax (нг/мл)	4330 + 358	4953+1014	ns
AUC влив. (год*/нг/мл)	1588 + 77	2069 + 615	ns
Vz (л/кг)	76 + 6	63+14	ns
Cl (л/год/кг)	6,3 + 0,3	5,1 + 1,5	ns
Vss (л/кг)	28+1	26 + 9	ns
ДОЗА: 20 мг/кг			
HL (год)	6,3 + 1,8	5,1+0,31	ns
Tmax (год)	0,11+0,05	0,14 + 0,05	ns
Cmax (нг/мл)	8546+1545	16167 + 2804	0,01
AUC влив. (год*/нг/мл)	3953 + 419	5664 + 500	0,01
Vz (л/кг)	46+10	26+1	0,02
Cl (л/год/кг)	5,1+0,5	3,5 + 0,3	0,01
Vss (л/кг)	17 + 4	7+1	0,01
ДОЗА: 30 мг/кг			
HL (год)	7,3 + 1,0	6,9 + 2,9	ns

HL (год)	0,17 + 0,00	0,14 + 0,05	ns
Tmax (год)	15800 + 5408	34467+14221	0,1
Cmax (нг/мл)	7049 + 896	14881 + 1169	0,0008
AUC влив. (год*нг/мл)	45 + 10	20+8	0,03
Vz (л/кг)	4,3 + 0,5	2,0 + 0,2	0,002
Cl (л/год/кг)	15 + 4	4+1	0,01
Vss (л/кг)			

Коли AUC наносили проти дози, нелинійність для Taxotere була очевидна, з Nab-доцетакселом AUC є лінійним стосовно дози (Фіг.3Б). Це може бути пояснено міцела-формульованими властивостями Tween 80, високою розчинністю доцетакселу в гідрофобній серцевині мицел і відповідною секвестрацією доцетакселу в плазмі (6). Крім того, швидке поширення в тканинах Nab-доцетакселу також може бути пояснене утилізацією опосередкованого альбуміном/кавеолами трансцитозу за допомогою ендотеліальних клітин, процес раніше описаний для Abrahane (Nab-паклітаксел).

Дані PK призводять до висновку, що Tween 80 в Taxotere виявляє секвестрацію доцетакселу в плазмі, аналогічну до такої, яку спостерігали з Cremophor EL у випадку Таксолу. Це призводить до вищих Cmax і AUC і знижених об'ємів розподілу для Taxotere ніж для Nab-доцетакселу. PK Nab-доцетакселу є лінійною, тоді як для Tween 80-доцетакселу (Taxotere) є нелінійною стосовно дози. Дозування, описане в даному описі, тобто, 10 мг/кг, 20 мг/кг і 30 мг/кг, є еквівалентними людському дозуванню приблизно 60 мг/м², приблизно 120 мг/м² і приблизно 180 мг/м². Звичайно лінійний діапазон PK Nab-доцетакселу становить приблизно 10-180 мг/м².

Приклад 35

Цей приклад демонструє інгібування взаємодії лікарський засіб-альбумін за допомогою поверхнево-активної речовини, такої як Tween 80. Експеримент проводили з використанням флуоресцентно-міченого паклітакселу (Flutax) як сурогату паклітакселу/доцетакселу. Показано, що Flutax має аналогічне зв'язування з альбуміном як паклітаксел.

HSA іммобілізували на 96-ячмковому пластиковому мікропланшеті. Іммобілізований альбумін реагував протягом 1 години при постійній концентрації Flutax і збільшеній концентрації розчинників (Cremophor EL/EtOH, Tween 80 і TPGS). Незв'язані ліганди вимивали буфером. Зв'язані ліганди кількісно визначали з використанням флуорометра. IC₅₀ визначали з використанням рівняння експонентного загасання.

Результати експерименту показані на Фіг.4. Як показано на Фіг.4, взаємодія альбумін-паклітаксел інгібувалась розчинником, що звичайно використовується в композиції нерозчинного у воді лікарського засобу, таким як Cremophor EL/EtOH, Tween 80 і TPGS (IC₅₀ 0,009%, 0,003% і 0,008% відповідно). Повне інгібування відбувалося при 0,02% або 0,2 мкл Tween 80. Воно є клінічно релевантним Taxotere-обробленим пацієнтам, що показують 0,07-0,41 мкл Tween 80 крові в кінці вливання лікарського засобу.

Цей експеримент демонструє, що Tween 80 у композиції Taxotere може інгібувати зв'язування доцетакселу з альбуміном і запобігати його ендотеліальному трансцитозу за допомогою β 60/кавеолярного механізму. Дані PK у вищезазначених дослідженнях також підтримують це спостереження.

Приклад 36

Цей приклад пропонує оцінку протипухлинної активності Nab-доцетакселу проти ксенотрансплантату H29 карциноми товстої кишки у атимічних мишей nude. Мишей ділили на контрольну групу і групу Nab-доцетакселу (N = 4 на групу, кожна з білатеральними пухлинами). Всі композиції Nab-доцетакселу, описані в даному описі, містять 200 мМ цитрату і 300 мМ NaCl.

Коротко, пухлини H29 імплантували підшкірно атимічним мишам nude із забезпеченням росту 100 мм³, і потім обробляли контролем (без лікарського засобу) або Nab-доцетакселом (15 мг/кг, q4x3, в/в болюсно). Вимірювання розміру пухлини і маси тіла проводили три рази на тиждень і будували графік на Фіг. 5.

Як показано на Фіг. 5, було значуще інгібування пухлини NT29 in vivo, p<0,0001 у порівнянні з контролем, ANOVA. У дозі 15 мг/кг Nab-доцетакселу середня втрата маси між 10-20% наводила на думку про те, що ця доза може бути близькою до MTD для Nab-доцетакселу. Було повідомлено, що MTD для Taxotere становить 15 мг/кг за цією схемою.

Приклад 37

Цей приклад порівнює протипухлинну активність Nab-доцетакселу і Taxotere з використанням ксенотрансплантату HCT116 карциноми товстої кишки у атимічних мишей nude з 50% вищою дозою Nab-доцетакселу в порівнянні з Taxotere. Мишей ділили на контрольну групу, групу Nab-доцетакселу і групу Taxotere (N = 10 мишей на групу). Всі композиції Nab-доцетакселу, описані в даному описі, містять 200 мМ цитрату і 300 мМ NaCl.

Коротко, протипухлинну активність Nab-доцетакселу і Taxotere порівнювали в дозі 22 мг/кг q4x3 і 15 мг/кг q4x3, відповідно в ксенотрансплантаті HCT116 карциноми товстої кишки. Результати експериментів показані на Фіг.6.

Як показано на Фіг.6, Nab-доцетаксел і Taxotere показували інгібування пухлини стосовно відповідного контролю. Як показано нижче, інгібування пухлини поліпшувалося з Nab-доцетакселом проти Taxotere (p=0,03, ANOVA) і невелике зниження втрати загальної маси було меншим, але статистично істотне (p=ns, ANOVA) між двома групами.

У цьому попередньому дослідженні протипухлинна активність Nab-доцетакселу перевершувала таку Taxotere. Миші переносили на 50% вищу дозу доцетакселу для Nab-доцетакселу з невеликим зниженням втрати загальної маси тіла в порівнянні з Taxotere.

Приклад 38

Цей приклад порівнює токсичність препарату Nab-доцетакселу зі стабілізатором (цитрат/NaCl) проти Taxotere (Tween-доцетаксел) у щурів, що одержували індивідуальну дозу кожного препарату.

Самцям щурів Sprague-Dawley (160-180 г, n=3/групу) вливали Taxotere або Nab-доцетаксел (цитрат/NaCl). Час вливання становив 10 хвилин і використали наступні рівні доз доцетакселу: 25, 50, 75, 100 і 125 мг/кг.

Тварин зважували і моніторували щодня на симптоми токсичності/смертності. Відсоток смертності (%) протягом 7 днів після обробки показаний у Таблиці 6.

Таблиця 6

Відсоток смертності у щурів, оброблених Taxotere і Nab-доцетакселом

	Доза (мг/кг)				
	125	100	75	50	25
Taxotere	100%	100%	100%	100%	100%
Nab-доцетаксел (+ цитрат)	66%	66%	100%	33%	0%

Як показано в таблиці 6, композиція Nab-доцетакселу була значно менше токсичною, ніж Taxotere (Твееп-доцетаксел). Цей ефект частково виражений у дозах 25 і 50 мг/кг. Розрахована LD₅₀ становить 63 мг/кг для Nab-доцетакселу проти приблизно 12,5 мг/кг для Твееп-доцетакселу.

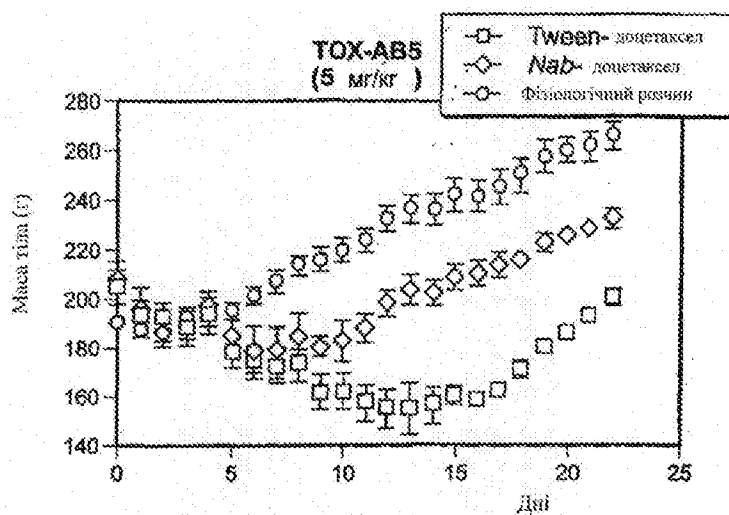
Приклад 39

Цей приклад показує ефективність Nab-доцетакселу в лікуванні раку передміхурової залози на пухлинній моделі ксенотрансплантату РС3 раку передміхурової залози.

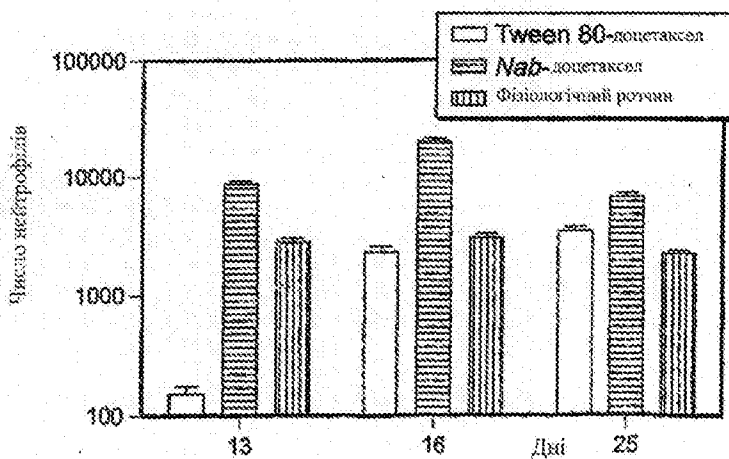
Пухлину РС3 імплантували підшкірно атимічним мишам nude із забезпеченням росту 100 мм³ і потім обробляли q4x3 в/в фізіологічним розчином або Nab-доцетакселом (10, 15, 20 або 30 мг/кг), або Твееп-доцетакселом (10 мг/кг). Оцінювали шість мишей у кожній групі.

Результати дослідження показані на Фіг.7. Всі шість мишей, оброблених Твееп-доцетакселом, загинули під час дослідження. З іншого боку Nab-доцетаксел добре переносився на всіх рівнях доз. Була тільки одна загибель при 15 мг/кг і жодної загибелі не спостерігали на більш високих рівнях доз 20 мг/кг і 30 мг/кг. Пухлинну супресію спостерігали на всіх рівнях доз Nab-доцетакселу. Зокрема, при 30 мг/кг спостерігали шість із шести повних регресій.

Хоч вищевикладений винахід був описаний досить детально за допомогою ілюстрації і прикладу з метою чіткості розуміння, для фахівців у даній галузі очевидно, що певні незначні зміни і модифікації будуть здійснені практично. Тому опис і приклади не повинні тлумачитися як обмежуючі обсяг винаходу.



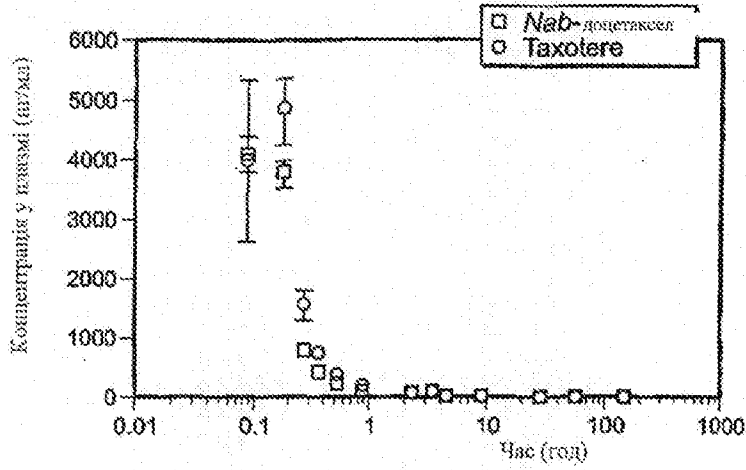
Фіг. 1



Фіг. 2

P0505015

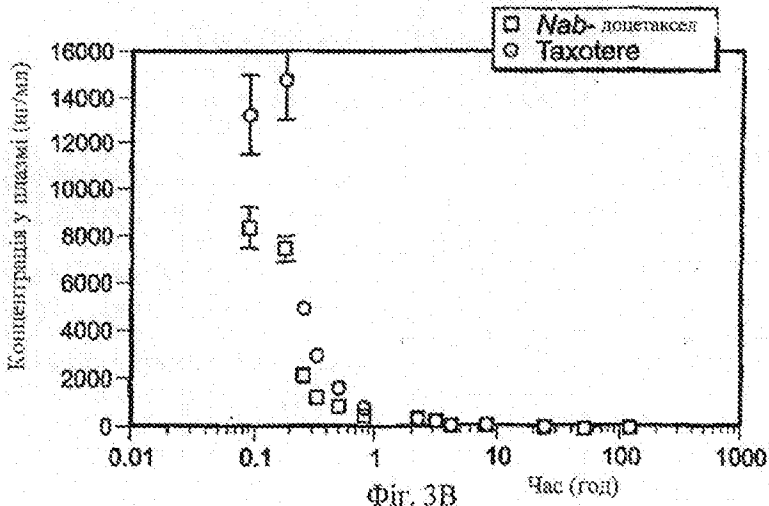
10 хв вливання/10 мг/кг



Фіг. 3А

P0505015

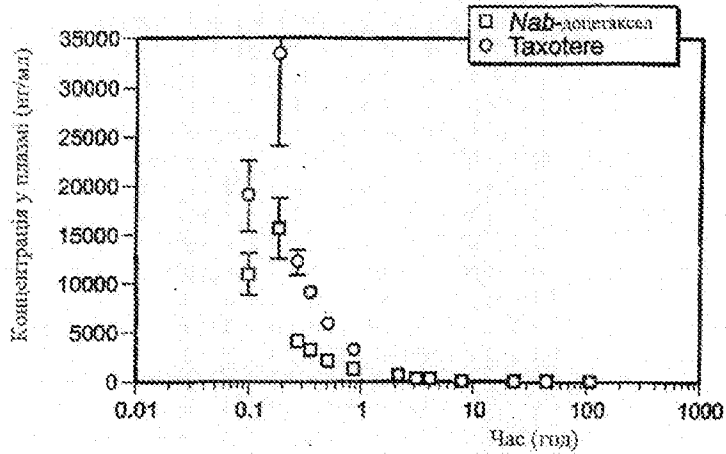
10 хв вливання/20 мг/кг



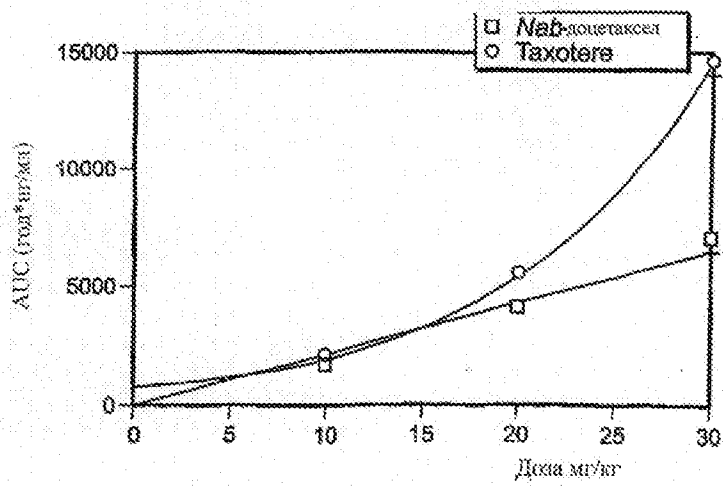
Фіг. 3В

P0505015

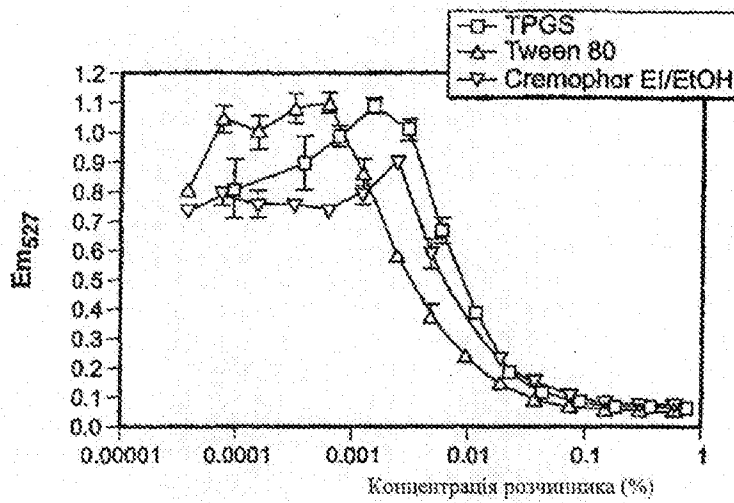
10 хв вливання/30 мг/кг



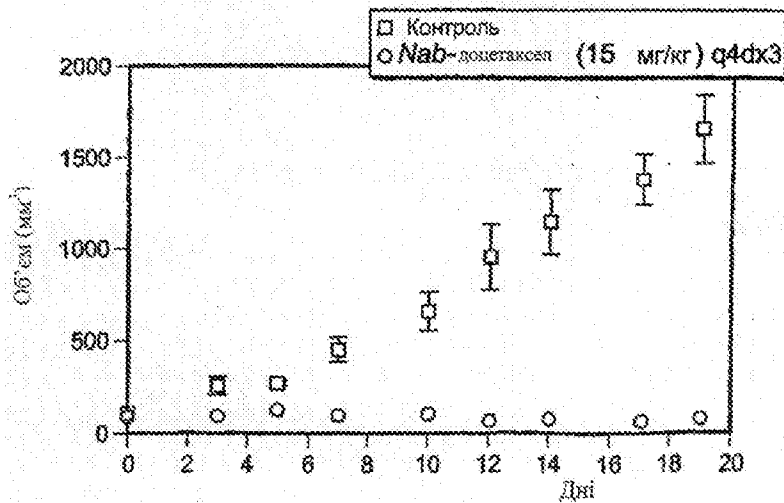
Фіг. 3С



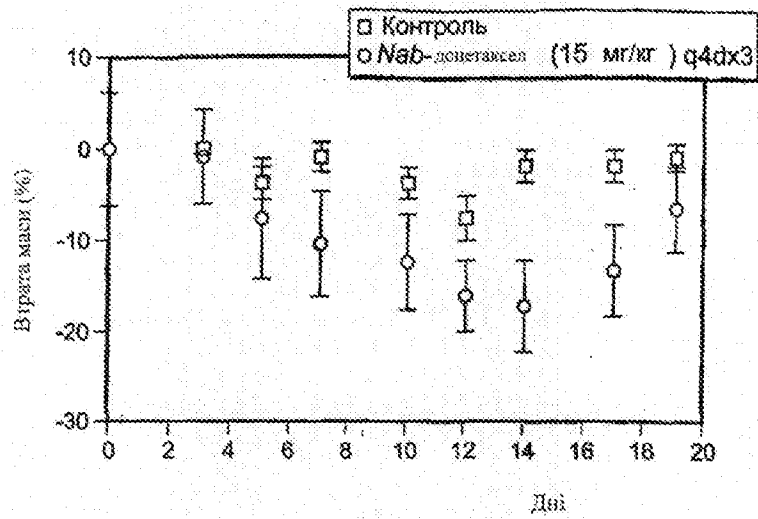
Фиг. 3D



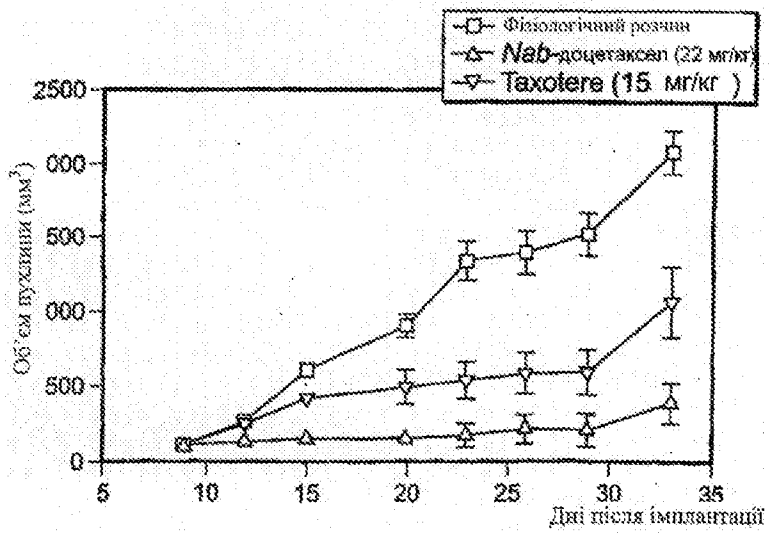
Фиг. 4



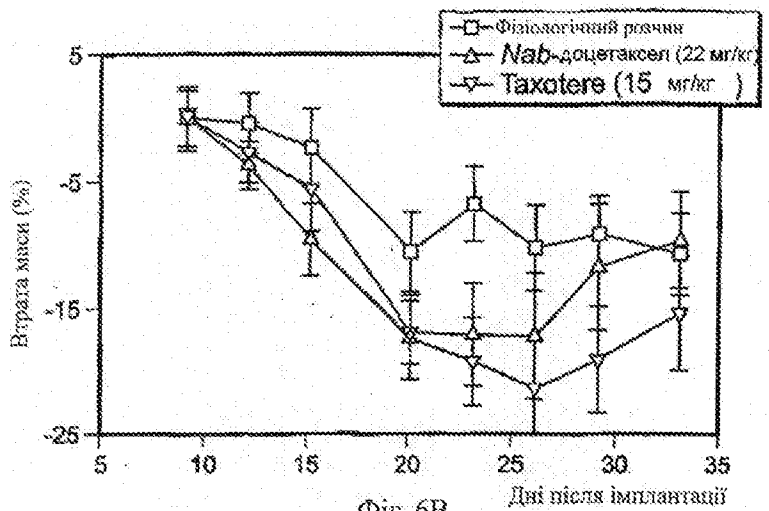
Фиг. 5A



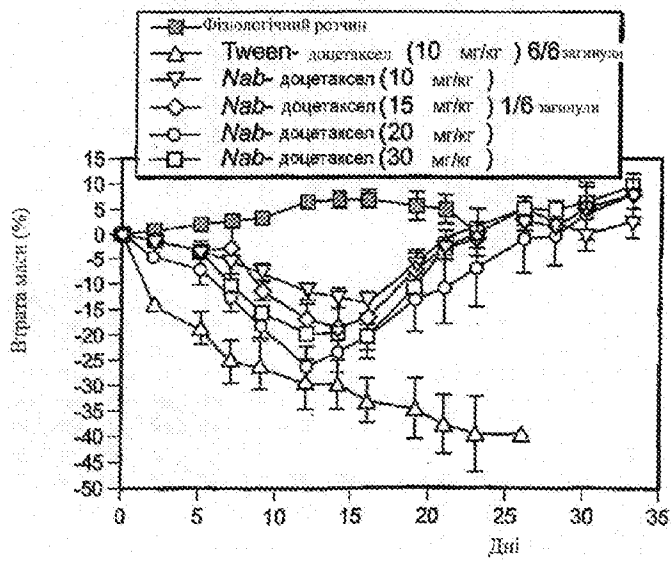
Фіг. 5В



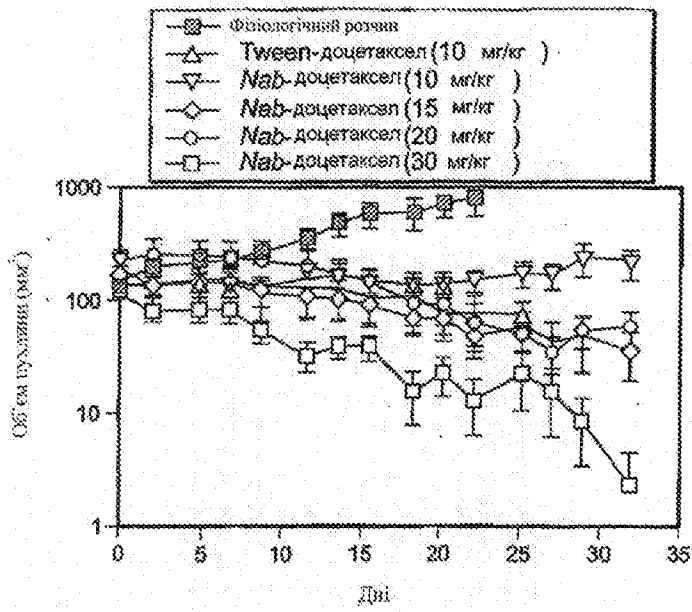
Фіг. 6А



Фіг. 6В



Фіг. 7А



Фіг. 7В