

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 529**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

**A61K 31/337** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2009 PCT/US2009/040281**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2009 WO09126938**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2009 E 09729316 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 2288340**

54 Título: **Formulaciones de nanopartículas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

**10.04.2008 US 44006 P**

**12.09.2008 US 96664 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.03.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DESAI, NEIL, P.;**  
**TAO, CHUNLIN;**  
**DE, TAPAS;**  
**CI, SHERRY, XIAOPEI y**  
**TRIEU, VUONG**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 812 529 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de nanopartículas y usos de las mismas

**Antecedentes de la invención**

5 Los taxanos, en particular los dos fármacos taxanos actualmente disponibles, paclitaxel y docetaxel, son agentes antitumorales potentes. El paclitaxel es muy poco soluble en agua (menos de 10 µg/mL), y como resultado, no puede formularse prácticamente con un medio acuoso para la administración IV. Actualmente, el paclitaxel está formulado para la administración IV a pacientes con cáncer en una solución con aceite de ricino polioxiethylado (Polyoxyl 35 o Cremophor®) como disolvente/tensioactivo primario, con altas concentraciones de etanol empleadas como codisolvente. Una de las principales dificultades en la administración de paclitaxel es la aparición de reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones, que incluyen erupciones cutáneas graves, urticaria, enrojecimiento, disnea, taquicardia y otras, puede atribuirse al menos en parte a las altas concentraciones de etanol y Cremophor® utilizados como disolventes en la formulación. El docetaxel, un derivado del paclitaxel, se produce semisintéticamente a partir de 10-desacetil bacatina III, un precursor no citotóxico extraído de las agujas de *Taxus baccata* y esterificado con una cadena lateral sintetizada químicamente. Al igual que el paclitaxel, el docetaxel es muy poco soluble en agua. Actualmente, el disolvente/tensioactivo más preferido usado para disolver docetaxel es el polisorbato 80 (Tween 80). Al igual que Cremophor®, Tween a menudo causa reacciones de hipersensibilidad en pacientes. Además, Tween 80 no puede usarse con un aparato de suministro de PVC debido a su tendencia a lixiviar el ftalato de dietilhexilo, que es altamente tóxico.

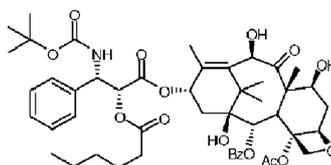
20 Se han invertido grandes esfuerzos en el desarrollo de profármacos solubles en agua y nuevos derivados de taxanos con grupos hidrófilos superiores (tales como los polímeros solubles en agua) para mejorar la solubilidad en agua. Por ejemplo, el documento US 2003/0203961 describió conjugados de taxano-polietilenglicol (PEG), que funcionan como profármacos y se hidrolizan en condiciones fisiológicas normales para proporcionar taxanos terapéuticamente activos. Si bien los conjugados de paclitaxel con polímeros de PEG de alto peso molecular tienen una mayor solubilidad, también producen una disminución correspondiente en la carga del fármaco, debido al PEG de alto peso molecular necesario para lograr una solubilidad adecuada. De forma similar, el documento WO94/13324 describió profármacos de fosfolípidos para mejorar la solubilidad en agua.

30 Otra estrategia para abordar el problema asociado con la poca solubilidad en agua del taxano es el desarrollo de diversas formulaciones de taxano, tales como nanopartículas, emulsiones de aceite en agua, y liposomas. Por ejemplo, Abraxane® es una composición de nanopartículas de paclitaxel y albúmina. Las composiciones de nanopartículas de fármacos sustancialmente poco solubles en agua y sus usos se han descrito, por ejemplo, en las patentes de los EE.UU. Nos. 5,916,596; 6,096,331; 6,749,868 y 6,537,579 y las publicaciones de solicitud PCT Nos. WO98/14174, WO99/00113, WO07/027941 y WO07/027819.

35 Se han descrito diversos derivados de taxano en, por ejemplo, Kingston, J. Nat. Prod. 2000, 63, 726-734; Deutsch y col., J. Med. Chem 1989, 32, 788-792; Mathew y col., J. Med. Chem. 1992, 35, 145-151, EP Pat. No. 1 063 234; y Patente de EE.UU. Nos. 5,059,699; 4,942,184; 6,482,850; y 6,602,902.

**Breve compendio de la invención**

40 La presente invención proporciona una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un derivado de taxano hidrófobo recubierto con albúmina, en donde al menos aproximadamente 5% de la albúmina en la porción de nanopartículas de la composición está reticulada, y en donde el derivado de taxano hidrófobo tiene la fórmula:



o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la albúmina es albúmina de suero humano.

45 En una realización, la composición comprende albúmina tanto en forma de nanopartículas como en forma de no nanopartículas, y en donde menos del 25% de la albúmina está en forma de nanopartículas.

En una realización, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición es inferior a aproximadamente 200 nm, o es inferior a aproximadamente 100 nm.

En una realización, más del 80%, o más del 90% de las nanopartículas en la composición tiene un diámetro de menos de aproximadamente 100 nm.

En una realización, las nanopartículas tienen un tamaño de más de aproximadamente 20 nm a 10 µg/ml en un estudio de disolución en HSA al 5% a 37 °C por HPLC.

En una realización, las nanopartículas tienen un tamaño de más de aproximadamente 30 nm a 50 µg/ml en un estudio de disolución en HSA al 5% a 37 °C por HPLC.

5 En una realización, las nanopartículas presentan uno o más de los siguientes perfiles de disolución cuando se miden en HSA al 5% a 37 °C por HPLC:

- a) más de aproximadamente 50 nm a 200 µg/ml;
- b) más de aproximadamente 40 nm a 100 µg/ml; y
- c) más de aproximadamente 20 nm a 10 µg/ml;

10 En una realización, las nanopartículas presentan uno o más de los siguientes perfiles de disolución cuando se miden en HSA al 5% a 37 °C por HPLC

- a) más de aproximadamente 60 nm a 400 µg/ml;
- b) más de aproximadamente 50 nm a 200 µg/ml;
- c) más de aproximadamente 40 nm a 100 µg/ml;

15 d) más de aproximadamente 20 nm a 10 µg/ml;

- e) más de aproximadamente 20 nm a 5 µg/ml;

En una realización, la EC50 del perfil de disolución de la composición cuando se mide en HSA al 5% a 37 °C es menor que aproximadamente el 25% del EC50 para el taxano no modificado en la misma formulación de nanopartículas.

20 En una realización, la composición de nanopartículas cuando se administra a un primate presenta una Cmáx en la sangre de aproximadamente 0,05 horas a aproximadamente 0,3 horas después de la administración.

En una realización, la composición de nanopartículas cuando se administra en un primate presenta descomposición en sangre con una vida media terminal de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas.

25 La presente invención también proporciona una composición de la invención para usar en un método para tratar una enfermedad proliferativa en un individuo, comprendiendo dicho método administrar al individuo una cantidad eficaz de la composición.

En una realización, la enfermedad proliferativa es cáncer, opcionalmente en donde el cáncer es un tumor sólido; o en donde el cáncer se selecciona de entre mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon, cáncer de ovario o, cáncer de mama.

En una realización, dicho método comprende la administración de la composición por vía parenteral o intravenosa.

30 El compuesto/derivado de fármaco/fármaco hidrófobo mencionado en el presente documento en el contexto de la presente invención es un derivado de taxano hidrófobo como se define en las reivindicaciones. La proteína transportadora mencionada en el presente documento en el contexto de la presente invención es albúmina.

35 En el presente documento se describen composiciones que comprenden nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un fármaco y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, las nanopartículas comprenden un derivado de fármaco hidrófobo y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, las nanopartículas comprenden un derivado de taxano hidrófobo y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, las nanopartículas comprenden un fármaco que no es un derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, no un derivado de taxano hidrófobo), y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, las nanopartículas comprenden un derivado de fármaco hidrófobo que no es un derivado de taxano hidrófobo, y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, la proteína transportadora es albúmina (como la albúmina de suero humano).

45 En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición proporcionada en el presente documento tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 150 nm, incluyendo, por ejemplo, no más de aproximadamente uno cualquiera de 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera del 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99%) de todas las nanopartículas en la composición tienen un diámetro de no más de aproximadamente 150 nm, incluyendo, por ejemplo, no más de aproximadamente uno cualquiera de 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo, al menos uno cualquiera del 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99%) de todas las nanopartículas en la composición pertenecen al intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 nm, incluyendo, por ejemplo, uno cualquiera de aproximadamente 30 a aproximadamente 140 nm y uno cualquiera de aproximadamente 40 a

aproximadamente 130, de aproximadamente 50 a aproximadamente 120 y de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 nm.

5 En algunas realizaciones, la proteína transportadora tiene grupos sulfhidrales que pueden formar enlaces disulfuro. Para el fin de la presente invención, al menos aproximadamente el 5% (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera del 10%, 15% o 20%) de la proteína transportadora en la parte de nanopartículas de la composición están reticuladas (por ejemplo, reticuladas a través de uno o más enlaces disulfuro).

10 Para el fin de la invención, las nanopartículas comprenden el fármaco recubierto con albúmina (por ejemplo, albúmina de suero humano). En algunas realizaciones, la composición comprende el fármaco, en forma de no partículas, en donde al menos aproximadamente uno cualquiera del 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% del derivado de taxano hidrófobo en la composición está en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, el fármaco en las nanopartículas constituye más de aproximadamente uno cualquiera del 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de las nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de taxano (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo) que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (tal como la matriz polimérica).

15 En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre (tal como libre) de tensioactivos (tal como Cremophor®, Tween 80 u otros disolventes orgánicos utilizados para la administración de taxanos). En algunas realizaciones, la composición contiene menos de aproximadamente uno cualquiera de 20%, 15%, 10%, 7,5%, 5%, 2,5% o 1% de disolvente orgánico. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína transportadora (es decir, la albúmina) y el fármaco en la composición es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo aproximadamente 10:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína transportadora (es decir, la albúmina) y el derivado de taxano hidrófobo en la composición cae dentro del intervalo de cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente de 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente de 3:1 a aproximadamente 13:1, aproximadamente de 4:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente de 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína transportadora y el derivado de taxano hidrófobo en la porción de nanopartículas de la composición es aproximadamente cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15, o menos.

En algunas realizaciones, la composición de partículas comprende una o más de las características anteriores.

30 En algunas realizaciones, el derivado de taxano hidrófobo tiene un grupo hidrófobo unido a la posición 2'-hidroxilo del taxano. En algunos ejemplos, el grupo hidrófobo es un grupo acilo, tal como -C(O)-alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, por ejemplo, alquilo -C(O)-C<sub>6</sub>-. En algunos ejemplos, el grupo hidrófobo es un grupo acilo unido al 2'-hidroxilo del taxano. En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es un profármaco del taxano.

35 En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo, (por ejemplo, un derivado de taxano hidrófobo, tal como uno de los compuestos 1, 2, 3-23 y cualquier compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI) tiene una unión mejorada a la albúmina sobre el taxano no modificado correspondiente (por ejemplo, mejorado sobre paclitaxel y/o docetaxel). En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo (el derivado de taxano hidrófobo) en la composición de nanopartículas de proteínas muestra una eficacia terapéutica mejorada sobre las composiciones de nanopartículas del taxano correspondiente no modificado, tal como paclitaxel y/o docetaxel a una dosis de igual toxicidad.

40 En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es un compuesto de fórmula I descrito en el presente documento. En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es un compuesto de fórmula III descrito en el presente documento. En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es un compuesto de fórmula II descrito en el presente documento. En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es un compuesto de fórmula IV descrito en el presente documento. En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es un compuesto de fórmula V descrito en el presente documento. En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es un compuesto de fórmula VI descrito en el presente documento. En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es uno cualquiera de los compuestos 1-23 descrito en el presente documento. El derivado de taxano hidrófobo es el compuesto 2 descrito en el presente documento.

También se proporcionan en el presente documento las composiciones de la invención para usar en métodos para tratar enfermedades (tales como cáncer), así como kits y dosis unitarias para los usos descritos en el presente documento.

## 50 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 muestra la cantidad de docetaxel producida frente al tiempo de incubación para derivados de taxano hidrófobos.

55 La figura 2A muestra los efectos del aumento de las concentraciones de nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina en comparación con Taxotere® sobre el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama.

- La figura 2B muestra los efectos del aumento de las concentraciones de nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina en comparación con Taxotere® en el cambio de peso corporal en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama.
- 5 La figura 3A muestra los efectos de las nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina en comparación con Taxotere® sobre los cambios en el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón H358.
- La figura 3B muestra los efectos de las nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina en comparación con Taxotere® sobre el cambio de peso corporal en un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón H358.
- 10 La figura 4A muestra los efectos de las nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina en comparación con Nab-docetaxel sobre el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de cáncer de colon HT29 (estudio número CA-AB-6).
- La figura 4B muestra los efectos de las nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina en comparación con Nab-docetaxel sobre el cambio de peso corporal en un modelo de xenoinjerto de cáncer de colon HT29 (estudio número CA-AB-6).
- 15 La figura 5A muestra los efectos de las nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina en comparación con Taxotere® sobre el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto HT29 de cáncer de colon (estudio número CA-AB-6).
- 20 La figura 5B muestra los efectos de las nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina en comparación con Taxotere® sobre el cambio de peso corporal en un modelo de xenoinjerto HT29 de cáncer de colon (estudio número CA-AB-6).
- La figura 6A muestra los efectos del aumento de las concentraciones de nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina en comparación con Taxotere® sobre el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto HT29 de cáncer de colon (estudio número ABS-18).
- 25 La figura 6B muestra los efectos del aumento de las concentraciones de nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina en comparación con Taxotere® sobre el cambio de peso en un modelo de xenoinjerto HT29 de cáncer de colon (estudio número ABS-18).
- La figura 7 muestra la toxicidad de dosis repetidas para las nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina.
- 30 La figura 8 muestra la distribución de partículas y el tamaño medio de partículas de las nanopartículas que contienen un derivado de taxano hidrófobo y albúmina.
- La figura 9 muestra un perfil de disolución de partículas para la composición de nanopartículas Nab-2
- La figura 10 de referencia muestra un perfil de disolución de partículas para la composición de nanopartículas Nab-docetaxel.
- 35 La figura 11 muestra perfiles de disolución normalizada para las composiciones de nanopartículas Na-2 y Nab-docetaxel.
- La figura 12 de referencia muestra el tamaño medio de partícula y el potencial zeta de las nanopartículas de Nab-paclitaxel.
- La figura 13 de referencia muestra Crio y TEM estándar de nanopartículas de Nab-paclitaxel.
- 40 La figura 14 de referencia muestra la caracterización de rayos X de paclitaxel y Nab-paclitaxel.
- La figura 15 de referencia muestra el tamaño de partícula de Nab-paclitaxel a diversas concentraciones en plasma simulado (HAS al 5%).
- La figura 16 de referencia muestra el tamaño de partícula de Nab-paclitaxel a diversas concentraciones en plasma de cerdo.
- 45 La figura 17 de referencia muestra el tamaño de partícula de Nab-paclitaxel a diversas concentraciones en toda la sangre de cerdo.
- La figura 18 de referencia muestra la concentración en plasma de paclitaxel (por HPLC) y el tamaño de partícula (por DLS) frente al tiempo después de dar la dosis a mini cerdos de Yucatán con nanopartículas de Nab-paclitaxel durante 30 minutos.

La figura 19 muestra la distribución tisular de Nab-2.

### Descripción detallada de la invención

5 En el presente documento se divulgan fármacos, por ejemplo, derivados de taxano que se formulan en nanopartículas a base de proteínas. Algunos derivados de fármacos, tal como los derivados de taxanos, tienen un grupo hidrófobo unido al fármaco correspondiente y tienen una mayor hidrofobicidad en comparación con el fármaco no modificado.

10 Se ha encontrado que los derivados de taxano que contienen un grupo hidrófobo (tal como un grupo acilo, por ejemplo un grupo alquilo -C(O)-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, particularmente un grupo alquilo -C(O)-C<sub>6</sub> unido al 2'-hidroxilo de un taxano), cuando se formulan en composiciones de nanopartículas de proteínas, producen nanopartículas con propiedades significativamente mejoradas sobre las nanopartículas de proteínas de un taxano no modificado. Estas propiedades pueden incluir, pero no se limitan a, una o más de las siguientes: tamaños de partículas pequeños (por ejemplo, un diámetro medio de menos de aproximadamente 100 nm), distribución de tamaños estrecha para las partículas, suministro mejorado del compuesto a su sitio o sitios de acción previstos, liberación retardada o sostenida, eliminación retardada y mayor eficacia contra el cáncer. Las composiciones descritas en este caso son particularmente adecuadas para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer.

15 En consecuencia, en el presente documento se divulga una composición que comprende nanopartículas que comprenden: 1) un derivado de fármaco hidrófobo y 2) una proteína transportadora. En algunos ejemplos de referencia, el derivado de fármaco hidrófobo es un profármaco.

20 Además, en el presente documento se divulga una composición que comprende nanopartículas que comprenden: 1) un derivado de fármaco hidrófobo y 2) una proteína transportadora. En algunas realizaciones, el derivado de taxano hidrófobo es un profármaco.

También se divulga en el presente documento un método para tratar enfermedades (tales como cáncer) usando las composiciones descritas en el presente documento.

También se divulgan kits y formas de dosificación unitarias.

### Abreviaturas y definiciones

25 Las abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas.

30 Como se usa en el presente documento, "derivado de fármaco hidrófobo" se refiere a un fármaco sustituido con un grupo hidrófobo. Por ejemplo, un "derivado de taxano hidrófobo" se refiere a un taxano sustituido con un grupo hidrófobo. Un "grupo hidrófobo" se refiere a un resto que cuando se sustituye en un taxano, da como resultado un derivado de taxano con mayor carácter hidrófobo en comparación con el taxano no sustituido. El aumento del carácter hidrófobo se puede determinar, por ejemplo, por disminución de la solubilidad en agua, disminución de la polaridad, disminución del potencial de enlace de hidrógeno y/o aumento del coeficiente de partición aceite/agua. "Taxano" como se usa en el presente documento, incluye paclitaxel y docetaxel. El término "derivado de taxano hidrófobo", por lo tanto, no incluye paclitaxel o docetaxel.

35 Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena lineal (lineal; no ramificada) o cadena ramificada, o una combinación de las mismas, que tiene el número de átomos de carbono especificado, si se designa, es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Si no se designa un tamaño, los grupos alquilo mencionados en esta invención contienen 1-20 átomos de carbono, normalmente 1-10 átomos de carbono, o 1-8 átomos de carbono, o 1-6 átomos de carbono o 1-4 átomos de carbono.

45 El término "alqueno" se refiere a grupos alifáticos insaturados que incluyen grupos de cadena lineal (lineal; no ramificada), de cadena ramificada, y combinaciones de los mismos, que tienen el número de átomos de carbono especificado, si se designa, que contienen al menos un doble enlace (-C=C-). Todos los dobles enlaces pueden tener independientemente tanto geometría (*E*) o (*Z*), así como mezclas de los mismos. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>; -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. Si no se designa un tamaño, los grupos alqueno mencionados en esta invención contienen 2-20 átomos de carbono, típicamente 2-10 átomos de carbono, o 2-8 átomos de carbono, o 2-6 átomos de carbono, o 2-4 átomos de carbono.

50 El término "alquino" se refiere a grupos alifáticos insaturados que incluyen grupos de cadena lineal (lineal; no ramificada), de cadena ramificada y combinaciones de los mismos, que tienen el número de átomos de carbono especificado, si se designa, que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono (-C≡C-). Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>; -C≡C-C≡CH y -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. Si no se designa

un tamaño, los grupos alquinilo mencionados en esta invención contienen 2-20 átomos de carbono, normalmente 2-10 átomos de carbono, o 2-8 átomos de carbono, o 2-6 átomos de carbono, o 2-4 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" por sí mismo o junto con otros términos, representa, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de alquilo, alquenilo o alquinilo o mezclas de los mismos. Además, el cicloalquilo puede contener anillos condensados, pero excluye los grupos arilo y heteroarilo condensados. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, norbornilo y similares. Si no se designa un tamaño, los grupos alquinilo mencionados en esta invención contienen 3-9 átomos de carbono, normalmente 3-7 átomos de carbono.

El término "heterocicloalquilo", por sí mismo o junto con otros términos, representa un radical cicloalquilo que contiene al menos un átomo de carbono anular y al menos un heteroátomo anular seleccionado de entre el grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente se pueden oxidar y el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente se puede cuaternizar. A menudo, estos heteroátomos anulares se seleccionan de entre N, O y S. Se puede unir un grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula en un carbono anular o heteroátomo anular. Además, el heterocicloalquilo puede contener anillos condensados, pero excluye los grupos arilo y heteroarilo condensados. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

Los términos "cicloalquil-alquilo" y "heterocicloalquil-alquilo" designan un grupo cicloalquilo sustituido con alquilo y heterocicloalquilo sustituido con alquilo, respectivamente, donde el resto alquilo está unido a la estructura original. Los ejemplos no limitativos incluyen ciclopropil-etilo, ciclobutil-propilo, ciclopentil-hexilo, ciclohexil-isopropilo, 1-ciclohexenil-propilo, 3-ciclohexenil-t-butilo, cicloheptil-heptilo, norbornilo-metilo, 1-piperidinil-etilo, 4-morfolinil-propilo, 3-morfolinil-t-butilo, tetrahidrofurano-2-il-hexilo, tetrahidrofurano-3-il-isopropilo, y similares. El cicloalquil-alquilo y el heterocicloalquil-alquilo también incluyen sustituyentes en los que al menos un átomo de carbono está presente en el grupo alquilo y donde otro átomo de carbono del grupo alquilo ha sido reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre (por ejemplo, ciclopropoximetilo, 2-piperidiniloxi-t-butilo y similares).

El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente de hidrocarburo aromático poliinsaturado que puede ser un único anillo o múltiples anillos (por ejemplo, de 1 a 3 anillos) que están fusionados o unidos covalentemente. Además, el arilo puede contener anillos condensados, donde uno o más de los anillos son opcionalmente cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente se oxidan, y el átomo o átomos de nitrógeno opcionalmente se cuaternizan. Se puede unir un grupo heteroarilo al resto de la molécula en un carbono anular o heteroátomo anular. Además, el heteroarilo puede contener anillos condensados, donde uno o más de los anillos es opcionalmente cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo son 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo mencionados anteriormente se pueden seleccionar de entre el grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

El término "aralquilo" designa un grupo arilo sustituido con alquilo, donde la parte alquilo está unida a la estructura original. Los ejemplos son bencilo, fenetilo, y similares. "Heteroaralquilo" designa un resto heteroarilo unido a la estructura original a través de un residuo alquilo. Los ejemplos incluyen furanilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, y similares. Aralquilo y heteroaralquilo también incluyen sustituyentes en los que al menos un átomo de carbono del grupo alquilo está presente en el grupo alquilo y donde otro carbono del grupo alquilo ha sido reemplazado, por ejemplo, por un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridilmetoxi, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "cicloalquil-alquilo", "heterocicloalquil-alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aralquilo" y "heteroaralquilo") incluyen formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado.

"Opcionalmente sustituido" o "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno con un radical monovalente o divalente. Los grupos sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo (tal como F, Cl, Br, I), haloalquilo (tal como  $-CCl_3$  o  $-CF_3$ ), tio, sulfonilo, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi ( $-OCOR$ ), aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, carbonilamino, heteroarilcarbonilo, heteroaril-carbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, carbamoilo ( $-NHCOOR-$  o  $-OCONHR-$ ), urea ( $-NHCONHR-$ ), arilo y similares. En algunos ejemplos, los grupos anteriores (por ejemplo, grupos alquilo) están sustituidos con, por ejemplo, grupos amino, heterocicloalquilo, tales como morfolina, piperazina, piperidina, azetidina, hidroxilo, metoxi o heteroarilo tales como pirrolidina.

Un grupo sustituyente puede en sí estar sustituido. El grupo sustituido en el grupo de sustitución puede ser carboxilo, halo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, aminocarbonilo, -SR, tioamido, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R o cicloalquilo, donde R es normalmente hidrógeno o alquilo.

5 Cuando el sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena lineal, el sustituyente puede aparecer dentro de la cadena (*por ejemplo*, 2-hidroxiopropilo, 2-aminobutilo y similares) o en el extremo de la cadena (*por ejemplo*, 2-hidroxietilo, 3-cianopropilo y similares). Los sustituyentes sustituidos pueden ser disposiciones de cadena lineal, ramificada o cíclica de carbono o heteroátomos unidos covalentemente (N, O o S).

10 Como se usa en el presente documento, "isómero" incluye todos los estereoisómeros de los compuestos mencionados en las fórmulas del presente documento, incluidos enantiómeros, diastereómeros, así como todos los conformeros, rotámeros y tautómeros, a menos que se indique lo contrario. La invención incluye todos los enantiómeros de cualquier compuesto quiral divulgado, en forma levorrotatoria o dextrorrotatoria sustancialmente pura, o en una mezcla racémica, o en cualquier proporción de enantiómeros. Para los compuestos divulgados como un enantiómero (R), también se divulga el enantiómero (S); para los compuestos divulgados como el enantiómero (S), también se divulga el enantiómero (R). La invención incluye cualquier diastereómero de los compuestos de la invención en forma 15 diastereoméricamente pura y en forma de mezclas en todas las proporciones.

A menos que la estereoquímica se indique explícitamente en una estructura química o nombre químico, la estructura química o el nombre químico están destinados a abarcar todos los estereoisómeros, conformeros, rotámeros y tautómeros posibles del compuesto representado. Por ejemplo, un compuesto que contiene un átomo de carbono quiral está destinado a abarcar tanto el enantiómero (R) como el enantiómero (S), así como mezclas de enantiómeros, 20 incluyendo mezclas racémicas y un compuesto que contiene dos carbonos quirales está destinado a abarcar todos los enantiómeros y diastereómeros (incluidos los isómeros (R,R), (S,S), (R,S) y (R,S)).

En todos los usos de los compuestos, la invención también incluye el uso de cualquiera o todos los estereoquímicos, enantioméricos, diastereoméricos, conformacionales, rotoméricos, tautoméricos, solvatos, hidratos, polimórficos, forma cristalina, forma no cristalina, y, variaciones de sal, farmacéuticamente aceptables.

25 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas (es decir, solvatos). Los compuestos de la invención también pueden incluir formas hidratadas (es decir, hidratos). En general, las formas solvatadas e hidratadas son equivalentes a las formas no solvatadas para fines de utilidad biológica y están comprendidas dentro del alcance de la presente invención. La invención también incluye todos los polimorfos, incluidas las formas cristalinas y no cristalinas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos 30 contemplados por la presente invención y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

En el presente documento se divulgan todas las sales de los compuestos descritos en el presente documento, así como los métodos para usar tales sales de los compuestos. La invención también abarca todas las formas no salinas de los compuestos de la invención. La presente invención también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente invención. Las "sales farmacéuticamente aceptables" son aquellas sales que 35 conservan la actividad biológica de los compuestos libres y que se pueden administrar como fármacos o productos farmacéuticos a individuos (*por ejemplo*, un ser humano). La sal deseada de un grupo funcional básico de un compuesto puede prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia tratando el compuesto con un ácido. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido fórmico, 40 ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, hipúrico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos sulfónicos y ácido salicílico. La sal deseada de un grupo funcional ácido de un compuesto se puede preparar por métodos conocidos por los expertos en la materia tratando el compuesto con una base. Los ejemplos de sales inorgánicas de compuestos ácidos incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio y sales de calcio; sales de amonio; y sales de aluminio. Los 45 ejemplos de sales orgánicas de compuestos ácidos incluyen, pero no se limitan a, sales de procaína, dibencilamina, N-etilpiperidina, N,N'-dibenciletildiamina y trietilamina.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que en sí mismo es relativamente inactivo, pero se transforma en un compuesto más activo después de la administración al individuo en el que se usa, mediante un método químico o 50 biológico *in vivo* (*por ejemplo*, por hidrólisis y/o conversión enzimática). Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos donde los grupos hidroxilo, amina o tiol están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un individuo, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino o tiol libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, 55 ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato. Se proporciona una discusión exhaustiva en T. Higuvhi y V. Stella, PRO-DRUGS AS NOVEL DELIVERY SYSTEMS, vol. 14 de la Serie del Simposio ACS, y en Edward B. Roche, ed., BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987. En algunos ejemplos,

los derivados de taxano utilizados son en sí mismos profármacos. En algunos ejemplos, los derivados de taxanos utilizados no son profármacos.

Un compuesto sustancialmente puro significa que el compuesto está presente con no más de aproximadamente el 15% o no más de aproximadamente el 10% o no más de aproximadamente el 5% o no más de aproximadamente el 3% o no más de aproximadamente el 1% de la cantidad total de compuesto como impureza y/o en una forma diferente. Por ejemplo, un compuesto S, S sustancialmente puro significa que no más de aproximadamente el 15% o no más de aproximadamente el 10% o no más de aproximadamente el 5% o no más de aproximadamente el 3% o no más de aproximadamente el 1% de la forma R,R; S,R y R,S está presente.

"Grupo protector" se refiere a un grupo químico que presenta las siguientes características: 1) es estable a las reacciones proyectadas para las cuales se desea protección; 2) es extraíble del sustrato protegido para proporcionar la funcionalidad deseada y 3) es extraíble por reactivos compatibles con el otro u otros grupos funcionales presentes o generados en tales reacciones proyectadas. La selección de grupos protectores adecuados para uso en los métodos descritos en el presente documento está dentro del nivel técnico ordinario en la técnica. Ejemplos de grupos protectores adecuados se pueden encontrar en Greene et al. (1991) PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York). En algunos ejemplos, un grupo protector no se elimina del derivado de taxano hidrófobo. Un "grupo protector hidroxilo" como se usa en el presente documento denota un grupo capaz de proteger un grupo hidroxilo libre para generar un "hidroxilo protegido" que, después de la reacción para la que se emplea protección, se puede eliminar sin alterar el resto del compuesto. Los grupos protectores hidroxilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, éteres (por ejemplo, alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), bencilo, p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), 3-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropirano (THP), etoxietilo (EE), metiltiometilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (por ejemplo, benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares.

Como se usa en esta invención, "tratamiento" o "tratar" es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilización de la enfermedad (por ejemplo, impedir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad), retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar la patología, disminuir la dosis de uno o más medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongación de la supervivencia (incluyendo la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión. El "tratamiento" también abarca una reducción de las consecuencias patológicas del cáncer. Los usos de la invención contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos del tratamiento.

Como se usa en el presente documento, "retrasar" el desarrollo del cáncer significa diferir, obstaculizar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del individuo que está siendo tratado. Como es evidente para un experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, ya que el individuo no desarrolla la enfermedad. Un método que "retrasa" el desarrollo del cáncer es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un período de tiempo determinado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un período de tiempo determinado, en comparación con no usar el método. Dichas comparaciones se basan normalmente en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. El desarrollo del cáncer puede ser detectable utilizando métodos estándar, tales como exámenes físicos de rutina o radiografías. El desarrollo también se puede referir a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye la aparición y el inicio.

Como se usa en el presente documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una afección (por ejemplo, cáncer). Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad detectable y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más llamados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de la afección, que se describen en el presente documento. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la afección que un individuo sin este(os) factor(es) de riesgo.

Como se usa en esta invención, por "compuesto farmacéuticamente activo", "agente terapéutico", "fármaco" y afines de estos términos, se entiende un compuesto químico que induce un efecto deseado, por ejemplo, tratar, estabilizar, impedir y/o retrasar el cáncer.

Como se usa en esta invención, el término "agente farmacéutico adicional", y afines del mismo, se refieren a agentes activos distintos de los derivados de taxano, por ejemplo, fármacos, que se administran para provocar un efecto terapéutico. El(los) agente(s) farmacéutico(s) se puede(n) dirigir a un efecto terapéutico relacionado con la afección que el(los) derivado(s) de taxano están destinados a tratar o impedir (*por ejemplo*, cáncer) o, el agente farmacéutico puede estar destinado a tratar o impedir un síntoma de la afección subyacente (*por ejemplo*, crecimiento tumoral, hemorragia, ulceración, dolor, ganglios linfáticos agrandados, tos, ictericia, hinchazón, pérdida de peso, caquexia,

sudoración, anemia, fenómenos paraneoplásicos, trombosis, etc.) o para reducir aún más la apariencia o gravedad de los efectos secundarios de la administración de derivados de taxanos.

Como se usa en el presente documento, por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente compatible" se entiende un material que no es biológicamente o de otra manera indeseable, *por ejemplo*, el material se puede incorporar en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico o indeseable significativo o que interactúa de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Como se usa en esta invención, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable", y afines del mismo, se refiere a adyuvantes, aglutinantes, diluyentes, etc. conocidos por el experto que son adecuados para la administración a un individuo (*por ejemplo*, un mamífero o no mamífero). También se contemplan combinaciones de dos o más vehículos en la presente invención. El(los) vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) y cualquier componente adicional, como se describe en el presente documento, deben ser compatibles para su uso en la vía de administración prevista (por ejemplo, oral, parenteral) para una forma de dosificación particular. Tal idoneidad será reconocida fácilmente por el experto, particularmente en vista de la enseñanza proporcionada en el presente documento. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferentemente los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación y/o están incluidos en la guía de ingredientes inactivos preparada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU.

Los términos, "cantidad farmacéuticamente eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz", "cantidad eficaz" y afines de estos términos, como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad que da como resultado un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado para una afección específica (por ejemplo, enfermedad, trastorno, etc.) o uno o más de sus síntomas y/o para impedir total o parcialmente la aparición de la afección o síntoma de la misma y/o pueden ser terapéuticos en términos de una cura parcial o entera de la afección y/o efecto adverso atribuible a la afección (por ejemplo, cáncer). En referencia a las condiciones descritas en el presente documento (por ejemplo, cáncer), una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz puede comprender una cantidad suficiente para, entre otras cosas, reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; impedir el crecimiento y/o matar las células cancerosas existentes; ser citostático y/o citotóxico; restaurar o mantener la vasculostasis o la prevención del compromiso o pérdida o vasculostasis; reducción de la carga tumoral; reducción de la morbilidad y/o mortalidad y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. La cantidad eficaz puede extender la supervivencia libre de progresión (*por ejemplo*, según lo medido por los criterios de evaluación de respuesta para tumores sólidos, RECIST o cambios CA-125), dan como resultado una respuesta objetiva (que incluye una respuesta parcial o una respuesta entera), aumentan el tiempo de supervivencia general y/o mejoran uno o más síntomas de cáncer (*por ejemplo*, según lo evaluado por FOSI). En determinadas realizaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz es suficiente para impedir la afección, como cuando se administra a un individuo profilácticamente.

La "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo de la composición que se administra, la afección que se trata/impide (*por ejemplo*, el tipo de cáncer), la gravedad de la afección que se trata o impide, la edad y salud relativa del individuo, la vía y la forma de administración, el criterio del médico o veterinario que lo atiende y otros factores apreciados por el experto en vista de la enseñanza proporcionada en el presente documento.

Como se entiende en la técnica, una "cantidad eficaz" puede estar en una o más dosis, es decir, se puede requerir una dosis única o dosis múltiples para lograr el criterio de valoración del tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad efectiva en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que una composición de nanopartículas (por ejemplo, una composición que incluye un derivado de taxano y una proteína transportadora) se puede considerar que se da en una cantidad efectiva si, en conjunto con uno o más agentes adicionales, se puede lograr un resultado deseable o beneficioso.

A menos que se indique claramente lo contrario, un "individuo" como se usa en el presente documento pretende un mamífero, que incluye, pero no se limita a un primate, humano, bovino, caballo, felino, canino, y/o roedor.

Cuando se usa con respecto a los métodos de tratamiento/prevenición y el uso de los compuestos y las composiciones de nanopartículas de los mismos descritos en el presente documento, un individuo "que lo necesita" puede ser un individuo que ha sido diagnosticado o tratado previamente para la afección a tratar. Con respecto a la prevención, el individuo que lo necesita también puede ser un individuo que está en riesgo de sufrir una afección (*por ejemplo*, antecedentes familiares de la afección, factores de estilo de vida indicativos de riesgo de la afección, etc.).

Como se usa en el presente documento, por "terapia de combinación" se entiende una primera terapia que incluye nanopartículas que comprenden un derivado de taxano hidrófobo y una proteína transportadora junto con una segunda terapia (*por ejemplo*, cirugía o un agente terapéutico adicional) útil para tratar, estabilizar, impedir y/o retrasar el cáncer. La administración "junto con" otro compuesto incluye la administración en la misma o diferentes composiciones, secuencialmente, simultáneamente o continuamente. En algunas realizaciones, la terapia de combinación incluye opcionalmente uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, compuestos no farmacéuticamente activos y/o sustancias inertes.

- El término "agente antimicrobiano" usado en la presente invención se refiere a un agente que es capaz de inhibir (*por ejemplo*, retrasar, reducir, ralentizar y/o impedir) el crecimiento de uno o más microorganismos. El crecimiento microbiano significativo se puede medir o indicar de varias maneras conocidas en la técnica, como una o más de las siguientes: (i) crecimiento microbiano en una composición que es suficiente para causar uno o más efectos adversos a un individuo cuando la composición se administra al individuo; (ii) un aumento de más de aproximadamente 10 veces en el crecimiento microbiano durante un determinado período de tiempo (*por ejemplo*, durante un período de 24 horas) tras la contaminación extrínseca (*por ejemplo*, exposición a 10-103 unidades formadoras de colonias a una temperatura en el intervalo de 20 a 25 °C). Otros indicios de crecimiento microbiano significativo se describen en el documento US 2007/0117744.
- "Azúcar" como se usa en esta invención incluye, pero no se limita a, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y derivados o modificaciones de los mismos. Los azúcares adecuados para las composiciones descritas en esta invención incluyen, *por ejemplo*, manitol, sacarosa, fructosa, lactosa, maltosa y trehalosa.
- El término "proteína" se refiere a un polipéptido o polímero de aminoácidos de cualquier longitud (incluyendo longitud entera o fragmentos), que pueden ser lineales o ramificados, comprender aminoácidos modificados y/o ser interrumpidos por no aminoácidos. El término también abarca un polímero de aminoácidos que ha sido modificado naturalmente o por intervención; *por ejemplo*, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación. También se incluyen dentro de este término, *por ejemplo*, polipéptidos que contienen uno o más derivados de un aminoácido (incluyendo *por ejemplo*, aminoácidos no naturales, etc.), así como otras modificaciones conocidas en la técnica.
- "Supervivencia " se refiere al paciente que permanece vivo e incluye la supervivencia general, así como la supervivencia libre de progresión. La "supervivencia general" se refiere al paciente que permanece vivo durante un período de tiempo definido, como 1 año, 5 años, etc. desde el momento del diagnóstico o tratamiento. "Supervivencia libre de progresión" se refiere al paciente que permanece vivo, sin que el cáncer progrese o empeore. Por "supervivencia prolongada" se entiende el aumento de la supervivencia general o libre de progresión en un paciente tratado en relación con un paciente no tratado (*por ejemplo*, en relación con un paciente no tratado con una composición de nanopartículas de taxano).
- Como se usa en la presente invención, la referencia a "no" es un valor o parámetro generalmente significa y describe "distinto de" un valor o parámetro. *Por ejemplo*, si no se administra un taxano, significa que se administra un agente distinto de un taxano.
- La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en esta invención incluye (y describe) variaciones que se dirigen a ese valor o parámetro en sí. *Por ejemplo*, la descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".
- Como se usa en esta invención y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", o y "el" y "la" incluyen referencias plurales, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Se entiende que el aspecto y las variaciones de la invención descritas en esta invención incluyen aspectos y variaciones "consistentes" y/o "que consisten esencialmente en".
- A menos que se defina lo contrario o se indique claramente por el contexto, todos los términos técnicos y científicos usados en esta invención tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención.
- Composiciones de nanopartículas*
- En el presente documento se divulgan como referencia composiciones que comprenden nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un fármaco o derivado de fármaco hidrófobo (*por ejemplo*, un derivado de taxano hidrófobo tal como uno cualquiera de los compuestos 1, 2, 3-23 y cualquier compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI) y una proteína transportadora (tal como la albúmina, *por ejemplo*, la albúmina de suero humano).
- En algunos ejemplos, la composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un fármaco y una proteína transportadora (como la albúmina, *por ejemplo*, la albúmina de suero humano). En algunos ejemplos, el fármaco es un taxano. En algunos ejemplos, el fármaco no es un taxano. En algunos ejemplos, el fármaco es paclitaxel. En algunos ejemplos, el fármaco no es paclitaxel. En algunos ejemplos, el fármaco es docetaxel. En algunos ejemplos, el fármaco no es docetaxel.
- En algunos ejemplos, la composición comprende nanopartículas, donde las nanopartículas comprenden un fármaco o derivado de fármaco hidrófobo (*por ejemplo*, un derivado de taxano hidrófobo tal como uno cualquiera de los compuestos 1, 2, 3-23 y cualquier compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI) y una proteína transportadora (tal como la albúmina, *por ejemplo*, la albúmina de suero humano). En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo es un derivado de docetaxel hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es un derivado de docetaxel hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo es un derivado de paclitaxel hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es un derivado de paclitaxel hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo es un derivado de docetaxel hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo es un derivado de docetaxel hidrófobo.

hidrófobo no es un derivado de docetaxel hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es el compuesto (1) descrito en el presente documento. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es el compuesto (2) descrito en el presente documento.

5 En algunas realizaciones, se proporciona una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un derivado de fármaco hidrófobo y una proteína transportadora (es decir, albúmina, por ejemplo, albúmina de suero humano), y en el que el derivado de fármaco hidrófobo ha mejorado se une a la albúmina (en comparación con el fármaco no modificado). En algunas realizaciones, la composición es una composición farmacéutica.

10 En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un fármaco o derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, un derivado de taxano hidrófobo tal como uno cualquiera de los compuestos 1, 2, 3-23 y cualquier compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI) y una proteína transportadora (tal como la albúmina, por ejemplo, la albúmina de suero humano), y en donde la composición muestra eficacia terapéutica mejorada en comparación con el fármaco (por ejemplo, taxano). En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, donde las nanopartículas comprenden un derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo) y una proteína transportadora (tal como albúmina, por ejemplo albúmina de suero humano) y donde el derivado de fármaco hidrófobo es un profármaco del fármaco (por ejemplo, taxano). En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es un derivado de taxano hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es un derivado de paclitaxel hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es un derivado de docetaxel hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es el compuesto (1) descrito en el presente documento. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es el compuesto (2) descrito en el presente documento.

25 En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, donde las nanopartículas comprenden un derivado de taxano hidrófobo de paclitaxel y una proteína transportadora (tal como albúmina, por ejemplo albúmina de suero humano). En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un derivado de taxano hidrófobo de docetaxel y una proteína transportadora (tal como albúmina, por ejemplo albúmina de suero humano). En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un derivado de fármaco hidrófobo y una proteína transportadora (tal como albúmina, por ejemplo albúmina de suero humano), en donde el derivado de taxano hidrófobo no es un derivado de paclitaxel hidrófobo y/o no es un derivado de docetaxel hidrófobo.

30 En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un derivado de taxano hidrófobo y una proteína transportadora, en donde el derivado de taxano hidrófobo tiene un grupo hidrófobo unido a la posición 2'-hidroxilo del taxano correspondiente. En algunos ejemplos, la composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un derivado de taxano hidrófobo y una proteína transportadora, en donde el derivado de taxano hidrófobo tiene un grupo acilo unido a la posición 2'-hidroxilo del taxano correspondiente.

35 En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un compuesto de fórmula I y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un compuesto de fórmula II y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un compuesto de fórmula III y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, la composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un compuesto de fórmula IV y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, se proporciona una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un compuesto de fórmula V y una proteína transportadora. En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un compuesto de fórmula VI y una proteína transportadora.

45 En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un compuesto seleccionado de los compuestos 1-23 y una proteína transportadora. La presente invención proporciona una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden el compuesto 2 recubierto con albúmina como se reivindica.

50 En algunos ejemplos, hay una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas no comprenden paclitaxel unido a albúmina. En algunos ejemplos, la composición comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas no comprenden el compuesto 2. unido a la albúmina. En algunos ejemplos, la composición comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas no comprenden docetaxel unido a la albúmina. En algunos ejemplos, la composición comprende nanopartículas, donde las nanopartículas no comprenden paclitaxel unido a albúmina.

55 En algunos ejemplos, las nanopartículas comprenden un fármaco o derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, un derivado de taxano hidrófobo tal como uno cualquiera de los compuestos 1, 2, 3-23 y cualquier compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI) y una proteína transportadora (tal como la albúmina, por ejemplo, la albúmina de suero humano).

Las nanopartículas descritas en esta invención pueden tener un diámetro significativamente diferente (por ejemplo, más pequeño) en comparación con una composición de nanopartículas que comprende un fármaco (por ejemplo, taxano) que no está sustituido con un grupo hidrófobo (véase la figura 8). Al alterar la naturaleza hidrófoba del fármaco, el tamaño de las nanopartículas se puede atenuar dando como resultado efectos terapéuticos mejorados y/o

5 deseados. Las nanopartículas normalmente tienen un diámetro promedio (por ejemplo, en forma seca) de no más de aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no más de aproximadamente uno cualquiera de 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, o 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las partículas no es más de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las partículas está entre aproximadamente 20 y aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las

10 partículas está entre aproximadamente 40 y aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las partículas son filtrables estériles. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición descrita en esta invención tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 150 nm, incluyendo, por ejemplo, no más de aproximadamente uno cualquiera de 100, 90, 80, 70, 60 o 50 nm. El tamaño de partícula más pequeño puede ser beneficioso para ayudar al transporte, como se describe a continuación. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50% (por

15 ejemplo, al menos uno cualquiera del 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99%) de todas las nanopartículas en la composición tienen un diámetro de no más de aproximadamente 150 nm, incluyendo por ejemplo no más de aproximadamente uno cualquiera de 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo, al menos uno cualquiera del 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99%) de todas las nanopartículas en la composición pertenecen al intervalo de 20-150 nm, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente

20 uno cualquiera de 30-140 nm, 40-130 nm, 50-120 nm y 60-100 nm. Las nanopartículas descritas en la presente invención pueden tener cualquier forma (por ejemplo, una forma esférica o no esférica). En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las nanopartículas en la circulación sanguínea no es más de aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no más de aproximadamente uno cualquiera de 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm o 100 nm a una concentración en sangre de aproximadamente una cualquiera de 25,

25 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 o 400  $\mu\text{g/mL}$ . En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo, al menos uno cualquiera del 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99%) de todas las nanopartículas *in vivo* tienen un diámetro de no más de aproximadamente 150 nm, incluyendo, por ejemplo, no más de uno cualquiera de 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las nanopartículas en la sangre está entre aproximadamente uno cualquiera de 5 nm y 80 nm, 10 nm y 70 nm, 20 nm y 60 nm, 30 y 50 nm o aproximadamente

30 45 nm a una concentración en sangre de entre aproximadamente una cualquiera de 10  $\mu\text{g/mL}$  y 300  $\mu\text{g/mL}$ , 25  $\mu\text{g/mL}$  y 150  $\mu\text{g/mL}$ , o 50  $\mu\text{g/mL}$  y 100  $\mu\text{g/mL}$ .

En algunas realizaciones, la proteína transportadora tiene grupos sulfhidrales que pueden formar enlaces disulfuro. Para el fin de la invención, al menos aproximadamente el 5% (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera del 10%, 15% o 20%) de la proteína transportadora en la porción de nanopartículas de la composición

35 están reticuladas (por ejemplo reticulada, por S-S).

En algunas realizaciones, la composición comprende el fármaco tanto en forma de nanopartículas y en forma de no nanopartículas, en donde más de aproximadamente uno cualquier del 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% del derivado de taxano hidrófobo total está en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, el derivado de fármaco hidrófobo constituye más de aproximadamente uno cualquiera del 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de las

40 nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, las nanopartículas están sustancialmente libres de materiales de núcleo poliméricos. En algunas realizaciones, el derivado de fármaco hidrófobo en las nanopartículas es amorfo. En algunas realizaciones, el derivado usado para preparar las composiciones de nanopartículas está en forma anhidra. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína transportadora y el derivado de taxano hidrófobo en la composición de nanopartículas es aproximadamente una cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos,

45 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7,5:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos o 3:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína transportadora (es decir, albúmina) y el derivado de fármaco hidrófobo en la composición cae dentro del intervalo de cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente de 2:1 a aproximadamente 15:1,

50 aproximadamente de 3:1 a aproximadamente 13:1, aproximadamente de 4:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente de 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína transportadora y el derivado de taxano hidrófobo en la porción de nanopartículas de la composición es aproximadamente cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15, o menos.

Las nanopartículas descritas en el presente documento pueden estar presentes en una formulación seca (por ejemplo, composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen,

55 pero no se limitan a, agua, medios acuosos tamponados, solución salina, solución salina tamponada, soluciones de aminoácidos opcionalmente tamponadas, soluciones de proteínas opcionalmente tamponadas, soluciones de azúcares opcionalmente tamponadas, soluciones de vitaminas opcionalmente tamponadas, soluciones de polímeros sintéticos opcionalmente tamponadas, emulsiones que contienen lípidos, y similares. En algunas realizaciones, la composición comprende una suspensión acuosa estable de partículas (es decir, nanopartículas) que comprende el fármaco y la proteína transportadora (es decir, partículas de derivado de fármaco hidrófobo recubiertas con albúmina).

60

En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre (tal como libre) de tensioactivos (tal como Cremophor®, Tween 80 u otros disolventes orgánicos utilizados para la administración de taxanos).

Las composiciones de nanopartículas descritas en el presente documento pueden permitir un transporte y/o unión mejorados del derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo) y/o un metabolito del derivado de fármaco hidrófobo a una célula (por ejemplo, una célula tumoral). Las células tumorales presentan una absorción mejorada de proteínas que incluyen, por ejemplo, albúmina y transferrina, en comparación con las células normales. Dado que las células tumorales se están dividiendo a un ritmo rápido, requieren fuentes de nutrientes adicionales en comparación con las células normales. Los estudios de tumores de las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen paclitaxel y albúmina de suero humano mostraron una alta absorción de albúmina-paclitaxel en los tumores. Se ha descubierto que esto se debe al fenómeno previamente no reconocido del transporte de albúmina-fármaco por los receptores de glicoproteína 60 ("gp60"), que son específicos para la albúmina.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende el fármaco y una proteína transportadora (es decir, albúmina) capaz de unirse al receptor gp60. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende el fármaco y una proteína transportadora (es decir, albúmina) capaz de unirse al receptor SPARC.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas que comprenden el derivado de fármaco hidrófobo tienen un perfil de disolución diferente en comparación con el de su taxano no derivado correspondiente (docetaxel) que puede dar como resultado ventajas significativas. Por ejemplo, se ha demostrado que determinadas nanopartículas que contienen los derivados de taxanos hidrófobos tienen una disolución notablemente menor en comparación con sus homólogos (véase el ejemplo 21; tablas 9 y 10 y las figuras 9-11). La disminución de la disolución puede mantener intactas las nanopartículas durante un tiempo prolongado durante la circulación. Por consiguiente, en una realización, la composición de nanopartículas comprende el derivado de fármaco hidrófobo (VI) y la proteína transportadora (es decir, albúmina) en la que la nanopartícula tiene una velocidad de disolución acuosa disminuida (que incluye una velocidad de disolución sustancialmente disminuida) en comparación con una composición de nanopartículas que comprende docetaxel. En algunas de estas realizaciones, la disolución acuosa de la composición de nanopartículas que comprende un derivado de taxano hidrófobo se reduce en más de uno cualquiera de aproximadamente 2 veces, 3 veces o 5-, 7-, 10-, 12-, 15, 17, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 75, 100, 200, 500 o 1000 veces en comparación con una composición de nanopartículas que comprende docetaxel. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un tamaño promedio de partícula de aproximadamente uno cualquiera de 10 nm a 100 nm, de 20 a 75 nm, de 15 a 50 nm, o más de aproximadamente uno cualquiera de 20 nm, 30 nm, 40 nm, 50 nm en una cualquiera de aproximadamente 5, 10, 25 o 50 ug/mL, en un estudio de disolución en HSA al 5% a 37 °C, medido por dispersión de luz dinámica usando un Zetasizer de Malvern. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un tamaño promedio de partícula de aproximadamente de 20 a 75 nm, o más de aproximadamente 30 nm a cualquiera de aproximadamente 5, 50, 75, o 100 ug/ml, en un estudio de disolución en HSA al 5% a 37 °C, medido por dispersión de luz dinámica usando un Zetasizer de Malvern. En algunas realizaciones, las nanopartículas presentan el siguiente perfil de disolución cuando se mide en HSA al 5% a 37 °C, medido por dispersión de luz dinámica usando un Zetasizer de Malvern: (1) a) de aproximadamente 40 nm a 75 nm o más de aproximadamente 50 nm a 200 ug/mL; b) de aproximadamente 30 nm a 60 nm o más de aproximadamente 40 nm a 100 ug/mL; y c) de aproximadamente 10 nm a 40 nm o más de aproximadamente 20 nm a 10 ug/mL; o (2) a) de aproximadamente 50 nm a 100 nm o más de aproximadamente 60 nm a aproximadamente 400 ug/mL; b) de aproximadamente 40 nm a 75 nm o más de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 50 nm a 200 ug/mL; c) de aproximadamente 30 nm a 60 nm o más de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 100 ug/mL; d) de aproximadamente 10 nm a 40 nm o más de aproximadamente más de 20 nm a 10 ug/mL y e) de aproximadamente 10 nm a 40 nm o más de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 5 ug/mL. En algunas realizaciones, las nanopartículas presentan uno o más de los siguientes perfiles de disolución cuando se miden en HSA al 5% a 37 °C medido por dispersión de luz dinámica usando un Zetasizer de Malvern: a) de aproximadamente 40 nm a 75 nm o más de aproximadamente 50 nm a 200 ug/mL; b) de aproximadamente 30 nm a 60 nm o más de aproximadamente 40 nm a 100 ug/mL o c) de aproximadamente 10 nm a 40 nm o más de aproximadamente 20 nm a 10 ug/mL. En algunas realizaciones, las nanopartículas presentan uno o más de los siguientes perfiles de disolución cuando se miden en HSA al 5% a 37 °C medido por dispersión de luz dinámica usando un Zetasizer de Malvern: a) de aproximadamente 50 nm a 100 nm o más de aproximadamente 60 nm a aproximadamente 400 ug/mL; b) aproximadamente 40 nm a 75 nm o más de aproximadamente 50 nm a 200 ug/mL; c) de aproximadamente 30 nm a 60 nm o más de aproximadamente 40 nm a 100 ug/mL o d) de aproximadamente 10 nm a 40 nm o más de aproximadamente 20 nm a 10 ug/mL; o e) aproximadamente 10 nm a 40 nm o más de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 5 ug/mL. En algunas realizaciones, las nanopartículas presentan un perfil de disolución de la tabla 9 cuando se mide en HSA al 5% a 37 °C por dispersión de luz dinámica usando un Zetasizer de Malvern. En algunas realizaciones, la EC50 (es decir, el punto medio) del perfil de disolución de la composición de nanopartículas es inferior a uno cualquiera de aproximadamente 200 ug/mL, 150 ug/mL, 120 ug/mL, 100 ug/mL o 50 ug/mL cuando se mide en HSA al 5% a 37 °C por dispersión de luz dinámica usando un Zetasizer de Malvern. En algunas realizaciones, la EC50 del perfil de disolución de la composición de nanopartículas cuando se mide en HSA al 5% a 37 °C es menor que una cualquiera de aproximadamente el 75%, 50%, 25%, 10% o 5% de la EC50 para el fármaco no modificado (por ejemplo, taxano) en la misma formulación de nanopartículas. En algunas realizaciones, el E90 (es decir, el punto de disolución 90) del perfil de disolución de la composición de nanopartículas es inferior a uno cualquiera de aproximadamente 100 ug/mL, 75 ug/mL, 50 ug/mL, 30 ug/mL, 20 ug/mL, 15 ug/mL o 10 ug/mL cuando se mide en HSA al 5% a 37 °C por dispersión de luz dinámica utilizando un Zetasizer de Malvern. En algunas realizaciones, las nanopartículas son capaces de mantener un diámetro promedio de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 50 nm durante al menos aproximadamente 5 minutos, 10 minutos, o 1 hora cuando se administran por vía intravenosa.

El tamaño de partícula significativamente disminuido y la disolución de nanopartículas que comprenden un derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, un derivado de taxano hidrófobo) como se describió anteriormente puede permitir que las nanopartículas intactas entren a las caveolas para el transporte endotelial a las células tumorales (cuya abertura es de aproximadamente 30-50 nm y su diámetro interno de 100 nm; véase Westermann y col., *Histochem Cell Biol* (1999) 111:71-81). En consecuencia, el transporte de nanopartículas que comprenden un derivado de taxano hidrófobo puede ser más eficiente que el transporte de nanopartículas que comprenden un fármaco (por ejemplo, un taxano) que no está sustituido con un grupo hidrófobo.

En algunas realizaciones, las nanopartículas que contienen el derivado de fármaco hidrófobo tienen una estabilidad física y/o química mejorada en comparación con las nanopartículas que contienen docetaxel. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende un fármaco y una proteína transportadora (es decir, albúmina) en donde la nanopartícula está en forma sustancialmente pura (por ejemplo, no más de aproximadamente el 15% o no más de aproximadamente el 10% o no más de aproximadamente el 5% o no más del aproximadamente el 3% o no más de aproximadamente el 1% de la cantidad de composición total en forma de impureza y/o en una forma diferente) después del almacenamiento de uno cualquiera de 5, 10, 30, 60, 90, 120, 180, 270, 360 días, o uno cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 años a 4 °C (o 25 °C) y pH de aproximadamente uno cualquiera de 6, 7 u 8. En algunas realizaciones, las nanopartículas que contienen el derivado de fármaco hidrófobo es adecuado para infusión en humanos después del almacenamiento de cualquiera de 5, 10, 30, 60, 90, 120, 180, 270, 360 días, o cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 días a 4 °C (o 25 °C). En algunas realizaciones, las nanopartículas que contienen el fármaco son estables sin comprender además un estabilizador (*por ejemplo*, citrato).

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas tiene una  $C_{máx}$  en la sangre de aproximadamente 0,05 horas a aproximadamente 0,3 horas después de la administración a una exhibición de primates. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas presenta descomposición en sangre con un tiempo de vida media terminal de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, tal como de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 3,7 horas, después de la administración a un primate. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas tiene una tasa de conversión de metabolitos para la eliminación del grupo hidrófobo del derivado de taxano hidrófobo de entre uno cualquiera de aproximadamente 2% y 20%, de aproximadamente 3% y 10% o de aproximadamente 4% y 7% después de la administración a un ser humano. En algunas realizaciones, el primate es un mono. En algunas realizaciones, el primate es un humano.

#### *Fármacos de composición de nanopartículas*

Algunas composiciones de nanopartículas descritas en el presente documento comprenden un fármaco y/o un fármaco sustituido con un grupo hidrófobo (derivado de fármaco hidrófobo). Los ejemplos de referencias no limitativos de fármacos contemplados para su uso en cualquiera de las composiciones de nanopartículas descritas en el presente documento y/o fármacos contemplados para la modificación de un derivado de fármaco hidrófobo como se describe en el presente documento y utilizados de los mismos incluyen agentes farmacéuticamente activos, agentes de diagnóstico, agentes de valor nutricional, y similares.

Los ejemplos de referencia de los agentes farmacéuticamente activos incluyen: analgésicos/antipiréticos (por ejemplo, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno de sodio, clorhidrato de buprenorfina, clorhidrato de propoxifeno, propoxifeno napsilato, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de hidromorfona, sulfato de morfina, clorhidrato de oxycodona, fosfato de codeína, bitartrato de dihidrocodeína, clorhidrato de pentazocina, bitartrato de hidrocodona, tartrato de levorfanol, diflunisal, salicilato de trolamina, clorhidrato de nalbufina, ácido mefenámico, tartrato de butorfanol, salicilato de colina, butalbital, citrato de feniloloxamina, citrato de difenhidramina, metotrimoprazina, clorhidrato de cinamedrina, meprobamato y similares); anestésicos (por ejemplo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano, metoxiflurano, óxido nitroso, propofol y similares); antiasmáticos (por ejemplo, azelastina, ketotifeno, traxanox, amlexanox, cromoglicato, ibudilast, montelukast, nedocromilo, oxatomida, pranlukast, seratrodist, tosilato de suplatast, tiaramida, zafirlukast, zileuton, beclometasona, budesonida, dexametasona, flunisolida, acetónido de triamcinolona y similares); antibióticos (por ejemplo, neomicina, estreptomina, cloranfenicol, cefalosporina, ampicilina, penicilina, tetraciclina y similares); antidepresivos (por ejemplo, nefopam, oxipertina, clorhidrato de doxepina, amoxapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de maprotilina, sulfato de fenelzina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de nortriptilina, sulfato de tranilcipromina, clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de doxepina, clorhidrato de imipramina, pamoato de imipramina, nortriptilina, clorhidrato de amitriptilina, isocarboxazid, clorhidrato de desipramina, maleato de trimipramina, clorhidrato de protriptilina y similares); antidiabéticos (por ejemplo, biguanidas, hormonas, derivados de sulfonilurea y similares); agentes antifúngicos (por ejemplo, griseofulvina, quefloconazol, anfotericina B, nistatina, candicidina y similares); agentes antihipertensivos (por ejemplo, propranolol, propafenona, oxiprenolol, nifedipina, reserpina, camsilato de trimetafán, clorhidrato de fenoxibenzamina, clorhidrato de pargilina, deserpidina, diazóxido, monosulfato guanetidina, minoxidil, rescinamina, nitroprusiato de sodio, Rauwolfia serpentina, alseroxilón, mesilato de fentolamina, reserpina y similares); antiinflamatorios (por ejemplo, indometacina (no esteroide), naproxeno, ibuprofeno, ramifenazona, piroxicam, cortisona (esteroide), dexametasona, fluazacort, hidrocortisona, prednisolona, prednisona y similares); antineoplásicos (por ejemplo, adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorrubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y derivados de la misma, fenesterina, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido,

pivosulfán y similares); agentes ansiolíticos (por ejemplo, lorazepam, clorhidrato de buspirona, prazepam, clorhidrato de clordiazepóxido, oxazepam, clorazepato dipotásico, diazepam, pamoato de hidroxizina, clorhidrato de hidroxizina, alprazolam, droperidol, halazepam, clormezanona, dantroleno y similares); agentes inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, azatioprina, mizoribina, FK506 (tacrolimus) y similares); agentes antimigrañosos (por ejemplo, tartrato de ergotamina, clorhidrato de propanolol, mucato de isometepteno, dicloralfenazona y similares); sedantes/hipnóticos (por ejemplo, barbitúricos (por ejemplo, pentobarbital, pentobarbital de sodio, secobarbital de sodio), benzodiazepinas (por ejemplo, clorhidrato de flurazepam, triazolam, tomazepam, clorhidrato de midazolam y similares); agentes antianginosos (por ejemplo, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio (por ejemplo, nifedipina, clorhidrato de diltiazem y similares), nitratos (por ejemplo, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, tetranitrato de eritritol y similares)); agentes antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol, succinato de loxapina, clorhidrato de loxapina, tioridazina, clorhidrato de tioridazina, tiotixeno, clorhidrato de flufenazina, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de clorpromazina, perfenazina, citrato de litio, proclorperazina, y similares); agentes antimaníacos (por ejemplo, carbonato de litio); antiarrítmicos (por ejemplo, tosilato de bretilo, clorhidrato de esmolol, clorhidrato de verapamilo, amiodarona, clorhidrato de encainida, digoxina, digitoxina, clorhidrato de mexiletina, clorhidrato de disopirramida, clorhidrato de procainamida, sulfato de quinidina, gluconato de quinidina, clorhidrato, poligalacturonato de quinidina, acetato de flecainida, clorhidrato de tocainida, clorhidrato de lidocaina y similares); agentes antiarrítmicos (por ejemplo, fenilbutazona, sulindaco, penicilamina, salsalato, piroxicam, azatioprina, indometacina, meclofenamato de sodio, tiomalato de sodio de oro, ketoprofeno, auranofina, aurotioglucosa, tolmetina de sodio y similares); agentes antigotas (por ejemplo, colchicina, alopurinol y similares); anticoagulantes (por ejemplo, heparina, heparina de sodio, warfarina de sodio y similares); agentes trombolíticos (por ejemplo, uroquinasa, estreptoquinasa, alteplasa y similares); agentes antifibrinolíticos (por ejemplo, ácido aminocaproico); agentes hemorreológicos (por ejemplo, pentoxifilina); agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina, empirina, ascriptina y similares); anticonvulsivos (por ejemplo, ácido valproico, divalproato de sodio, fenitoína, fenitoína de sodio, clonazepam, primidona, fenobarbital, fenobarbital de sodio, carbamazepina, amobarbital de sodio, metsuximida, metarbitol, mefobarbital, mefenitoína, fensuximida, parametadiona, etotoína, fenacemida, secobarbital de sodio, clorazepato dipotásico, trimetadiona y similares); agentes antiparkinsonianos (por ejemplo, etosuximida y similares); antihistamínicos/antipruríticos (por ejemplo, clorhidrato de hidroxizina, clorhidrato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, maleato de bromfeniramina, clorhidrato de ciproheptadina, terfenadina, fumarato de clemastina, clorhidrato de triprolidina, maleato de carbinoxamina, clorhidrato de difenilpiralina, tartrato de fenindamina, azatadina maleato, clorhidrato de tripelennamina, maleato de dexclorfeniramina, clorhidrato de metdilazina, tartrato de trimprazina y similares); agentes útiles para la regulación del calcio (por ejemplo, calcitonina, hormona paratiroidea y similares); agentes antibacterianos (por ejemplo, sulfato de amikacina, aztreonam, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, succinato de sodio, clorhidrato de ciprofloxacina, clorhidrato de clindamicina, palmitato de clindamicina, fosfato de clindamicina, metronidazol, clorhidrato de metronidazol, sulfato de gentamicina, clorhidrato de lincomicina, sulfato de tobramicina, clorhidrato de vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimetato sodio, sulfato de colistina y similares); agentes antivirales (por ejemplo, interferón gamma, zidovudina, clorhidrato de amantadina, ribavirina, aciclovir y similares); antimicrobianos (por ejemplo, cefalosporinas (por ejemplo, cefazolina de sodio, cefradina, cefaclor, cefapirina de sodio, ceftizoxima de sodio, cefoperazona de sodio, cefotetano disódico, cefutoxima azotilo, cefotaxima de sodio, cefadroxil monohidrato, ceftazidima, cefalexina, cefalotina de sodio, clorhidrato de cefalexina monohidrato, cefamandol nafato, cefoxitina de sodio, cefonicid de sodio, ceforanida, ceftriaxona de sodio, ceftazidima, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima de sodio y similares), penicilinas (por ejemplo, ampicilina, amoxicilina, penicilina G, benzatina, ciclacilina, ampicilina de sodio, penicilina G de potasio, penicilina V de potasio, piperacilina de sodio, oxacilina de sodio, clorhidrato de bacampicilina, cloxacilina de sodio, ticarcilina de sodio, azlocilina de sodio, carbenicilina indanil de sodio, penicilina G de potasio, penicilina G procaína, meticilina de sodio, nafcilina de sodio y similares), eritromicinas (por ejemplo, etilsuccinato de eritromicina, eritromicina, estolato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, siearato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina y similares), tetraciclinas (por ejemplo, clorhidrato de tetraciclina, hclato de doxiciclina, clorhidrato de minociclina y similares) y similares); antiinfecciosos (por ejemplo, GM-CSF); broncodilatadores (por ejemplo, simpaticomiméticos (por ejemplo, clorhidrato de epinefrina, sulfato de metaproterenol, sulfato de terbutalina, isoetarina, mesilato de isoetarina, clorhidrato de isoetarina, sulfato de albuterol, albuterol, bitolterol, mesilato isoproterenol clorhidrato, sulfato de terbutalina, bitartrato de epinefrina, sulfato de metaproterenol, epinefrina, bitartrato de epinefrina), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de ipratropio), xantinas (por ejemplo, aminofilina, difilina, sulfato de metaproterenol, aminofilina), estabilizadores de mastocitos (por ejemplo, cromolina de sodio), corticosteroides inhalantes (por ejemplo, dipropionato de flurisolidabeclometasona, monohidrato de dipropionato de beclometasona), salbutamol, dipropionato de beclometasona (BDP), bromuro de ipratropio, budesonida, ketotifeno, salmeterol, xinafoato, sulfato de terbutalina, triamcinolona, teofilina, nedocromil de sodio, sulfato de metaproterenol, albuterol, flunisolida y similares); hormonas (por ejemplo, andrógenos (por ejemplo, danazol, testosterona cipionato, fluoximesterona, etiltostosterona, enantato de testosterona, metiltostosterona, fluoximesterona, cipionato de testosterona), estrógenos (por ejemplo, estradiol, estropipato, estrógenos conjugados), progestinas (por ejemplo, acetato de metoxiprogesterona, acetato de noretindrona), corticosteroides (por ejemplo, triamcinolona, betametasona, fosfato de sodio de betametasona, dexametasona, fosfato de sodio de dexametasona, acetato de dexametasona, prednisona, suspensión de acetato de metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, metilprednisolona, metilprednisolona de fosfato de sodio de prednisolona succinato de sodio, succinato de sodio de hidrocortisona, succinato de sodio de metilprednisolona, triamcinolona hexacetonida, hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, prednisolona, acetato de fluorocortisona, acetato de parametasona, tebulado de prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, succinato de sodio de hidrocortisona y similares), hormonas tiroideas (por ejemplo, levotiroxina de sodio) y similares),

5 y similares; agentes hipoglucémicos (por ejemplo, insulina humana, insulina de res purificada, insulina de cerdo purificada, gliburida, clorpropamida, glipizida, tolbutamida, tolazamida y similares); agentes hipolipidémicos (por ejemplo, clofibrato, dextrotiroxina de sodio, probucol, lovastatina, niacina y similares); proteínas (por ejemplo, ADNasa, alginasa, superóxido dismutasa, lipasa y similares); ácidos nucleicos (por ejemplo, ácidos nucleicos con o sin sentido  
10 que codifican cualquier proteína terapéuticamente útil, incluida cualquiera de las proteínas descritas en esta invención y similares); agentes útiles para la estimulación de la eritropoyesis (por ejemplo, eritropoyetina); agentes antiulcerosos/antirreflujo (por ejemplo, famotidina, cimetidina, clorhidrato de ranitidina y similares); antinauseantes/antieméticos (por ejemplo, clorhidrato de meclizina, Nabilona, proclorperazina, dimenhidrinato, clorhidrato de prometazina, tietilperazina, escopolamina y similares); vitaminas solubles en aceite (por ejemplo, vitaminas A, D, E, K y similares); así como otros fármacos tales como mitotano, visadina, halonitrosoureas, antrociquinas, elipticina y similares.

15 Los ejemplos de referencia de agentes de diagnóstico contemplados para su uso en la práctica de la presente invención incluyen agentes de contraste de ultrasonido, agentes de radiocontraste (por ejemplo, yodo-octanos, halocarbonos, renografina y similares), agentes de contraste magnéticos (por ejemplo, fluorocarbonos, compuestos paramagnéticos solubles en lípidos y similares), así como otros agentes de diagnóstico que no pueden suministrarse fácilmente sin alguna modificación física y/o química para acomodar la naturaleza sustancialmente insoluble en agua de los mismos.

20 En algunos ejemplos, las composiciones descritas en el presente documento comprenden fármacos poco solubles en agua y/o derivados de fármacos hidrófobos. Por ejemplo, la solubilidad en agua del fármaco poco soluble en agua a aproximadamente 20-25 °C puede ser inferior a aproximadamente 10 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, inferior a aproximadamente cualquiera de 5, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02 o 0,01 mg/ml. Los fármacos poco solubles en agua descritos en el presente documento pueden ser, por ejemplo, agentes anticancerosos o antineoplásicos, agentes antimicrotúbulos, agentes inmunosupresores, anestésicos, hormonas, agentes para su uso en trastornos cardiovasculares, antiarrítmicos, antibióticos, antifúngicos, antihipertensivos, antiasmáticos, agentes antiinflamatorios,  
25 agentes antiartríticos, agentes vasoactivos, analgésicos/antipiréticos, antidepresivos, antidiabéticos, agentes antifúngicos, antiinflamatorios, agentes ansiolíticos, agentes inmunosupresores, agentes antimigrañosos, sedantes, agentes antianginosos, agentes antipsicóticos, agentes atimaniacos, agentes antiartríticos, agentes antigotas, anticoagulantes, agentes trombolíticos, agentes antifibrinolíticos, agentes hemorreológicos, agentes antiplaquetarios, anticonvulsivos, agentes antiparkinsonianos, antihistamínicos/antipruríticos, agentes útiles para la regulación del calcio, agentes antivirales, antimicrobianos, antiinfecciosos, broncodilatadores, hormonas, agentes hipoglucémicos, agentes hipolipidémicos, agentes antiulcerosos/antirreflujo, agentes antinauseantes/antieméticos y vitaminas solubles en aceite (por ejemplo, vitaminas A, D, E, K y similares).

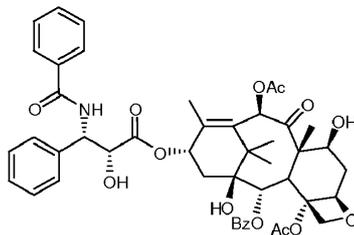
30 En algunos ejemplos de referencia, el fármaco poco soluble en agua es un agente antineoplásico. En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un agente quimioterapéutico.

35 Los fármacos poco solubles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, taxanos (tales como paclitaxel, docetaxel, ortataxel y otros taxanos), epotilonas, camptotecinas, colchicinas, geldanamycinas, amiodaronas, hormonas tiroideas, amfotericina, corticosteroides, propofol, melatonina, ciclosporina, rapamicina (sirolimus) y derivados, tacrolimus, ácidos micofenólicos, ifosfamida, vinorelbina, vancomicina, gemcitabina, SU5416, tiotepa, bleomicina, agentes de radiocontraste de diagnóstico, y derivados de los mismos. Otros agentes farmacéuticos poco solubles en agua que son útiles en las composiciones de la invención se describen, por ejemplo, en las patentes de los EE.UU. n.º 5,916,596, 6,096,331, 6,749,868 y 6,537,539. Los ejemplos adicionales de agentes farmacéuticos poco solubles en agua incluyen aquellos compuestos que son poco solubles en agua y que se enumeran en el "Therapeutic Category and Biological Activity Index" del Índice Merck (12ª Edición, 1996).

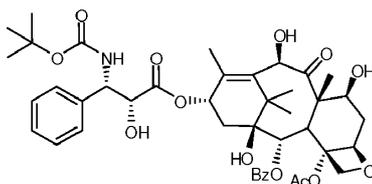
45 En algunos ejemplos, el fármaco poco soluble en agua es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) paclitaxel, docetaxel, ortataxel u otro taxano o análogo de taxano, 17-alil amino geldanamicina (17-AAG), geldanamicina derivatizada en 18, camptotecina, propofol,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

50 En algunos ejemplos, el agente farmacéutico poco soluble en agua es un taxano o derivado del mismo, que incluye, pero no se limita a, paclitaxel, docetaxel e IDN5109 (ortataxel), o un derivado de los mismos. En algunos ejemplos, la composición comprende un taxano no cristalino y/o amorfo (tal como paclitaxel o un derivado del mismo). En algunos ejemplos, la composición se prepara usando un taxano anhídrido (tal como docetaxel anhídrido o un derivado del mismo). Se ha demostrado que el docetaxel anhídrido produce una formulación más estable que la que se puede preparar con un docetaxel hidratado tal como docetaxel trihidrato o hemihidrato.

En algunos ejemplos descritos en el presente documento, el fármaco es un taxano. En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el fármaco es paclitaxel:



En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el fármaco es docetaxel:



5

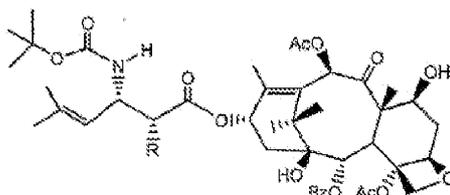
En algunos ejemplos descritos en el presente documento, el fármaco es un taxano. En algunas realizaciones, el fármaco no es paclitaxel. En algunas realizaciones, el fármaco no es docetaxel.

*Derivados de fármacos hidrófobos*

Las composiciones de nanopartículas descritas en el presente documento pueden comprender un derivado de fármaco hidrófobo. Los derivados de fármacos hidrófobos contemplados incluyen cualquier fármaco descrito (por ejemplo, cualquier fármaco descrito anteriormente en la sección "fármacos de composición de nanopartículas", tales como fármacos poco solubles en agua y o agentes farmacéuticamente activos) donde el fármaco se modifica con uno o más grupos hidrófobos como se describe en el presente documento. También se abarca con cualquiera de las composiciones de nanopartículas descritas en esta invención uno o más fármacos hidrófobos descritos en el documento WO2006/089207 (depositado el 18 de febrero de 2005), tal como uno cualquiera de los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 y/o 39 descritos en esa invención.

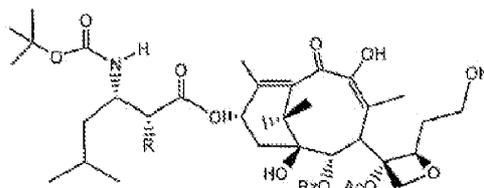
15

Por ejemplo, en algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo tiene la fórmula:



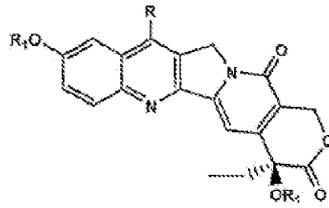
20 en donde R es OH, OCOPh u OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>.

Por ejemplo, en algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo tiene la fórmula:



en donde R es OH, OCOPh u OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>.

En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo tiene la fórmula:



en donde

R = H; R<sub>1</sub> = H

R = Et; R<sub>1</sub> = H

5 R = H; R<sub>1</sub> = COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

R = H; R<sub>1</sub> = COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

R = H; R<sub>1</sub> = COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

R = H; R<sub>1</sub> = COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

R = H; R<sub>1</sub> = COCH<sub>2</sub>NH-CO<sub>2</sub>tBu

10 R = H; R<sub>1</sub> = COCH<sub>2</sub>OMe

R = H; R<sub>1</sub> = COCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

R = H; R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

R = Et; R<sub>1</sub> = COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

R = H; R<sub>1</sub> = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>

15 R = Et; R<sub>1</sub> = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub>

R = Et; R<sub>1</sub> = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>

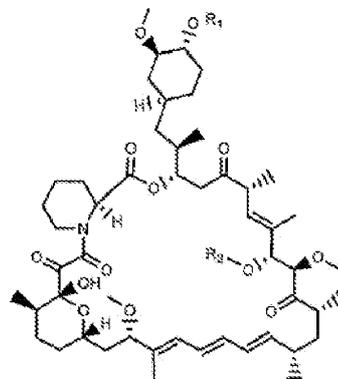
R = Et; R<sub>1</sub> = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>

R = Et; R<sub>1</sub> = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CH<sub>3</sub>

R = Et; R<sub>1</sub> = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

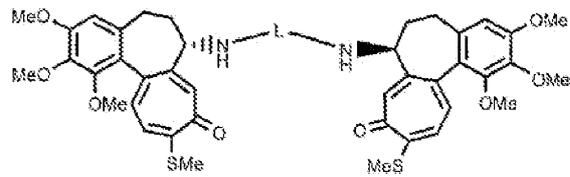
20 R = H; R<sub>1</sub> = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo tiene la fórmula:



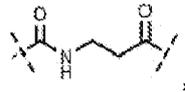
en donde R<sub>1</sub> es H y R<sub>2</sub> es H o C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo tiene la fórmula:

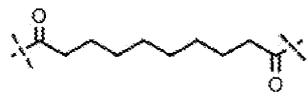


en donde L es:

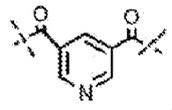
(a)



5 (b)

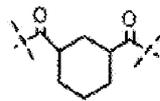


(c)

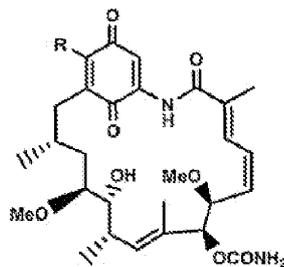


o

10 (d)

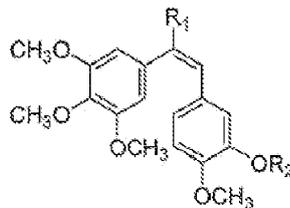


En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo tiene la fórmula:



en donde, R es OMe, NHCHCH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>, o NHCH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>.

15 En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo tiene la fórmula:



(a): R<sub>1</sub> es H; R<sub>2</sub> es H

(b): R<sub>1</sub> es CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub> es H

(c): R<sub>1</sub> es CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub> es COCH<sub>3</sub>

(d): R<sub>1</sub> es H; R<sub>2</sub> es COCH<sub>3</sub>

(e): R<sub>1</sub> es H; R<sub>2</sub> es CO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>

(f): R<sub>1</sub> es H; R<sub>2</sub> es CO(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>

(g): R<sub>1</sub> es H; R<sub>2</sub> es CO(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>CH=CH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>

5 (h): R<sub>1</sub> es H; R<sub>2</sub> es CO(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>

10 En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo es un profármaco del fármaco. En algunos ejemplos, el profármaco es un éster (por ejemplo, un éster hidrófobo). En algunas realizaciones, el éster es un alquil éster (por ejemplo, éster C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, tal como un éster de hexanoato o un éster de acetato) o un éster de arilo (por ejemplo, un éster de benzoato). En algunas realizaciones, el derivado de fármaco hidrófobo es un profármaco del fármaco y es capaz de convertirse en fármaco en más de aproximadamente uno cualquiera del 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 25 o 30% medido por los métodos conocidos en la técnica y/o descritos en la sección de ejemplos en el presente documento (por ejemplo, conversión por microsoma de hígado humano).

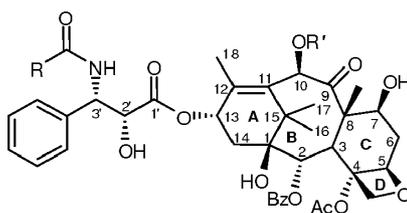
15 En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es un derivado de taxano hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es un derivado de paclitaxel hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es un derivado de docetaxel hidrófobo. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es el compuesto (1) descrito en el presente documento. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo no es el compuesto (2) descrito en el presente documento.

20 En algunos de estos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo contiene uno o más grupos hidrófobos. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo contiene múltiples grupos hidrófobos. En algunos ejemplos, el derivado de fármaco hidrófobo contiene solo un grupo hidrófobo. En algunos ejemplos, el grupo hidrófobo es -C(O)R<sup>6</sup>; donde R<sup>6</sup> es un resto sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo. En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es independientemente un resto sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo y aralquilo. En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es un resto sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo y aralquilo.

25 En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es un resto sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo, arilo y aralquilo. En algunos ejemplos, los grupos alquilo, arilo y aralquilo no están sustituidos. En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> no sustituido o un arilo de 6 miembros no sustituido. En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido o un fenilo no sustituido. En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>5</sub>). En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es un fenilo no sustituido.

30 Algunas composiciones de nanopartículas para los usos de la invención comprenden un derivado de taxano hidrófobo (por ejemplo, un derivado de paclitaxel hidrófobo o un derivado de docetaxel hidrófobo).

A continuación, se muestran ejemplos estructurales de taxanos, que incluyen paclitaxel y docetaxel, con el sistema de numeración convencional como se usa en esta invención:



Paclitaxel: R = Ph; R' = acetil

Docetaxel: R = -OtBu; R' = H

35 Para ilustrar un ejemplo de la nomenclatura usada en el presente documento, la notación C2' o 2' se refiere al átomo de carbono marcado como "2" que se muestra arriba y el anillo A está formado por el anillo formado por el menor número de carbonos del anillo que rodea la letra A (es decir, el anillo formado por C1, C15, C11, C12, C13 y C14).

40 En consecuencia, un "grupo 2'-hidroxilo" se refiere al resto hidroxilo unido al átomo de carbono marcado como "2". La cadena lateral colgante es el resto formado por los átomos unidos al átomo de oxígeno C13 (por ejemplo, C1', C2', C3', etc.).

En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es un derivado de paclitaxel.

En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es un derivado de docetaxel.

En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es un profármaco del taxano.

5 En algunos ejemplos, el profármaco es un éster (por ejemplo, un éster hidrófobo). En algunos ejemplos, el éster es un alquil éster (por ejemplo, éster C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, tal como un éster de hexanoato o un éster de acetato) o un aril éster (por ejemplo, un éster de benzoato). En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es un profármaco del taxano (por ejemplo, docetaxel o paclitaxel) y es capaz de convertirse en taxano (por ejemplo, docetaxel o paclitaxel) en más de aproximadamente uno cualquiera del 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 25 o 30% medido por los métodos conocidos en la técnica y/o descritos en la sección de ejemplos en el presente documento (por ejemplo, conversión por microsoma de hígado humano).

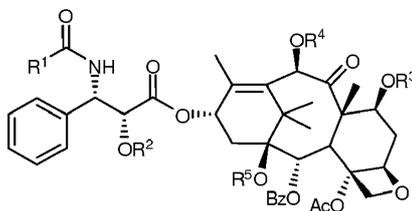
En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo contiene un grupo hidrófobo unido a un carbono del anillo A o a un átomo exocíclico que está directamente unido a un carbono del anillo A.

10 En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo contiene un grupo hidrófobo unido a un carbono del anillo B o a un átomo exocíclico que está directamente unido a un carbono del anillo B. En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo contiene un grupo hidrófobo unido a un carbono del anillo C o a un átomo exocíclico que está directamente unido a un carbono del anillo C. En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo contiene un grupo hidrófobo unido a la cadena lateral colgante.

15 En algunos de estos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo contiene uno o más grupos hidrófobos.

En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo contiene múltiples grupos hidrófobos. En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo contiene solo un grupo hidrófobo. En algunos ejemplos, el grupo hidrófobo es -C(O)R<sup>6</sup>; en donde R<sup>6</sup> es un resto sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo. En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es independientemente un resto sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo y aralquilo. En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es un resto sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo y aralquilo. En algunos ejemplos, los grupos alquilo, arilo y aralquilo no están sustituidos. En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> no sustituido o un arilo de 6 miembros no sustituido. En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido o un fenilo no sustituido. En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>5</sub>). En algunos ejemplos, R<sup>6</sup> es un fenilo no sustituido.

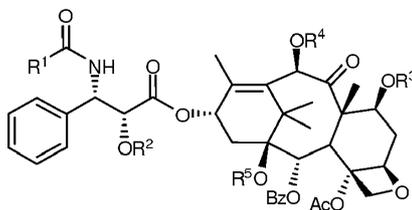
En algunos de estos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es de la fórmula:



Formula I

30 en donde R<sup>1</sup> es fenilo o -OtBu; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o un grupo hidrófobo y donde al menos uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no es H.

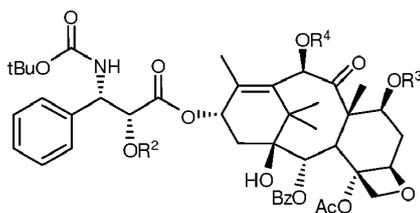
En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es de la fórmula:



Formula II

35 en donde R<sup>1</sup> es un fenilo o -OtBu; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o -C(O)R<sup>6</sup>; cada R<sup>6</sup> es independientemente un resto sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo y donde al menos uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no es H.

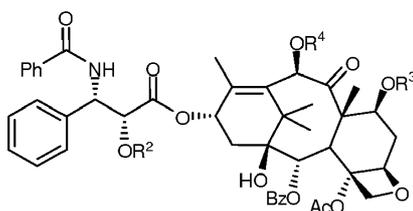
En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es de la fórmula:



Formula III

en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente H o  $-C(O)R^6$ ; cada  $R^6$  es independientemente un resto sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo y donde al menos uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  no es H.

5 En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es de la fórmula:

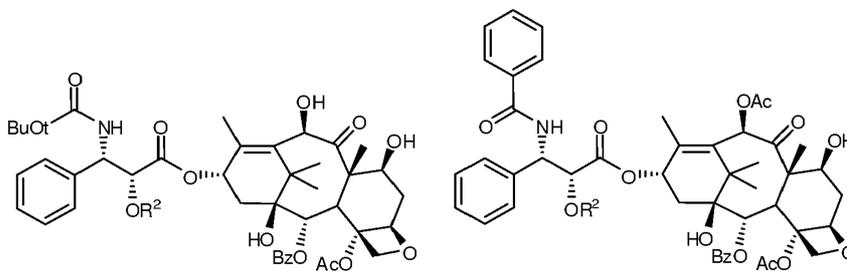


Formula IV

en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente H o  $-C(O)R^6$ ; cada  $R^6$  es independientemente un resto sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo y donde al menos uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  no es H. En ciertas realizaciones, cuando  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^5$  son cada uno H, entonces  $R^4$  no es un resto acetilo.

10

En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo es de la fórmula:



Formula V

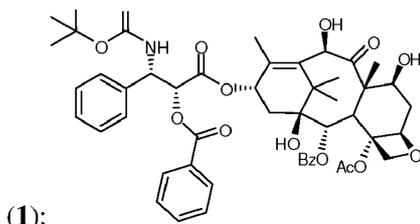
o

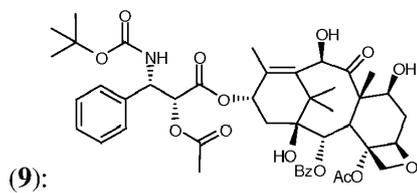
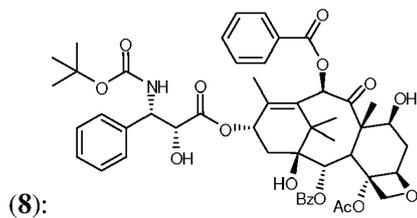
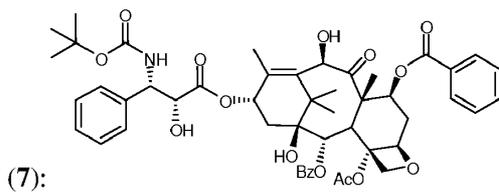
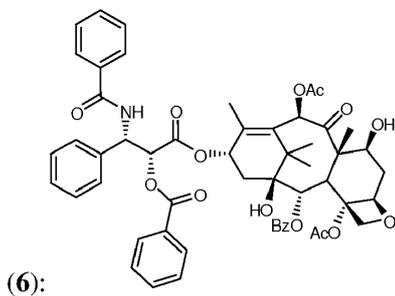
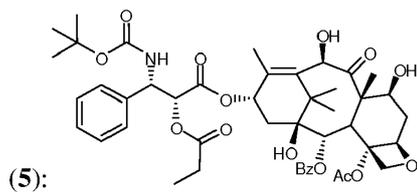
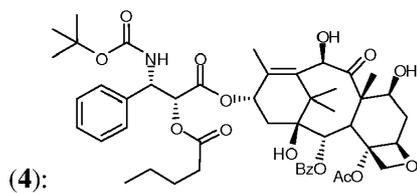
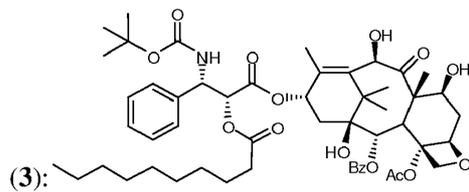
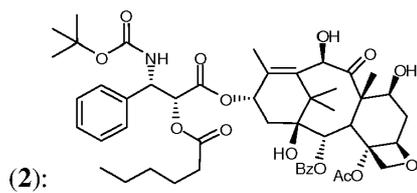
Formula VI

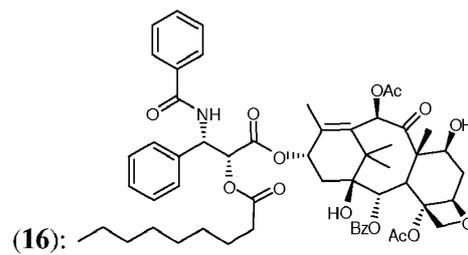
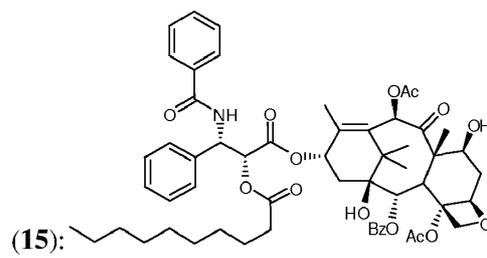
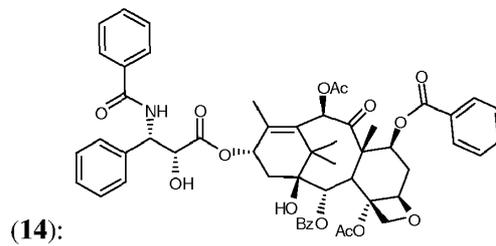
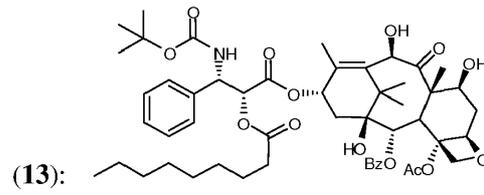
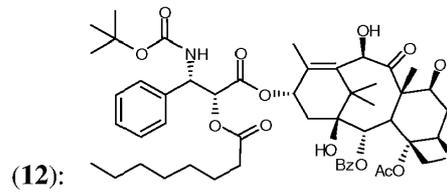
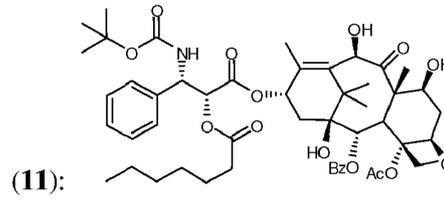
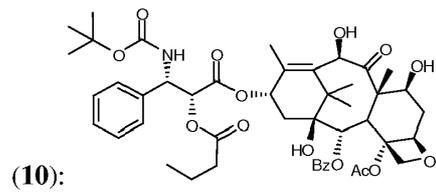
en donde  $R^2$  es  $-C(O)R^6$  y  $R^6$  es independientemente un resto sustituido o no sustituido seleccionado de entre alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable isómero o solvato de los mismos.

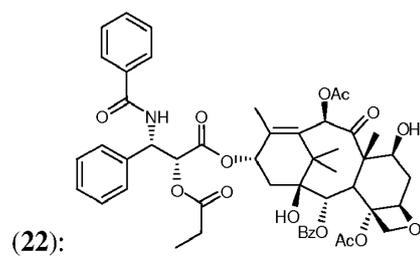
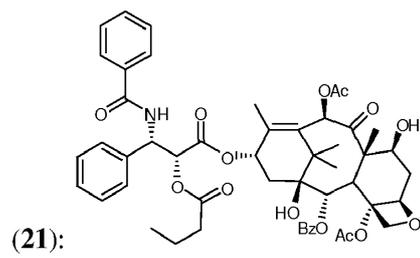
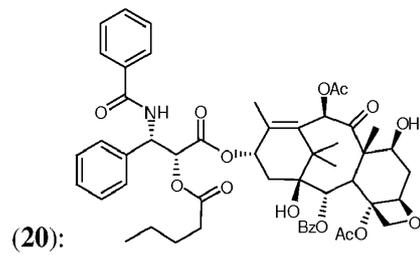
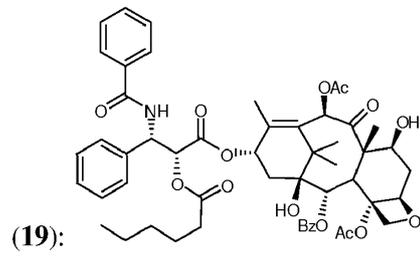
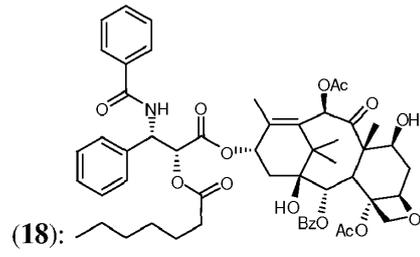
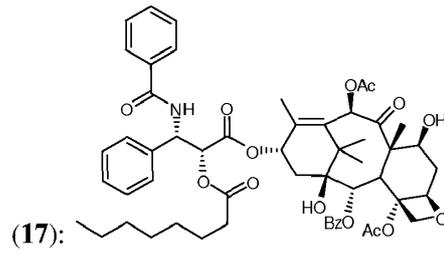
15

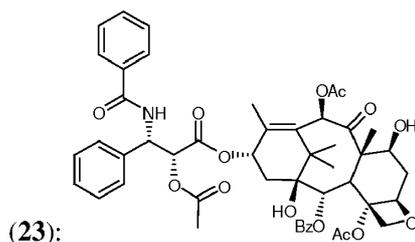
El derivado de taxano hidrófobo (2) ilustrado en este párrafo es el compuesto de la invención. Los otros derivados de taxanos hidrófobos, denominados (1) y (3) a (23), ilustrados en este párrafo, se describen como referencia.











### Proteínas transportadoras

Las composiciones de nanopartículas descritas en el presente documento pueden utilizar proteínas transportadoras sintéticas o de origen natural adecuadas. Los ejemplos de proteínas transportadoras adecuadas incluyen proteínas que normalmente se encuentran en sangre o plasma, que incluyen, pero no se limitan a, inmunoglobulina que incluye IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, glucoproteína  $\alpha$ -ácida,  $\beta$ -2-macroglobulina, tiroglobulina, transferina, fibronectina, vitronectina, fibrinógeno, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, y similares. En algunas realizaciones, la proteína transportadora es una proteína no sanguínea, tal como caseína,  $\alpha$ -lactalbúmina y  $\beta$ -lactoglobulina. Las proteínas transportadoras pueden ser de origen natural o prepararse sintéticamente. para el fin de la invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende albúmina, tal como la albúmina de suero humano (HSA). HSA es una proteína globular altamente soluble de Mr. 65K y consiste en 585 aminoácidos. HSA es la proteína más abundante en el plasma y representa el 70-80% de la presión osmótica coloide del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de HSA contiene un total de 17 puentes disulfuro, un tiol libre (Cys 34) y un solo triptófano (Trp 214). Se contemplan otras albúminas, tales como albúmina de suero bovino. El uso de tales albúminas no humanas podría ser apropiado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tal como los animales veterinarios (incluyendo mascotas domésticas y animales agrícolas). En algunos ejemplos, las proteínas adecuadas incluyen insulina, hemoglobina, lisozima, inmunoglobulinas, oc-2-macroglobulina, caseína y similares, así como combinaciones de dos o más de las mismas. En algunos ejemplos, las proteínas adecuadas se seleccionan de entre el grupo que consiste en inmunoglobulinas que incluyen IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, beta-2-macroglobulina y tiroglobulina. Para el fin de la invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende albúmina (por ejemplo, la albúmina de suero humano). Las proteínas, incluida la albúmina, adecuadas para la invención pueden ser de origen natural o prepararse sintéticamente.

La albúmina de suero humano (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrófobos (un total de ocho para ácidos grasos, un ligando endógeno de HSA) y se une a un conjunto diverso de fármacos, especialmente compuestos hidrófobos neutros y cargados negativamente (Goodman y col., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill New York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de ASH, que son bolsas hidrófobas altamente alargadas con residuos de lisina y arginina cargados cerca de la superficie que funcionan como puntos de unión para características de ligandos polares (véase, *por ejemplo*, Fehske y col., *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (1981), Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999), Kragh- Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990), Curry et al., *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio et al., *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999), He et al., *Nature*, 358, 209-15 (1992), y Carter et al., *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)).

la proteína transportadora (por ejemplo, la albúmina) en la composición generalmente sirve como vehículo para el fármaco, tal como un derivado de fármaco hidrófobo, es decir, la proteína transportadora en la composición hace que el fármaco (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo) sea más fácilmente suspendible en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión en comparación con las composiciones que no comprenden una proteína transportadora. Esto puede evitar el uso de disolventes tóxicos para la solubilización del derivado de taxano hidrófobo y, por lo tanto, puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración del derivado en un individuo (por ejemplo, un ser humano). En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre (por ejemplo, libre) de disolventes orgánicos o tensioactivos. Una composición está "sustancialmente libre de disolvente orgánico" o "sustancialmente libre de tensioactivo" si la cantidad de disolvente orgánico o tensioactivo en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición se administra al individuo. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un núcleo sólido. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un núcleo que no es acuoso (es decir, distinto del núcleo acuoso). En algunas realizaciones, las nanopartículas de la composición carecen de una matriz polimérica. En algunas realizaciones, las nanopartículas de la composición son esterilizables por filtro. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición comprenden al menos diez por ciento de albúmina, de la proteína transportadora que está reticulada.

El fármaco, por ejemplo, derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo) se "estabiliza" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (por ejemplo, sin precipitación o sedimentación visible) durante un período de tiempo prolongado, tal como al menos aproximadamente cualquiera de 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 o 72 horas.

La suspensión es generalmente, pero no necesariamente, adecuada para la administración a un individuo (por ejemplo, un ser humano). La estabilidad de la suspensión se evalúa generalmente (pero no necesariamente) a la temperatura de almacenamiento, tal como la temperatura ambiente (por ejemplo, 20-25 °C) o las condiciones

refrigeradas (por ejemplo, 4 °C). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no presenta floculación o aglomeración de partículas visible a simple vista o cuando se observa bajo el microscopio óptico 1000 veces, aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también se puede evaluar en condiciones de prueba aceleradas, tal como a una temperatura superior a aproximadamente 40 °C.

- 5 En algunos ejemplos, la composición comprende nanopartículas que comprenden (en diversas variaciones que consisten esencialmente en) un fármaco o derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, un derivado de taxano hidrófobo tal como uno cualquiera de los compuestos 1, 2, 3-23 y cualquier compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI) y una proteína transportadora.

10 Cuando el derivado está en forma líquida, las partículas o nanopartículas también se conocen como gotitas o nanogotitas. En algunos ejemplos, el derivado de taxano hidrófobo está recubierto con la proteína transportadora. Las partículas (tal como las nanopartículas) de agentes farmacéuticos poco solubles en agua se han divulgado, por ejemplo, en las patentes de los EE.UU. n.º 5,916,596; 6,506,405; 6,096,331; 6,749,868 y 6,537,579; en la pub. de sol. de patente EE.UU. No. 2005/0004002A1; y en la Pub. de Solicitud PCT Nos. WO98/14174, WO99/00113, WO07/027941 y WO07/027819.

15 La cantidad de proteína transportadora en la composición descritos en el presente documento variará, por ejemplo, dependiendo del fármaco específico (por ejemplo, derivado de fármaco hidrófobo), otros componentes en la composición y/o la administración prevista. En algunas realizaciones, la composición comprende una proteína transportadora en una cantidad que es suficiente para estabilizar el fármaco o derivado en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (por ejemplo, una suspensión estable de nanopartículas).

20 En algunas realizaciones, la proteína transportadora está en una cantidad que reduce la velocidad de sedimentación del fármaco en un medio acuoso. En algunas realizaciones, la cantidad de proteína transportadora incluida en la composición es una cantidad eficaz para reducir uno o más efectos secundarios del fármaco. La cantidad de la proteína portadora también puede depender del tamaño y la densidad de las partículas del fármaco o derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo).

25 En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25% en peso (por ejemplo, aproximadamente 0,5% en peso, aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso o aproximadamente 20% en peso) de proteína transportadora (es decir, albúmina). En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5% en peso de proteína transportadora (es decir, albúmina). La  
30 composición se puede deshidratar, por ejemplo, mediante liofilización, secado por pulverización, secado en lecho fluidizado, granulación húmeda y otros métodos adecuados conocidos en la técnica. Cuando la composición se prepara en forma sólida, tal como por granulación húmeda, secado en lecho fluidizado y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica, la proteína transportadora (es decir, la albúmina) se aplica al agente farmacéutico activo y otros excipientes si está presente, como una solución. En algunas realizaciones, la solución es de aproximadamente  
35 0,1% a aproximadamente 25% en peso (aproximadamente 0,5% en peso, aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, o aproximadamente 20% en peso (es decir, albúmina).

40 En algunas realizaciones, la composición comprende más de, igual o menos que una cualquiera de aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 75% u aproximadamente 80% de proteína transportadora (es decir, albúmina) en forma de nanopartículas.

45 En algunas realizaciones, la proteína transportadora está presente en una cantidad eficaz para reducir uno o más efectos secundarios asociados con la administración del fármaco a un humano en comparación con composiciones sin proteína transportadora. Estos efectos secundarios incluyen, pero no se limitan a, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación de la piel, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, toxicidad hematológica y toxicidad cerebral o neurológica y combinaciones de los mismos. En algunos ejemplos, se divulga un método para reducir las reacciones de hipersensibilidad asociadas con la administración del derivado de taxano hidrófobo, que incluye, por ejemplo, erupciones cutáneas severas, urticaria, enrojecimiento, disnea,  
50 taquicardia, hipertensión pulmonar (por ejemplo, linfoma); dolor de pecho; heces negras y alquitranadas; sensación general de enfermedad, falta de aliento; glándulas inflamadas; pérdida de peso; piel y ojos amarillos, dolor abdominal; ansiedad inexplicable; orina con sangre o turbia; dolor de huesos; resfriado; confusión; convulsiones (espasmos); tos; disminución de la necesidad de orinar; latidos cardíacos rápidos, lentos o irregulares; fiebre; necesidad frecuente de orinar; aumento de la sed; pérdida de apetito; dolor lumbar o lateral; cambios de humor; dolor muscular o calambres;  
55 náuseas o vómitos; entumecimiento u hormigueo alrededor de los labios, manos o pies; micción dolorosa o difícil; erupción; dolor de garganta; llagas o manchas blancas en los labios o en la boca; hinchazón de manos, tobillos, pies o piernas; glándulas inflamadas; dificultad para respirar; sangrado o hematomas inusuales; cansancio o debilidad inusuales; debilidad o pesadez de piernas, úlceras o llagas en la piel, aumento de peso, acné; estreñimiento; diarrea; dificultad para moverse; dolor de cabeza; pérdida de energía o debilidad; dolor muscular o rigidez; dolor; temblores o  
60 tiritera; problemas para dormir; hemorragia nasal y/o hinchazón de la cara. Sin embargo, estos efectos secundarios son meramente ejemplares y se pueden reducir otros efectos secundarios, o una combinación de efectos secundarios,

asociados al derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo). Los efectos secundarios pueden ser inmediatos o retardados (tal como no producirse durante unos días, semanas, meses o años después del inicio del tratamiento).

#### *Agentes antimicrobianos en las composiciones*

- 5 En algunas realizaciones, las composiciones de la invención también incluyen un agente antimicrobiano (por ejemplo, un agente además del derivado de taxano hidrófobo) en una cantidad suficiente para inhibir significativamente (por ejemplo, retrasar, reducir, disminuir y/o impedir) el crecimiento microbiano en la composición para uso en los métodos de tratamiento, métodos de administración y regímenes de dosificación descritos en el presente documento. Ejemplos de agentes microbianos y variaciones para el uso de agentes microbianos se describen en Pub. de Sol. de Pat. de EE.UU. No. 2007/0117744A1 (tales como los descritos en los párrafos [0036] a [0058] allí). En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como EDTA, edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de los mismos o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante polidentado. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de los sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol y parabeno. En algunas realizaciones, un antimicrobiano que no sea el taxano analizado anteriormente no está contenido o utilizado en los métodos de tratamiento, métodos de administración y regímenes de dosificación descritos en el presente documento.

#### *Composición que contiene azúcar*

- 20 En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen un azúcar para usar en los métodos de tratamiento descritos aquí. En algunas realizaciones, las composiciones para los usos de la invención incluyen tanto un azúcar como un agente antimicrobiano para uso en los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. Azúcares ejemplares y variaciones para el uso de azúcares se describen en la Pub. de Sol. de Pat. de EE.UU. No. 2007/0117744A1 (tales como los descritos en los párrafos [0084] a [0090] allí). En algunas realizaciones, el azúcar sirve como un potenciador de la reconstitución que hace que una composición liofilizada se disuelva o suspenda en agua y/o solución acuosa más rápidamente de lo que la composición liofilizada se disolvería sin el azúcar. En algunas realizaciones, la composición es una composición líquida (por ejemplo, acuosa) obtenida reconstituyendo o resuspendiendo una composición seca. En algunas realizaciones, la concentración de azúcar en la composición es mayor de aproximadamente 50 mg/ml. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es eficaz para aumentar la estabilidad del fármaco o derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo) en la composición en comparación con una composición sin el azúcar. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es eficaz para mejorar la capacidad de filtración de la composición en comparación con una composición sin el azúcar.

- 35 Las composiciones que contienen azúcar descritas en el presente documento pueden comprender además uno o más agentes antimicrobianos, tales como los agentes antimicrobianos descritos en la Pub. de Sol. de Pat. de EE.UU. No. 2007/0117744A1. Además de uno o más azúcares, también se pueden añadir a las composiciones otros potenciadores de la reconstitución (como los descritos en la Pub. de Sol. de Pat. de EE.UU. No. 2005/0152979. En algunas realizaciones, un azúcar no está contenido o utilizado en los métodos de tratamiento, métodos de administración y regímenes de dosificación.

#### *Agentes estabilizadores en la composición*

- 40 En algunas realizaciones, las composiciones de la invención también incluyen un agente estabilizador para usar en los métodos de tratamiento, métodos de administración regímenes de dosificación descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen un agente antimicrobiano y/o un azúcar y/o un agente estabilizador para usar en los métodos de tratamiento, métodos de administración regímenes de dosificación descritos en el presente documento. Los agentes estabilizadores ejemplares y variaciones para el uso de agentes estabilizadores se divulgan en el documento US 2007/0082838 (tal como los descritos en los párrafos [0038] a [0083] y [0107] a [0114] allí). La presente invención en otra variación proporciona composiciones que conserva los efectos terapéuticos deseables y permanece física y/o químicamente estable tras la exposición a determinadas condiciones tales como almacenamiento prolongado, temperatura elevada o dilución para la administración intravenosa. El agente estabilizador incluye, por ejemplo, agentes quelantes (por ejemplo, citrato, ácido málico, edetato o pentetato), pirofosfato de sodio y gluconato de sodio. En algunas realizaciones, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas de un derivado de fármaco hidrófobo comprenden citrato, pirofosfato de sodio, EDTA, gluconato de sodio, citrato y/o cloruro de sodio. En otra variación, la invención proporciona una composición que comprende un derivado de fármaco hidrófobo, en donde el derivado usado para preparar la formulación está en forma anhidra antes de incorporarse a la composición.

- 55 En algunas realizaciones, un agente estabilizador no está contenido o utilizado en los métodos de tratamiento, métodos de administración y regímenes de dosificación en el presente documento.

#### *Composiciones y formulaciones farmacéuticas*

Las composiciones descritas en el presente documento se puede usar en la preparación de la formulación, tal como una composición o formulación farmacéutica, combinando la(s) composición(es) de nanopartículas para los usos de

la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipientes, agentes estabilizadores y/u otros agentes, que son conocidos en la técnica, para usar en los métodos de tratamiento, métodos de administración, y regímenes de dosificación descritos en el presente documento.

5 Para aumentar la estabilidad al aumentar el potencial zeta negativo de las nanopartículas, se pueden añadir determinados componentes cargados negativamente. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, pero no se limitan a, sales biliares, ácidos biliares, ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico y otros; fosfolípidos incluidos fosfolípidosa base de lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitolinoleoilfosfatidilcolina, estearoilnoleoilfosfatidilcolina, 10 estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidoilfosfatidilcolina y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos que incluyen L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), y otros compuestos relacionados. Tensioactivos o emulsionantes cargados negativamente también son adecuados como aditivos, *p.ej.*, sulfato sódico de colesteroilo y similares.

15 Las composiciones de nanopartículas para los usos de la invención se pueden estabilizar con un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El término "tensioactivos", como se usa en esta invención, se refiere a grupo(s) de superficie activa(s) de moléculas anfifílicas. Los tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, no iónicos y zwitteriónicos. Se puede incluir cualquier tensioactivo adecuado en la composición farmacéutica de la invención. Los tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos no iónicos tales como fosfátidos, ésteres de polioxietilensorbitán y tocoferil polietilenglicol succinato. En algunas realizaciones, el tensioactivo es lecitina de huevo, tween 80 o de vitamina Et d-ac-tocoferil polietilenglicol-1000 succinato (TPGS). 20

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen agua estéril; solución salina, dextrosa; dextrosa en agua o solución salina; productos de condensación de aceite de ricino y óxido de etileno que combinan de aproximadamente 30 a aproximadamente 35 moles de óxido de etileno por mol de aceite de ricino; ácido líquido; alcanoles inferiores; aceites tales como el aceite de maíz; aceite de cacahuate, aceite de sésamo y similares, con emulsionantes tales como mono o diglicéridos de un ácido graso o un fosfátido, por ejemplo, lecitina y similares; glicoles; polialquilenglicoles; medios acuosos en presencia de un agente de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio; alginato de sodio; poli(vinilpirrolidona) y similares, solos o con agentes dispensadores adecuados tales como lecitina; estearato de polioxietileno y similares. El vehículo también puede contener adyuvantes tales como preservar agentes estabilizadores, humectantes, emulsionantes y similares junto con el potenciador de penetración. La forma final puede ser estéril y también puede pasar fácilmente a través de un dispositivo de inyección, tal como una aguja hueca. La viscosidad adecuada se puede lograr y mantener mediante la elección adecuada de disolventes o excipientes. Además, se pueden utilizar el uso de recubrimientos moleculares o en partículas tales como la lecitina, la selección adecuada del tamaño de partícula en dispersiones o el uso de materiales con propiedades tensioactivas. 25 30

Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir otros agentes, excipientes, o estabilizantes para mejorar las propiedades de la composición. Los ejemplos de excipientes y diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, 40 agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen ésteres de tocoferol tales como tocoferil polietilenglicol succinato y similares, pluronic®, emulsionantes basados en compuestos de polioxietileno, Span 80 y compuestos relacionados y otros emulsionantes conocidos en la técnica y aprobados para su uso en formas de dosificación en animales o humanos. Las composiciones se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando métodos bien conocidos en la técnica. 45

En algunas realizaciones, la composición está formulada para tener un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, incluyendo, por ejemplo, intervalos de pH de uno cualquiera de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 y de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición se formula a no menos de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menos de aproximadamente uno cualquiera de 6,5, 7 u 8 (por ejemplo, aproximadamente 8). La composición se puede hacer también que sea isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de tonicidad adecuado, tal como el glicerol. 50

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un ser humano. Hay una amplia diversidad de formulaciones adecuadas de la composición de la invención (véase, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. n.º 5,916,596 y 6,096,331. Las siguientes formulaciones y métodos son meramente ejemplares y de ninguna manera son limitantes. 55

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden comprender (a) disoluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, disolución salina, o zumo de naranja, (b) cápsulas, sobres, o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado, (d) emulsiones adecuadas, y (e) polvos. Las formas de 60

comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas para chupar comprenden el principio activo en un sabor, generalmente, sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, emulsiones, geles y similares que contienen, además del ingrediente activo, tales excipientes como se conocen en la técnica.

Las nanopartículas de esta invención se pueden encerrar en una cápsula dura o blanda, se pueden comprimir en comprimidos, o se pueden incorporar con bebidas o alimentos o incorporarse de otra manera a la dieta. Las cápsulas se pueden formular mezclando las nanopartículas con un diluyente farmacéutico inerte e insertando la mezcla en una cápsula de gelatina dura del tamaño apropiado. Si se desean cápsulas blandas, una suspensión de las nanopartículas con un aceite vegetal aceptable, petróleo ligero u otro aceite inerte se puede encapsular a máquina en una cápsula de gelatina.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones inyectables estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitarias o multidosis, como ampollas y viales, y se pueden almacenar en una condición liofilizada (liofilizada) que requiere solo la adición de métodos de tratamiento con excipientes líquidos estériles, métodos de administración y regímenes de dosificación descritos en este documento (es decir, agua) para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Se prefieren formulaciones inyectables.

La invención también incluye formulaciones de composiciones de nanopartículas que comprenden el fármaco y un vehículo adecuado para administración por inhalación para uso en los métodos de la invención. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol comprenden la composición de la invención, incluye soluciones estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, agentes estabilizadores y conservantes, solos o junto con otros componentes adecuados, que se pueden convertir en formulaciones en aerosol para administrarse por inhalación. Estas formulaciones en aerosol se pueden colocar en propulsores aceptables a presión, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También se pueden formular como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o un atomizador.

Esta invención también incluye formulaciones de composiciones de nanopartículas administradas en forma de supositorios para la administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derrita en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Esta invención también incluye formulaciones de composiciones de nanopartículas administradas tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluidas enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (véase arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches tópicamente transdérmicos.

También se proporcionan formas de dosificación unitaria que comprenden las composiciones proporcionadas en el presente documento. Estas formas de dosificación unitarias se pueden almacenar en un envase adecuado en dosis unitarias únicas o múltiples y también se pueden esterilizar y sellar adicionalmente. Por ejemplo, la composición farmacéutica (por ejemplo, una dosificación o una forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica) puede incluir (i) nanopartículas que comprenden el fármaco y la proteína transportadora y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también incluye uno o más de otros compuestos (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) que son útiles para tratar el cáncer. En diversas variaciones, la cantidad de derivado de taxano hidrófobo en la composición se incluye en uno cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de derivado de taxano hidrófobo en la composición (por ejemplo, una dosis o forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a

aproximadamente 500 mg, tal como aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, del derivado. En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para administración parenteral (por ejemplo, administración intravenosa). En algunas realizaciones, el derivado de fármaco hidrófobo es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento del cáncer que está contenido en la composición.

- 5 En algunas realizaciones, la invención presenta una forma de dosificación (por ejemplo, una forma de dosificación unitaria) para el tratamiento del cáncer que comprende (i) nanopartículas que comprenden una proteína transportadora y el derivado de fármaco hidrófobo en donde la cantidad de derivado en la forma de dosificación unitaria está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la cantidad del derivado de fármaco hidrófobo en la forma de dosificación unitaria incluye de  
10 aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg.

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden las composiciones, formulaciones y dosis unitarias proporcionadas en el presente documento en un envase adecuado para su uso en los métodos de tratamiento, métodos de administración y regímenes de dosificación descritos en el presente documento. Los envases adecuados para las composiciones descritas en el presente documento son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales (tales como viales sellados), recipientes (tales como recipientes sellados), ampollas, botellas, frascos, envases flexibles (por ejemplo, Mylar sellado o bolsas de plástico) y similares. Estos artículos de fabricación además se pueden esterilizar y/o sellar.  
15

#### *Kits*

La invención también proporciona kits que comprenden las composiciones, formulaciones, dosis unitarias y artículos de fabricación descritos en el presente documento para su uso en los métodos de tratamiento, métodos de administración y regímenes de dosificación descritos en el presente documento. Los kits de la invención incluyen uno o más recipientes que comprenden composiciones de nanopartículas hidrófobas que contienen derivados de taxano (formulaciones o formas de dosificación unitarias y/o artículos de fabricación) y en algunas realizaciones, comprenden además instrucciones de uso conforme a cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el kit comprende i) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un fármaco y la proteína transportadora (es decir, albúmina) y ii) instrucciones para administrar las nanopartículas y los agentes quimioterapéuticos simultáneamente y/o secuencialmente, para el tratamiento del cáncer. En diversas variaciones, la cantidad de derivado de taxano hidrófobo en la composición se incluye en uno cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de derivado de taxano hidrófobo en el kit está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, el kit incluye uno o más compuestos diferentes (*es decir*, uno o más compuestos distintos de un derivado de fármaco hidrófobo, tal como otro que no sea un derivado de taxano hidrófobo) que son útiles para el cáncer.  
20  
25  
30  
35  
40

Las instrucciones suministradas en los kits son normalmente instrucciones escritas en una etiqueta o en un prospecto (por ejemplo, una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables las instrucciones legibles por máquina (por ejemplo, las instrucciones transportadas en un disco de almacenamiento magnético u óptico). Las instrucciones relacionadas con el uso de las composiciones de nanopartículas generalmente incluyen información sobre la dosificación, el programa de dosificación y la vía de administración para el tratamiento deseado. El kit puede comprender además una descripción de selección de un individuo adecuado o tratamiento.  
45

La presente invención también proporciona kits que comprenden composiciones (o formas de dosificación unitaria y/o artículos de fabricación) proporcionadas en la presente memoria y pueden comprender además instrucciones sobre los métodos para usar la composición, tal como los usos descritos adicionalmente en el presente documento. En algunas realizaciones, el kit de la invención comprende el envase descrito anteriormente. En otras variaciones, el kit comprende el envase descrito anteriormente y un segundo envase que comprende un tampón. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas e insertos de paquete con instrucciones para realizar los métodos descritos en el presente documento.  
50

Para las terapias combinadas de la invención, el kit puede contener instrucciones para administrar la primera y la segunda terapias simultáneamente y/o secuencialmente para el tratamiento eficaz del cáncer. La primera y segunda terapias pueden estar presentes en recipientes separados o en un solo recipiente. Se entiende que el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones, en donde una composición comprende una primera terapia y una composición comprende una segunda terapia.  
55

Los kits también pueden contener dosis suficientes del derivado de fármaco hidrófobo para proporcionar un tratamiento eficaz para un individuo durante un período prolongado, tal como uno cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de las composiciones de derivados de taxanos hidrófobos, composiciones farmacéuticas y formulaciones descritas en el presente documento e instrucciones de uso y empaquetado en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de compuestos. En algunas realizaciones, el kit comprende una composición seca (por ejemplo, liofilizada) que se puede reconstituir, resuspender o rehidratar para formar generalmente una suspensión acuosa estable de nanopartículas que comprende un derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo) y albúmina (por ejemplo, un derivado de taxano hidrófobo recubierto con albúmina).

Los kits de la invención están en un embalaje adecuado. Los envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, viales, botellas, frascos, envases flexibles (por ejemplo, Mylar sellado o bolsas de plástico) y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales, tales como tampones e información interpretativa.

#### *Métodos de preparación de composiciones de nanopartículas*

Los métodos para preparar composiciones que contienen proteínas transportadoras y agentes farmacéuticos poco solubles en agua son conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse nanopartículas que contienen agentes farmacéuticos poco solubles en agua y proteínas transportadoras (por ejemplo, albúmina) se pueden preparar bajo condiciones de fuerzas de cizallamiento elevadas (p. ej., sonicación, homogeneización a alta presión o similares). Estos métodos se divulgan, por ejemplo en las patentes de los EE.UU. Nos. 5,916,596; 6,096,331; 6,749,868 y 6,537,579 y las pub. de solicitud PCT Nos. WO98/14174; WO99/00113; WO07/027941; y WO07/027819

Brevemente, el fármaco (por ejemplo, derivado de fármaco hidrófobo, tal como un derivado de taxano hidrófobo) se disuelve en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados, y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno, cloroformo/etanol o cloroformo/t-butanol (por ejemplo, con una relación de aproximadamente 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 o 9:1 o con una relación de aproximadamente una cualquiera de 3:7, 5:7, 4:6, 5:5, 6:5, 8:5, 9:5, 9,5:5, 5:3, 7:3, 6:4, o 9,5:0,5). La solución se añade a una proteína transportadora (por ejemplo, albúmina de suero humano). La mezcla se somete a homogeneización a alta presión (por ejemplo, usando un Avestin, APV Gaulin, Microfluidizer™ tal como un Procesador M-110EH Microfluidizer™ de Microfluidics, Stansted o un homogeneizador Ultra Turrax). La emulsión se puede ciclar a través del homogeneizador de alta presión durante aproximadamente 2 a aproximadamente 100 ciclos, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 ciclos o de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 ciclos (por ejemplo, aproximadamente uno cualquiera de 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 ciclos). El disolvente orgánico se puede eliminar por evaporación utilizando un equipo adecuado conocido para este fin, que incluye, pero no se limita a, evaporadores rotativos, evaporadores de película descendente, evaporadores de película limpia, secadores por pulverización y similares que se pueden operar en modo discontinuo o en operación continua. El disolvente se puede eliminar a presión reducida (tal como a aproximadamente una cualquiera de 25 mm Hg, 30 mm Hg, 40 mm Hg, 50 mm Hg, 100 mm Hg, 200 mm Hg o 300 mm Hg). La cantidad de tiempo utilizada para eliminar el disolvente a presión reducida se puede ajustar en función del volumen de la formulación. Por ejemplo, para una formulación producida en una escala de 300 mL, el disolvente se puede eliminar de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mm Hg (por ejemplo, de aproximadamente uno cualquiera de 5-100 mm Hg, 10-50 mm Hg, 20-40 mm Hg o 25 mm Hg) durante aproximadamente de 5 a aproximadamente 60 minutos (por ejemplo, aproximadamente uno cualquiera de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 25 o 30 minutos). La dispersión obtenida además se puede liofilizar.

Si se desea, se puede añadir solución de albúmina humana a la dispersión para ajustar la relación de albúmina de suero humano al fármaco (por ejemplo, docetaxel) o derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo), o para ajustar la concentración del derivado de taxano hidrófobo en la dispersión. Por ejemplo, la solución de albúmina de suero humano (por ejemplo, 25% p/v) se puede añadir para ajustar la relación de albúmina de suero humano a un derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, un derivado de taxano hidrófobo tal como cualquiera de los compuestos 1, 2, 3-23 y cualquier compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V o VI) a aproximadamente cualquiera de 18:1, 15:1 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7.5:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, o 3:1. Por ejemplo, la solución de albúmina de suero humano (por ejemplo, 25% p/v) u otra solución se añade para ajustar la concentración de un fármaco o derivado de fármaco hidrófobo en la dispersión a aproximadamente cualquiera de 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, o 50 mg/ml. La dispersión se puede filtrar en serie a través de múltiples filtros, tal como una combinación de filtros de 1,2 µm y 0,8/0,2 µm; la combinación de filtros de 1,2 µm, 0,8 µm, 0,45 µm y 0,22 µm o la combinación de cualquier otro filtro conocido en la técnica. La dispersión obtenida además se puede liofilizar. Las composiciones de nanopartículas se pueden preparar usando un método por lotes o un método continuo (por ejemplo, la producción de una composición a gran escala).

Si se desea, también se puede incluir en la composición una segunda terapia (por ejemplo, uno o más compuestos útiles para tratar el cáncer), un agente antimicrobiano, azúcar y/o agente estabilizador. Por ejemplo, este agente adicional se puede mezclar con un derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo) y/o la proteína transportadora durante la preparación de un derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano

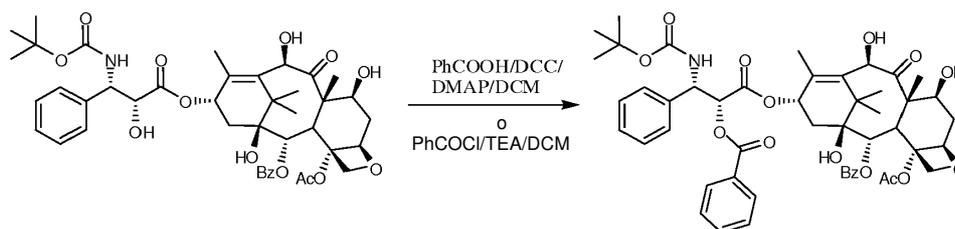
- hidrófobo)/composición de proteína transportadora, o añadirse después de que se prepara la composición de derivado de taxano hidrófobo/proteína transportadora. En algunos ejemplos, el agente se mezcla con la composición de derivado de taxano hidrófobo liofilizado/proteína transportadora. En algunos ejemplos, el agente se añade a la composición de derivado de taxano hidrófobo liofilizado/proteína transportadora. En algunos ejemplos, cuando la adición del agente cambia el pH de la composición, el pH en la composición se ajusta generalmente (pero no necesariamente) al pH deseado. Los valores de pH ejemplares de las composiciones incluyen, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 8,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición se ajusta a no menos de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menos de uno cualquiera de aproximadamente 6,5, 7 u 8 (por ejemplo, aproximadamente 8).
- En algunos ejemplos en el presente documento se divulga una emulsión que comprende un fármaco o derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, un derivado de taxano hidrófobo tal como uno cualquiera de los compuestos 1, 2, 3-23 y cualquier compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, o VI), comprendiendo la emulsión: (a) una primera fase que comprende nanogotas que comprenden al menos una porción del derivado de taxano hidrófobo disuelto en un disolvente orgánico para el derivado de taxano hidrófobo y un disolvente alcohólico para el derivado de taxano hidrófobo, y (b) una segunda fase que comprende agua y un polímero biocompatible, en donde la emulsión está sustancialmente libre de tensioactivos.

#### Métodos de preparación de derivados de fármacos hidrófobos

- Los derivados de fármacos hidrófobos (por ejemplo, derivados de taxanos hidrófobos) se pueden sintetizar mediante una combinación apropiada de métodos sintéticos generalmente conocidos. Las técnicas útiles para sintetizar los compuestos de la invención son fácilmente aparentes y accesibles para los expertos en la técnica relevante, particularmente a la vista de las enseñanzas descritas en el presente documento. La discusión a continuación se brinda para ilustrar algunos de los diversos métodos disponibles para utilizar en el ensamblaje de los compuestos. Sin embargo, la discusión no pretende definir el alcance de las reacciones o secuencias de reacción que son útiles para preparar los compuestos, ni pretende definir el alcance de los propios compuestos.
- La síntesis de algunos compuestos divulgados en el presente documento, se divulgan en el documento WO 2006/089207.

- Algunos derivados de taxano hidrófobos se pueden sintetizar modificando el 2'-hidroxilo del taxano como se muestra en el Esquema 1. El tratamiento del taxano (por ejemplo, docetaxel) con aproximadamente un equivalente de un grupo hidrófobo reactivo (por ejemplo, un haluro de bencilo, tal como cloruro de benzoilo) en presencia de una base (tal como trietilamina o piridina) proporciona el derivado de taxano hidrófobo deseado. Alternativamente, el tratamiento del taxano con aproximadamente un equivalente de un grupo hidrófobo reactivo (por ejemplo, ácido benzoico) en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida) y opcionalmente una cantidad catalítica de 4-pirrolidinopiridina o 4-dimetilaminopiridina proporciona el derivado de taxano hidrófobo deseado (por ejemplo, 2'-benzoil-docetaxel mostrado en el esquema 1).

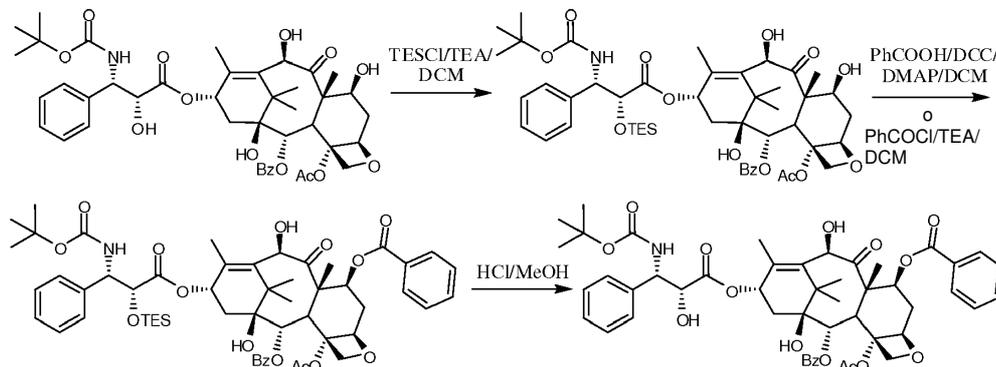
Esquema 1



- Algunos derivados de taxano hidrófobo se pueden sintetizar modificando la posición 7 del taxano como se muestra en el Esquema 2. Para introducir una nueva funcionalidad de un grupo hidrófobo en la posición 7, la reactividad del grupo 2'-hidroxilo del taxano se puede ser bloquear con un grupo protector. El uso de grupos protectores selectivos, tales como el trietilsililo, se pueden usar ya que se elimina fácilmente del 2'-hidroxilo por tratamiento con ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico en metanol o ácido fluorhídrico en piridina). Por lo tanto, tras el tratamiento del taxano (por ejemplo, docetaxel) con aproximadamente un equivalente de clortrietilsilano (TESC 1) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina (TEA) o piridina), el taxano de hidroxilo protegido en 2' (por ejemplo, 2'-trietilsilil paclitaxel) se puede proporcionar con buen rendimiento, como se muestra en el Esquema 2. Alternativamente, otros grupos protectores, tales como derivados de 2,2,2-tricloroetil-oxicarbonilo también se pueden usar y por consiguiente eliminar mediante tratamiento con zinc y ácido (por ejemplo, ácido acético).

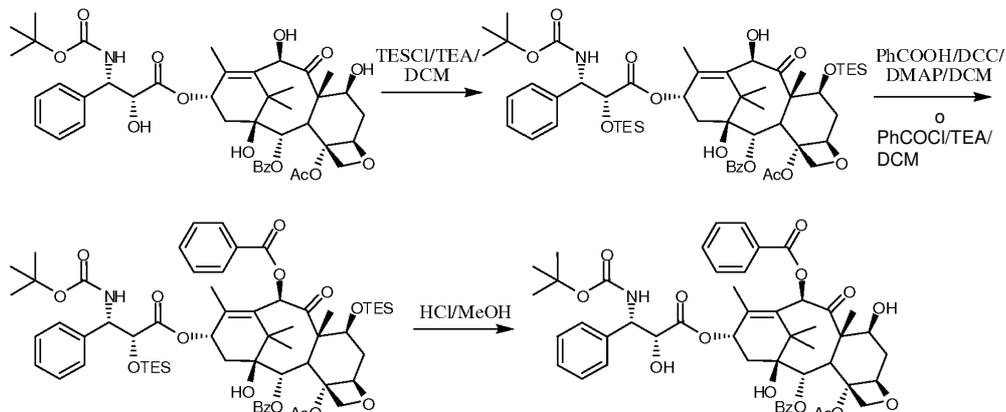
- El taxano que contiene el hidroxilo protegido en 2' se puede someter a continuación al grupo hidrófobo reactivo como se describe en el presente documento (por ejemplo, ácido benzoico en presencia de dicitclohexilcarbodiimida y una cantidad catalítica de 4-pirrolidinopiridina o 4-dimetilaminopiridina), para generar un derivado de taxano hidrófobo modificado en la posición 7. El hidroxilo protegido en 2' (por ejemplo, grupo 2'-trietilsilil) puede ser fácilmente liberado eliminando el grupo protector (por ejemplo, bajo condiciones ácidas suaves), generando el producto deseado.

Esquema 2



Algunos derivados de taxano hidrófobos se pueden sintetizar modificando la posición 10 del taxano como se muestra en el Esquema 3. Para introducir una nueva funcionalidad de un grupo hidrófobo en la posición 10, la reactividad tanto del grupo 2'-hidroxilo y el grupo 7-hidroxilo del taxano se pueden bloquear con un grupo protector. Tras el tratamiento del taxano (por ejemplo, docetaxel) con aproximadamente dos equivalentes de un grupo protector adecuado (por ejemplo, clortriethylsilano (TESC 1)), en presencia de una base (tal como piridina), se puede producir el taxano doblemente protegido (por ejemplo, 2',7-bis(triethylsilyl)docetaxel). Cuando este taxano protegido se somete al grupo hidrófobo reactivo como se describe en el presente documento (por ejemplo, cloruro de benzoilo/piridina o ácido benzoico, en presencia de diciclohexilcarbodiimida y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina), se obtiene el producto de acilación en 10 deseado (por ejemplo, acilación en 10), del cual ambos grupos protectores pueden ser fácilmente eliminados (por ejemplo, en condiciones ácidas suaves).

Esquema 3



Con la disponibilidad del taxano protegido en 2' y 7, se puede lograr una modificación adicional en la posición 10 con funcionalidad acilo mediante el uso de diferentes grupos funcionales para unir los grupos hidrófobos y los taxanos (por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos y similares).

Según un ejemplo, el grupo hidrófobo, tal como el benzoilo, se puede conjugar con prácticamente cualquier compuesto farmacológico o agente de diagnóstico, formular y usar según los métodos descritos en el presente documento. Los agentes farmacéuticos incluyen las siguientes categorías y ejemplos específicos. No se pretende que la categoría esté limitada por los ejemplos específicos. Aquellos expertos en la materia, a la luz de las enseñanzas divulgadas en el presente documento, reconocerán muchos otros compuestos que pertenecen a las categorías y que son útiles.

También se divulgan productos fabricados por los métodos descritos en el presente documento.

#### Métodos de medición de la actividad anticancerígena

La actividad anticancerígena de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, derivados de taxanos hidrófobos) o sus composiciones de nanopartículas se pueden examinar in vitro, por ejemplo, incubando un cultivo de células cancerosas con el derivado, y a continuación evaluando la inhibición del crecimiento celular en el cultivo. Las células adecuadas para tales pruebas incluyen leucemia P388 murina, melanoma B16 y células de cáncer de pulmón de Lewis, así como MCF7 mamaria humana, OVCAR-3 de ovario, células de cáncer de pulmón A549, MX-1 (célula de tumor de mama humano), HT29 (célula de cáncer de colon línea), HepG2 (líneas celulares de cáncer de hígado) y HCT116 (líneas celulares de cáncer de colon). Alternativamente, por ejemplo, un derivado de fármaco hidrófobo (o composición que comprende derivado de fármaco hidrófobo) se puede analizar in vivo para la actividad

antitumoral, por ejemplo, primero estableciendo tumores en animales de prueba adecuados, por ejemplo, ratones nude. Las células adecuadas para establecer tumores incluyen las descritas anteriormente para ensayos *in vitro*, así como otras células generalmente aceptadas en la técnica para establecer tumores. Posteriormente, el fármaco o derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo) se administra al animal; los valores ED<sub>50</sub>, eso es, la cantidad de derivado (o composición) requerida para lograr el 50% de inhibición del crecimiento tumoral en el animal se determinan a continuación, al igual que las tasas de supervivencia. Los expertos ordinarios, dadas las enseñanzas descritas en el presente documento, son bien capaces de seleccionar compuestos particulares descritos en el presente documento (o composiciones de nanopartículas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento) para la aplicación contra determinados tipos de cáncer, sobre la base de factores tales como ED<sub>50</sub> y los valores de supervivencia.

#### *Métodos de tratamiento*

Las composiciones de nanopartículas de la presente invención se pueden usar para tratar enfermedades asociadas con la proliferación celular o hiperproliferación, tales como cánceres. En algunas realizaciones se proporcionan composiciones de la invención para usar en un método para tratar una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer) en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de la composición de la invención.

Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar mediante las composiciones para los usos de la invención incluyen, pero no se limitan a, mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, hígado, renal, gástrico y, cáncer de mama.

En algunas variaciones, se ha identificado que el individuo que está siendo tratado por una enfermedad proliferativa tiene una o más de las afecciones descritas en el presente documento. La identificación de las afecciones descritas en el presente documento por un médico experto es una rutina en la técnica (por ejemplo, vía análisis de sangre, rayos X, tomografías computarizadas, endoscopia, biopsia, etc.) y también puede ser sospechado por el individuo u otros, por ejemplo, debido al crecimiento tumoral, hemorragia, ulceración, dolor, ganglios linfáticos agrandados, tos, ictericia, hinchazón, pérdida de peso, caquexia, sudoración, anemia, fenómenos paraneoplásicos, trombosis, etc. En algunas realizaciones, el individuo ha sido identificado como susceptible a una o más de las afecciones descritas en el presente documento. La susceptibilidad de un individuo se puede basar en uno o más de varios factores de riesgo y/o estrategias de diagnóstico apreciados por el experto, que incluyen, pero no se limitan a, el perfil genético, antecedentes familiares, historial médico (por ejemplo, la apariencia de afecciones relacionadas), estilo de vida o hábitos.

En algunas realizaciones, los métodos y/o las composiciones usadas en esta invención reducen la gravedad de uno o más síntomas asociados con la enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer) en al menos aproximadamente uno de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 100% en comparación con el síntoma correspondiente en el mismo individuo antes del tratamiento o en comparación con el síntoma correspondiente en otras personas que no reciben los métodos y/o composiciones.

#### *Terapia de combinación*

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una combinación de a) una primera terapia que comprende una composición de la invención; y b) una segunda terapia útil para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, la segunda terapia incluye cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia hormonal, terapia dirigida, crioterapia, terapia de ultrasonido, terapia fotodinámica y/o quimioterapia (por ejemplo, uno o más compuestos útiles para tratar el cáncer). Se entiende que la referencia y la descripción de los métodos de tratamiento del cáncer a continuación son ejemplares y que esta descripción se aplica por igual e incluye métodos de tratamiento del cáncer utilizando la terapia de combinación.

#### *Dosificación y método de administración*

La cantidad de la composición de la invención administrada a un individuo (tal como un ser humano) puede variar con la composición particular, el método de administración y el tipo particular de cáncer recurrente que se está tratando. La cantidad debería ser suficiente para producir un efecto beneficioso deseable. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad de la composición es eficaz para dar como resultado una respuesta objetiva (tal como una respuesta parcial o una respuesta entera). En algunas realizaciones, la cantidad de composición de nanopartículas es suficiente para dar como resultado una respuesta entera en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es suficiente para dar como resultado una respuesta parcial en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición administrada sola es suficiente para producir una relación de respuesta global de más de aproximadamente cualquiera de 40%, 50%, 60%, o 64% entre una población de individuos tratados con la composición. Las respuestas de un individuo al tratamiento de los métodos descritos en el presente documento se pueden determinar, por ejemplo basadas en el nivel RECIST o CA-125. Por ejemplo, cuando se usa CA-125, se puede definir una respuesta entera como un retorno a un valor de intervalo normal de al menos 28 días desde el valor de

pretratamiento. Una respuesta de partícula se puede definir como sostenida en una reducción del 50% del valor del pretratamiento.

5 En algunas realizaciones, la cantidad de composición de nanopartículas es suficiente para prolongar la supervivencia del individuo sin progreso (por ejemplo, medido por cambios RECIST o CA-125). En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es suficiente para producir un beneficio total del individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es suficiente para producir beneficio clínico de más de aproximadamente el 50%, 60%, 70% o 77% entre una población de individuos tratados con la composición.

10 En algunas realizaciones, la cantidad de agente antimicrobiano en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (es decir, por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está a un nivel donde un efecto secundario potencia se puede controlar o tolerar cuando la composición se administra al individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición está cerca de la dosis máxima tolerada (DMT) de la composición siguiendo el mismo régimen de dosificación. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es mayor que aproximadamente una cualquiera del 80%, 90%, 95% o 98% de la DMT.

15 En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto y/o composición es una cantidad suficiente para disminuir el tamaño de un tumor, disminuir el número de células cancerosas o disminuir la tasa de crecimiento de un tumor en al menos aproximadamente uno cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 100% en comparación con el tamaño del tumor correspondiente, el número de células cancerosas o la tasa de crecimiento tumoral en el mismo sujeto antes del tratamiento o en comparación con la actividad correspondiente en otros sujetos que no reciben el tratamiento. Se pueden usar métodos estándar para medir la magnitud de este efecto, tales como ensayos *in vitro* con enzimas purificadas, ensayos basados en células, modelos animales o pruebas en seres humanos.

25 En algunas realizaciones, la cantidad de fármaco en la composición se incluye en uno cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de derivado de taxano hidrófobo en la cantidad eficaz de la composición (*por ejemplo*, una forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal como aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, la concentración del derivado de taxano hidrófobo en la composición está diluido (aproximadamente 0,1 mg/ml) o concentrado (aproximadamente 100 mg/ml), incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, y aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del derivado de taxano hidrófobo es al menos aproximadamente una cualquiera de 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml o 50 mg/ml.

45 Las cantidades eficaces ejemplares del fármaco de la invención en la composición de nanopartículas incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente una cualquiera de 25 mg/m<sup>2</sup>, 30 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 80 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 160 mg/m<sup>2</sup>, 175 mg/m<sup>2</sup>, 180 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 210 mg/m<sup>2</sup>, 220 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 260 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 350 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, 540 mg/m<sup>2</sup>, 750 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup>, o 1080 mg/m<sup>2</sup> de un derivado de taxano hidrófobo. En diversas realizaciones, la composición para el uso de la invención incluye menos de aproximadamente una cualquiera de 350 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup> o 30 mg/m<sup>2</sup> del derivado de taxano hidrófobo. En diversas realizaciones, la cantidad del derivado de taxano hidrófobo por administración según la invención es inferior a aproximadamente una cualquiera de 25 mg/m<sup>2</sup>, 22 mg/m<sup>2</sup>, 20 mg/m<sup>2</sup>, 18 mg/m<sup>2</sup>, 15 mg/m<sup>2</sup>, 14 mg/m<sup>2</sup>, 13 mg/m<sup>2</sup>, 12 mg/m<sup>2</sup>, 11 mg/m<sup>2</sup>, 10 mg/m<sup>2</sup>, 9 mg/m<sup>2</sup>, 8 mg/m<sup>2</sup>, 7 mg/m<sup>2</sup>, 6 mg/m<sup>2</sup>, 5 mg/m<sup>2</sup>, 4 mg/m<sup>2</sup>, 3 mg/m<sup>2</sup>, 2 mg/m<sup>2</sup>, o 1 mg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de un derivado de taxano hidrófobo en la composición se incluye en uno cualquiera de los siguientes intervalos: 55 de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg/m<sup>2</sup> o aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup>. La cantidad eficaz de un derivado de taxano hidrófobo en la

composición es de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 120 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 130 mg/m<sup>2</sup> o aproximadamente 140 mg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, las nanopartículas que comprenden paclitaxel no se administran a una dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> o 900 mg/m<sup>2</sup>.

- 5 En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores, la cantidad eficaz del fármaco en la composición incluye al menos aproximadamente uno cualquiera de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, o 20 mg/kg. En diversas variaciones, la cantidad eficaz de un derivado de taxano hidrófobo en la composición incluye menos de aproximadamente uno de 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 2,5 mg/kg, 10 mg/kg de un derivado de taxano hidrófobo. En algunas realizaciones, las nanopartículas que comprenden el compuesto 2 no se administran a una dosis de 60 mg/kg o 90 mg/kg.

- 15 Las frecuencias de dosificación ejemplares incluyen, pero no se limitan a, una cualquiera de semanal sin interrupción; semanal, tres de cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanal, dos de cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas o una vez cada 8 semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra al menos aproximadamente una cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (es decir, diariamente) a la semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son menores que aproximadamente uno cualquiera de 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son más de aproximadamente uno cualquiera de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En algunas realizaciones, no hay interrupción en el programa de dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración no es más de aproximadamente una semana.

- 25 La administración de la composición se puede extender durante un período de tiempo prolongado, tal como desde aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de al menos aproximadamente uno cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 u 84 meses. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es más de aproximadamente una semana y donde la dosis del derivado de taxano hidrófobo en cada administración es de aproximadamente 0,25 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup>, tal como aproximadamente 0,25 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup> o aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup> aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>.

- 30 En algunas realizaciones, la dosificación del fármaco en la composición puede estar en el rango de 5-400 mg/m<sup>2</sup> cuando se proporciona en un esquema de 3 semanas, o 50-250 mg/m<sup>2</sup> cuando se proporciona en un esquema semanal. Por ejemplo, la cantidad de un derivado de taxano hidrófobo es de aproximadamente 60 a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup> (por ejemplo, aproximadamente 260 mg/m<sup>2</sup>).

- 35 Otros programas de dosificación ejemplares para la administración de la composición de nanopartículas (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo/composición de nanopartículas de albúmina) incluyen, pero no se limitan a, uno cualquiera de 100 mg/m<sup>2</sup>, semanalmente, sin interrupción; 75 mg/m<sup>2</sup> semanalmente, 3 de cuatro semanas; 100 mg/m<sup>2</sup>, semanalmente, 3 de 4 semanas; 125 mg/m<sup>2</sup>, semanalmente, 3 de 4 semanas; 125 mg/m<sup>2</sup>, semanalmente, 2 de 3 semanas 130 mg/m<sup>2</sup>, semanalmente, sin descanso; 175 mg/m<sup>2</sup>, una vez cada 2 semanas; 260 mg/m<sup>2</sup>, una vez cada 2 semanas; 260 mg/m<sup>2</sup>, una vez cada 3 semanas; 180-300 mg/m<sup>2</sup>, cada tres semanas; 60-175 mg/m<sup>2</sup>, semanalmente, sin descanso; 20-150 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana; y 150-250 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana.

- 45 La frecuencia de dosificación de la composición se puede ajustar a lo largo del tratamiento en función del criterio del médico que lo administre. Las composiciones descritas en el presente documento permiten la infusión de la composición a un individuo durante un tiempo de infusión que es más corto que aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de infusión de menos de aproximadamente cualquiera de 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos, o 10 minutos. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de infusión de aproximadamente 30 minutos.

- 50 La velocidad de infusión puede desempeñar un papel significativo en el tamaño y/o perfil de disolución de las composiciones de nanopartículas descritas en el presente documento. Por ejemplo, tiempos de infusión más cortos pueden conducir a concentraciones sanguíneas más altas de la composición de nanopartículas, lo que puede dar como resultado estabilizar la nanopartícula, impedir o reducir la disolución y mantener y/o aumentar el tamaño de la nanopartícula. Estabilizar la forma de nanopartículas del fármaco o derivado de fármaco hidrófobo con vehículo y atenuar el tamaño de nanopartículas después de la infusión puede mejorar la eficacia (por ejemplo, mediante el suministro mejorado al sitio del receptor deseado, como gp60 y/o SPARC) y conducir a un efecto terapéutico deseado.

- 55 En un aspecto, las composiciones proporcionadas en el presente documento se infunden en un individuo durante un tiempo de infusión más corto. En algunas realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento se infunde en un individuo durante un tiempo de infusión que es inferior a cualquiera de aproximadamente 30 minutos, o 20 minutos, o 10 minutos, o 7 minutos, o 5 minutos, o 3 minutos, o 2 minutos o 1 minuto. En algunas realizaciones,

una composición proporcionada en el presente documento se infunde en un individuo durante un tiempo de infusión que es inferior a cualquiera de aproximadamente 30 minutos, o 20 minutos, o 10 minutos, o 7 minutos, o 5 minutos, o 3 minutos, o 2 minutos o 1 minuto o menos. En algunos ejemplos, la composición comprende un fármaco no modificado. En algunos ejemplos, la composición comprende un derivado de fármaco hidrófobo. En algunos ejemplos, la composición comprende un fármaco (por ejemplo, paclitaxel o docetaxel) y una proteína transportadora (por ejemplo, albúmina tal como albúmina de suero humano). En algunos ejemplos, la composición comprende un taxano distinto de paclitaxel o docetaxel y una proteína transportadora (por ejemplo, albúmina tal como la albúmina de suero humano). En algunos ejemplos, una composición de nanopartículas descrita en el presente documento que comprende paclitaxel y una proteína transportadora (por ejemplo, albúmina tal como albúmina de suero humano) no se infunde en un individuo durante una infusión de aproximadamente 30 minutos. En algunos ejemplos, la composición comprende un derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, derivado de taxano hidrófobo) y una proteína transportadora (por ejemplo, albúmina tal como la albúmina de suero humano). En algunos ejemplos, la composición comprende un derivado de paclitaxel hidrófobo o un derivado de docetaxel hidrófobo (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos 1, 2, 3-23 y cualquier compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI) y una proteína transportadora (por ejemplo, albúmina tal como la albúmina de suero humano).

En algunas realizaciones, la velocidad de infusión de una dosis de 300 mg/m<sup>3</sup> o 900 mg/m<sup>3</sup> de nanopartículas en un individuo es suficiente para proporcionar nanopartículas en la sangre con un diámetro medio entre aproximadamente uno cualquiera de 5 nm y 900 nm, 10 nm y 800 nm, 20 nm y 700 nm, 30 nm y 600 nm, 40 nm y 500 nm, 50 nm y 250 nm, 75 nm y 200 nm, o 100 nm y 150 nm, a más de 1 minuto, o 2 minutos, o 3 minutos, o 5 minutos, o 10 min, o 20 min, o 30 min, o 45 min, o 1 h, o 2 h, después de la infusión.

En un ejemplo, el método para tratar una enfermedad proliferativa en un individuo (por ejemplo, cáncer), comprende administrar al individuo en 10 minutos o menos una cantidad eficaz de una composición que comprende un fármaco (por ejemplo, un fármaco no modificado con un grupo hidrófobo de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 120 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 130 mg/m<sup>2</sup> o aproximadamente 140 mg/m<sup>2</sup>) y una proteína transportadora. En algunos de estos ejemplos, el fármaco es un taxano (por ejemplo, tal como el paclitaxel o el docetaxel). En otro ejemplo, el método para tratar una enfermedad proliferativa en un individuo (por ejemplo, cáncer) comprende administrar al individuo (es decir, por infusión) en menos de 5 minutos (o menos de 3 minutos, o menos de 1 minuto) una cantidad eficaz de una composición que comprende paclitaxel o docetaxel (por ejemplo, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>, tal como de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>) y una proteína transportadora (por ejemplo, albúmina). En cualquiera de estos ejemplos, el método se realiza a intervalos de una vez al mes, o una vez cada tres semanas, o una vez cada dos semanas, o una vez por semana, o dos veces por semana o tres veces por semana.

En otra realización, se proporciona una composición de la invención para uso en un método para tratar una enfermedad proliferativa en un individuo (por ejemplo, cáncer), en donde el método comprende administrar al individuo (por ejemplo, por infusión) en menos de 30 minutos (o menos de 20 minutos, o menos de 10 minutos, o menos de 5 minutos, o menos de 2 minutos) una cantidad eficaz de una composición que comprende un derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup> tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>) y una proteína transportadora (es decir, albúmina). En cualquiera de estas realizaciones, el método se realiza a intervalos de una vez al mes, o una vez cada tres semanas, o una vez cada dos semanas o una vez por semana.

En un ejemplo, hay un método para tratar una enfermedad proliferativa en un individuo (por ejemplo, cáncer), que comprende administrar al individuo en 10 minutos o menos una cantidad eficaz de una composición que comprende un taxano (por ejemplo, un fármaco no modificado con un grupo hidrófobo de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 120 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 130 mg/m<sup>2</sup> o aproximadamente 140 mg/m<sup>2</sup>) y albúmina, en particular la albúmina de suero humano. En algunos de estos ejemplos, el fármaco es un taxano (por ejemplo, tal como el paclitaxel o el docetaxel). En otra realización, el método para tratar una enfermedad proliferativa en un individuo (por ejemplo, cáncer), comprende administrar al individuo (es decir, por infusión) en 5 minutos o menos (o 3 minutos o menos, o 1 minuto o menos) una cantidad eficaz de una composición que comprende paclitaxel o docetaxel (por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>, tal como de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>) y una proteína transportadora (por ejemplo, albúmina). En cualquiera de estos ejemplos, el método se realiza a intervalos de una vez al mes, o una vez cada tres semanas, o una vez cada dos semanas, o una vez por semana, o dos veces por semana o tres veces por semana.

En otra realización, se proporciona una composición de la invención para usar un método para tratar una enfermedad proliferativa en un individuo (por ejemplo, cáncer), que comprende administrar al individuo (por ejemplo, por infusión) en 30 minutos o menos (o 20 minutos o menos, o 10 minutos o menos, o 5 minutos o menos o 2 minutos o menos) una cantidad eficaz de una composición que comprende un derivado de fármaco hidrófobo (por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>) y una proteína transportadora (por ejemplo, albúmina). En cualquiera de estas realizaciones, el método se realiza a intervalos de una vez al mes, o una vez cada tres semanas, o una vez cada dos semanas o una vez por semana.

En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones de la invención para usar en un método para tratar cáncer en un individuo, en donde el método comprende administrar parenteralmente al individuo (por ejemplo, un ser humano) una cantidad eficaz de la composición de la invención. La invención también proporciona una composición de la invención para usar en un método para tratar cáncer en un individuo, en donde el método comprende administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, por inhalación, oral, intraperitoneal, nasal, o intratraqueal a un individuo (por ejemplo, un ser humano) una cantidad eficaz de la composición de la invención. En algunas realizaciones, la ruta de administración es intraperitoneal. En algunas realizaciones, la ruta de administración es intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. En diversas variaciones, se administran por dosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, del derivado de taxano hidrófobo. En algunas realizaciones, el derivado de taxano hidrófobo es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento del cáncer que está contenido en la composición.

Cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento se puede administrar a un individuo (tal como un ser humano) a través de diversas vías, que incluyen, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosal y transdérmica. En algunas realizaciones, se puede usar la formulación de liberación continua sostenida de la composición. En una variación de la invención, las nanopartículas (tales como las nanopartículas de albúmina) de los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía aceptable que incluya, pero no se limite a, oral, intramuscular, transdérmica, intravenosa, a través de un inhalador u otros sistemas de suministro por aire y similares.

En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas que contienen fármacos se pueden administrar con un segundo compuesto terapéutico y/o una segunda terapia. La frecuencia de dosificación de la composición y el segundo compuesto se puede ajustar a lo largo del curso del tratamiento en función del criterio del médico que lo administre. En algunas realizaciones, la primera y segunda terapias se administran simultáneamente, secuencialmente o concurrentemente. Cuando se administra por separado, la composición de nanopartículas (por ejemplo, una composición de nanopartículas hidrófobas que contiene derivados de taxano) y el segundo compuesto se puede administrar a diferentes frecuencias o intervalos de dosificación. Por ejemplo, la composición se puede administrar semanalmente, mientras que un segundo compuesto se puede administrar con mayor o menor frecuencia. En algunas realizaciones, se puede usar una formulación de liberación continua sostenida de nanopartículas que contienen derivados de taxano hidrófobos y/o un segundo compuesto. En la técnica se conocen diversas formulaciones y dispositivos para lograr la liberación sostenida. Se puede usar una combinación de las configuraciones de administración descritas en el presente documento.

#### *Regímenes de terapia metronómica*

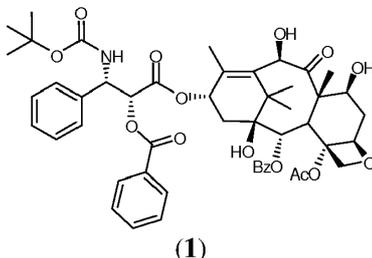
También se divulgan como referencia los regímenes de terapia metronómica para cualquiera de los métodos de tratamiento y métodos de administración descritos en la presente invención. Ejemplos de regímenes de terapia metronómica y variaciones para el uso de regímenes de terapia metronómica se analizan a continuación y se divulgan en USSN11/359,286, archivado 2/21/2006, publicado como US Pub. No. 2006/0263434 (como los descritos en los párrafos [0138] a [0157] allí). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra durante un período de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es más de aproximadamente una semana y donde la dosis del derivado de taxano hidrófobo en cada administración es de aproximadamente 0,25% a aproximadamente el 25% de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. En algunos ejemplos de referencia, la composición de nanopartículas se administra durante un período de al menos un mes, donde el intervalo entre cada administración no es más de aproximadamente una semana y donde la dosis del derivado de taxano hidrófobo en cada administración es de aproximadamente 1% a aproximadamente el 20% de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. En algunas realizaciones, la dosis de un derivado de taxano hidrófobo por administración es inferior a aproximadamente uno cualquiera del 25%, 24%, 23%, 22%, 20%, 18%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o el 1% de la dosis máxima tolerada. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra al menos aproximadamente una cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (es decir, diariamente) a la semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son menores que aproximadamente uno cualquiera de 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15, días, 12 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son más de aproximadamente uno cualquiera de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de al menos aproximadamente uno cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 u 84 meses.

#### *Ejemplos*

Los ejemplos, que están destinados a ser puramente ejemplares de la invención no deben considerarse que limitan la invención de ninguna manera de cualquier manera, también describen y detallan aspectos y variaciones de la invención analizados anteriormente. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular

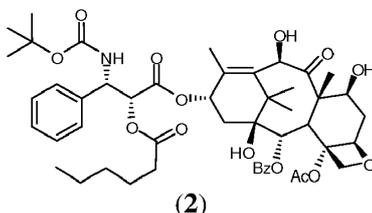
es el peso molecular medio en peso, la temperatura está en grados centígrados y la presión es igual o cercana a la atmosférica.

#### Ejemplo 1 de referencia: preparación de 2'-benzoil-docetaxel (1)



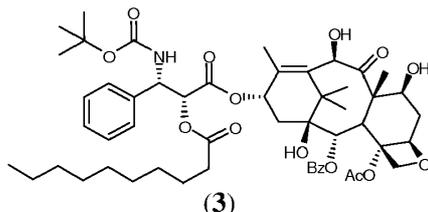
- 5 A una solución de docetaxel (201 mg, 0,25 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) se le añadió trietilamina (42  $\mu$ l, 0,30 mmol), seguido de cloruro de benzoilo (29  $\mu$ l, 0,25 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tras lo cual la TLC indicó la desaparición del material de partida. Después de parar con la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con éter etílico. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:DMC, 1:1) para conseguir el producto como una espuma blanca (181 mg, 80%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  8,10 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,41-7,36 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,25 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,58-5,45 (m, 3H), 5,22 (s, 1H), 4,94 (dd, J = 9,6, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27
- 15 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,22 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). ESI-MS: calculado para C<sub>50</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>15</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: 934. Encontrado: 934.

#### Ejemplo 2: preparación de 2'-hexanoil-docetaxel (2)



- 20 A una solución de docetaxel (2,20 g, 2,72 mmol) en cloruro de metileno (220 ml) se le añadió trietilamina (0,95 ml, 6,80 mmol), seguido de cloruro de benzoilo (0,38 ml, 2,72 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h, tras lo cual la TLC indicó la desaparición del material de partida. Después de parar con la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante
- 25 cromatografía flash en columna de gel de sílice (10-50% de etil acetato en hexanos) para conseguir el producto como sólidos blancos (2,00 g, 81%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  8,10 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,25 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,46-5,37 (m, 3H), 5,21 (s, 1H), 4,96 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,57-1,53 (m, 4H), 1,33 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,26-1,17 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 0,85
- 30 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ESI-MS: calculado para C<sub>49</sub>H<sub>63</sub>NO<sub>15</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: 929. Encontrado: 929.

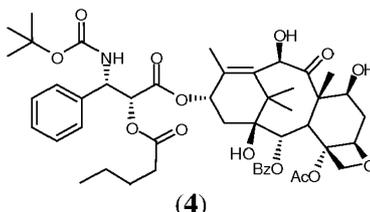
#### Ejemplo 3 de referencia: preparación de 2'-decanoil-docetaxel (3)



- 35 A una solución de docetaxel (144 mg, 0,18 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió trietilamina (134  $\mu$ l, 0,96 mmol), seguido de cloruro de benzoilo (37  $\mu$ l, 0,18 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4,5 h, tras lo cual la TLC indicó la desaparición del material de partida. Después de parar con la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante

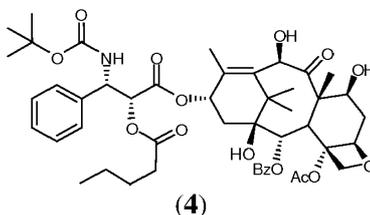
5 cromatografía flash en columna de gel de sílice (10-50% de etil acetato en hexanos) para conseguir el producto como sólidos blancos (112 mg, 65%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,25 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,46-5,37 (m, 3H), 5,21 (s, 1H), 4,96 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,57-1,45 (m, 4H), 1,33 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,26-1,21 (m, 12H), 1,12 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo 4 de referencia: preparación de 2'-valeril-docetaxel (4)**



10 A una solución de docetaxel (144 mg, 0,18 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió trietilamina (100 µl, 0,72 mmol), seguido de cloruro de valerilo (44 µl, 0,18 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5,5 h, tras lo cual la TLC indicó la desaparición del material de partida. Después de parar con la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante  
15 cromatografía flash en columna de gel de sílice (10-50% de etil acetato en hexanos) para conseguir el producto como sólidos blancos (100 mg, 62%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,25 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,46-5,37 (m, 3H), 5,21 (s, 1H), 4,96 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,57-1,45 (m, 4H), 1,33 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

20 **Ejemplo 4 de referencia: preparación de 2'-valeril-docetaxel (4)**

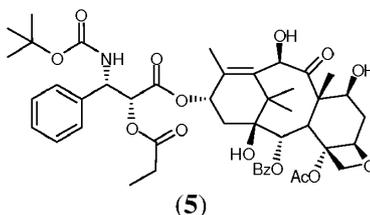


A una solución de docetaxel (144 mg, 0,18 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió trietilamina (100 µl, 0,72 mmol), seguido de cloruro de valerilo (44 µl, 0,18 mmol) a 0 °C.

25 La mezcla se agitó a 0 °C durante 5,5 h, tras lo cual la TLC indicó la desaparición del material de partida. Después de parar con la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío.

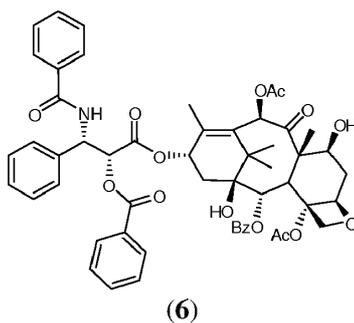
30 El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (10-50% de etil acetato en hexanos) para conseguir el producto como sólidos blancos (100 mg, 62%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,25 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,46-5,37 (m, 3H), 5,21 (s, 1H), 4,96 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,57-1,45 (m, 4H), 1,33 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

35 **Ejemplo 5 de referencia: preparación de 2'-propionil-docetaxel (5)**



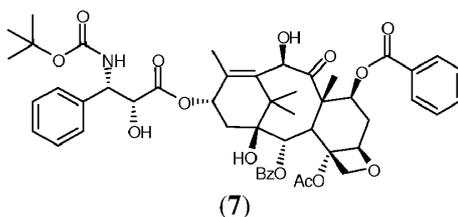
A una solución de docetaxel (195 mg, 0,24 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió trietilamina (100  $\mu$ l, 0,72 mmol), seguido de cloruro de benzoilo (20,8  $\mu$ l, 0,24 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 h, tras lo cual la TLC indicó la desaparición del material de partida. Después de parar con la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (10-50% de etil acetato en hexanos) para conseguir el producto como sólidos blancos (100 mg, 48%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  8,10 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,25 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,46-5,37 (m, 3H), 5,21 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

#### Ejemplo 6 de referencia: preparación de 2'-benzoil-paclitaxel(6)



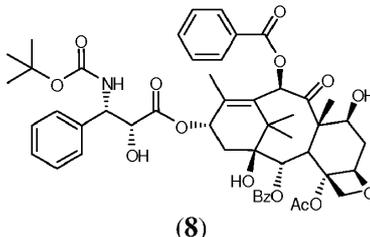
A una solución de docetaxel (502 mg, 0,62 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (104  $\mu$ l, 0,74 mmol), seguido de cloruro de benzoilo (72  $\mu$ l, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tras lo cual la TLC indicó la desaparición del material de partida. Después de parar con la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con éter etílico. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano/cloruro de, 1/1) para conseguir el producto como espuma blanca (531 mg, 94%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,55-7,39 (m, 13H), 7,32 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,25 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 8,9, 3,8 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,94 (dd, *J* = 9,7, 1,8 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,36-2,31 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,96 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). ESI-MS: calculado para C<sub>54</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>15</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: 980. Encontrado: 980.

#### Ejemplo 7 de referencia: preparación de 7-benzoil-docetaxel (7)



Una solución de docetaxel en diclorometano se mezcla a temperatura ambiente bajo argón con imidazol y cloruro de trietilsililo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se seca y se concentra. La cromatografía ultrarrápida del residuo produce 2'-trietilsilil-docetaxel. Una solución de 2'-trietilsilil-docetaxel en cloruro de metileno se mezcla a temperatura ambiente bajo argón con piridina y cloruro de benzoilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, se diluye con éter, y las capas orgánicas se concentran. La cromatografía flash del residuo se realiza para producir el producto intermedio 2'-trietilsilil 7-benzoil-docetaxel.

Una solución del producto intermedio 2'-trietilsilil 7-benzoil-docetaxel en metanol a 0 °C bajo argón se mezcla con HCl acuoso y la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura. Después de la dilución con éter etílico y bicarbonato sódico saturado, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice para producir 7-benzoil-docetaxel.

**Ejemplo 8 de referencia: preparación de 10-benzoil-docetaxel(8)**

Una solución de docetaxel en diclorometano y piridina se mezcla a temperatura ambiente bajo argón con cloruro de trietilsililo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se seca y se concentra. La cromatografía ultrarrápida del residuo produce 2',7-bis(trietilsilil)-docetaxel.

Primero se mezcla una solución de 2',7-bis(trietilsilil)-docetaxel en cloruro de metileno a temperatura ambiente bajo argón con hidruro de sodio a 0 °C, a continuación, se añade cloruro de benzoilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, se diluye con éter, y las capas orgánicas se concentran. La cromatografía ultrarrápida del residuo se realiza para producir el producto intermedio 2',7-bis(trietilsilil)-10-benzoil-docetaxel.

Una solución del producto intermedio 2',7-bis(trietilsilil)-10-benzoil-docetaxel en metanol a 0 °C bajo argón se mezcla con HCl acuoso y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de la dilución con etil éter y saturado con bicarbonato sódico, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, secado sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrado y concentrado al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice para producir 10-benzoil-docetaxel.

**Ejemplo de referencia 9: inhibición del crecimiento *in vitro* para células MX-1 (carcinoma de mama humano)**

Se cuantificó un ensayo de citotoxicidad utilizando el ensayo de viabilidad Promega CellTiter Blue. Brevemente, las células (5000 células/pocillo) se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos en RPMI 1640 suplementado con 10% de FBS y se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5% de CO<sub>2</sub>. Después de 24 h, las células se expusieron a diversas concentraciones de derivado de taxano hidrófobo en DMSO y se cultivaron durante otras 72 h. Se eliminaron 100 µl de medio y se añadieron 20 µl de reactivo Promega CellTiter Blue a cada pocillo y se agitó para mezclar. Después de 4 horas de incubación a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5% de CO<sub>2</sub>, las placas se leyeron a 544ex/620em. La fluorescencia producida es proporcional al número de células viables. Después de trazar la fluorescencia producida contra la concentración del fármaco, la IC<sub>50</sub> se calculó como la semivida de la regresión no lineal resultante. Los datos se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: citotoxicidad de derivados de docetaxel hidrófobos

ID	R	IC <sub>50</sub> (MX-1) (µM)
2	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	103
*3	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	8,8
*4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	211
*5	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	209
*1	-COPh	38,4

Los compuestos en la Tabla 1 marcados con "\*" son compuestos de referencia.

**Ejemplo de referencia 10: conversión de derivados de docetaxel hidrófobos en microsoma de hígado humano***Preparación de muestra e incubación*

Las soluciones madre de fármacos se prepararon hasta 5 mg/ml en DMSO y se usaron el mismo día. Para las soluciones de control que no contienen microsomas, la solución madre del fármaco se añadió a la siguiente mezcla de incubación: tampón  $K_2HPO_4$  83 mM a pH 7,4,  $MgCl_2$  13,3 mM, sistema de regeneración de NADPH (NRS) que contiene  $NADP^+$  1,3 mM, de glucosa-6-fosfato 3,3mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 U/ml y citrato de sodio 0,05 mM para dar una concentración final de fármaco de 50 ug/ml con DMSO al 1%. Para las soluciones de control que no contienen sistema de regeneración de NADPH, la solución madre de fármaco, se añadió en la siguiente mezcla de incubación: tampón  $K_2HPO_4$  84 mM a pH 7,4,  $MgCl_2$  10 mM, sacarosa 12,5 mM y microsoma de hígado humano (HLM) de 1 mg/ml para dar una concentración final de fármaco de 50 ug/ml con DMSO al 1%. Para las soluciones activas, la solución madre del fármaco se añadió a la siguiente mezcla de incubación: tampón  $K_2HPO_4$  78 mM a pH 7,4, de  $MgCl_2$  13,3 mM, sistema de regeneración de NADPH (NRS) que contiene  $NADP^+$  1,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 U/ml, citrato de sodio 0,05 mM, sacarosa 12,5 mM, y HLM 1mg/mL para dar una concentración final de fármaco de 50 ug/ml con DMSO al 1%. Las reacciones enzimáticas se iniciaron con la adición de HLM.

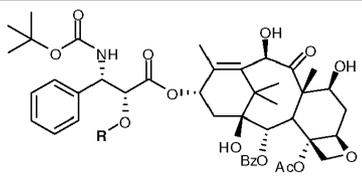
El control y las soluciones activas se incubaron en el termomezclador durante ~ 5 minutos antes de añadir HLM para iniciar la reacción. El volumen total de la muestra fue de entre 1 y 2,5 ml. Se recuperaron alícuotas de las soluciones de control y activas en diversos puntos de tiempo para el análisis por HPLC. Antes de recuperar, las muestras se agitaron brevemente agitando el vial para mejorar la homogeneidad de la solución.

Al recuperar la muestra, las alícuotas de reacción se diluyeron inmediatamente 1:2 con acetonitrilo (ACN) para precipitar las proteínas y parar la reacción enzimática. Las muestras se sometieron a vortex y se centrifugaron a 14.000 rpm durante 8 minutos. El sobrenadante se transfirió a viales de muestreo automático de 1 ml y se inyectó en la HPLC.

*Condiciones de HPLC*

La separación por HPLC se logró usando una columna Synergi Fusion-RP (Phenomenex, 150 x 4,6 mm, 80A, 4 micrómetros) y el siguiente gradiente de fase móvil: fase móvil A: agua; fase móvil B: acetonitrilo; comenzar con A/B (50:50) de 0 a 10 minutos; ir a A/B (10:90) de 10 a 30 minutos; mantener a A/B (10:90) de 30 a 40 minutos; regresar a A/B (50:50) a los 40 minutos; detener la carrera a los 50 minutos. La velocidad de flujo fue 1 mL/min. La detección fue a 228 nm. La temperatura del horno se mantuvo a 35 °C. El volumen de inyección de muestra fue de 20  $\mu$ l. El tiempo de retención de HPLC para diversos derivados de taxano hidrófobo se resume en la tabla 2.

Tabla 2: tiempos de retención de HPLC de derivados de taxano hidrófobos

				
ID	R	Tiempo de retención de HPLC (min)	Tiempo de retención relativo (en relación con docetaxel)	Log P
2	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	23,0	2,77	6,44
*3	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	29,3	3,53	8,64
*4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	21,2	2,55	6,37
*5	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	16,9	2,04	5,31
*1	-COPh	20,4	2,46	6,67
docetaxel	H	8,3	1	4,20

Los compuestos en la Tabla 2 marcados con "\*" son compuestos de referencia.

### Resultados

La producción de docetaxel por el metabolismo *in vitro* de los derivados de taxanos hidrófobos en el microsoma de hígado humano se determinó por el porcentaje relativo de área máxima de docetaxel detectado en los cromatogramas de HPLC.

5 El docetaxel producido frente al tiempo de incubación está representado para cada taxano hidrófobo en la Figura 1. La comparación de los gráficos indica que la producción de docetaxel dependía de la estructura de los derivados de taxanos hidrófobos. No se produjo docetaxel en el derivado de taxano hidrófobo con una sustitución de benzoilo en la cadena lateral de docetaxel (compuesto 1). Sin embargo, se produjo una cantidad significativa de docetaxel en los derivados de taxano hidrófobos con sustitución de alquilo en la cadena lateral de docetaxel. La longitud de la cadena lateral de alquilo no se puede correlacionar con el porcentaje de docetaxel producido, en cambio, la producción de docetaxel tras 2 horas de incubación en el microsoma de hígado humano fue más significativa (~16%) en el compuesto 2 con una cadena lateral C6 seguida por el compuesto 4 (C5) y el compuesto 3 (C9) con una conversión muy similar al ~11%. Mucho menos docetaxel fue producido por el compuesto 5 que tiene una cadena lateral más corta (C3). Fue sorprendente que el compuesto 2 se metabolizara y produjera la mayor cantidad de docetaxel. Esto no se podría haber predicho sobre la base de las sustituciones de la cadena lateral.

La dependencia de la producción de docetaxel de la estructura de los derivados de taxanos hidrófobos podría estar relacionada con la capacidad de la cadena lateral R para encajar dentro del sitio activo de la enzima responsable de la reacción de hidrólisis. Sin estar ligado a teoría alguna, entre estos cinco derivados de taxano de docetaxel hidrófobos, el compuesto 2 que contiene una sustitución de alquilo C6 puede encajar estereoquímicamente mejor en los bolsillos hidrófobos en el sitio activo de la enzima. La naturaleza rígida del grupo benzoilo puede evitar que acceda por completo al bolsillo hidrófobo, o la diferente reactividad de este éster aromático puede evitar que tenga lugar la reacción de hidrólisis enzimática.

#### **Ejemplo 11 de referencia: preparación de nanopartículas de 2'-benzoil-docetaxel y albúmina por homogeneización a alta presión.**

25 Se disolvieron 48,5 mg de 2'-benzoil-docetaxel (preparado en el ejemplo 1) en 0,56 ml de una mezcla de cloroformo-alcohol t-butílico (10,2:1). La solución se añadió a 10,0 ml de solución de albúmina de suero humano (5%, p/v). La mezcla se homogeneizó previamente durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador VirTis, modelo: Tempest IQ) para formar una emulsión bruta y a continuación se transfirió a un homogeneizador de alta presión (Avestin). La punta del conjunto rotor/estator del pre-homogeneizador y el recipiente de emulsión se lavaron con 3,0 ml de agua y los lavados se transfirieron al homogeneizador de alta presión (Avestin). La emulsión se realizó a 18.000-20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión para 3-12 pases. El sistema resultante se transfirió a un evaporador rotatorio y el cloroformo y el alcohol t-butílico se eliminaron rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg), durante 10 minutos. La dispersión resultante fue translúcida, y se descubrió que el diámetro típico de las nanopartículas resultantes era  $121,7 \pm 1,4$  nm (promedio Z, Zetasizer de Malvern). La dispersión se filtró directamente a través de un filtro de jeringa de 0,22  $\mu$ m (Costar,  $\mu$ star, 8110).

La dispersión se liofilizó adicionalmente durante 48 horas opcionalmente con o sin adición de ningún crioprotector o lioprotector. La torta resultante se podría reconstituirse fácilmente a la dispersión original mediante la adición de agua estéril o solución salina. El tamaño de partícula después de la reconstitución fue el mismo que antes de la liofilización.

#### **Ejemplo 12: preparación de nanopartículas de 2'-O-hexanoil-docetaxel y albúmina por homogeneización a alta presión**

45 Se disolvieron 64,9 mg de 2'-O-hexanoil-docetaxel en 0,56 ml de cloroformo-t-butanol (10,2:1, v/v). La solución se añadió a continuación a 15 ml de solución de HSA al 5% (p/v). La mezcla se homogeneizó previamente durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest IQ) para formar una emulsión bruta y a continuación se transfirió a un homogeneizador de alta presión (Avestin). La punta del conjunto rotor/estator del prehomogeneizador y el recipiente de emulsión se lavaron con 3,0 ml de solución de HSA al 5% (p/v) y los lavados se transfirieron al homogeneizador de alta presión (Avestin). La emulsión se realizó a 18.000-20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión para 3-12 pases. El sistema resultante se transfirió a un evaporador rotatorio y el cloroformo y el alcohol t-butílico se eliminaron rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg), durante 10 minutos. La suspensión resultante se hizo a 20 ml usando WFI y a continuación se caracterizó microscópicamente y se midió el tamaño. Microscópicamente, el tamaño de la suspensión era tan pequeño que era difícil observar las partículas. La suspensión se filtró a través de 0,8  $\mu$ m y el tamaño de la composición filtrada fue de 95 nm.

#### **Ejemplo 13.1: preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden 2'-O-hexanoil-docetaxel y albúmina**

55 Se filtraron ~100 ml de 0,8  $\mu$ m de la composición preparada en cuatro lotes separados por el método descrito en el Ejemplo 12 a través de una cubeta Steri de 0,45  $\mu$ m y 1000 ml. Toda la composición se filtró a través de uno de los filtros anteriores. La composición filtrada se transfirió a viales de suero de 20 ml con un volumen de llenado de 5 ml y se liofilizó siguiendo un protocolo que es esencialmente secado primario a 25 °C durante 840 minutos y secado secundario a 30 °C durante 480 minutos. Esto dio como resultado una buena torta de color blanco a blanquecino. La

torta liofilizada fue reconstituible en menos de 2 minutos con solución salina al 0,9% (p/v) en una solución translúcida azulada. El tamaño de las partículas fue de 107 nm. Esta composición reconstituida mantuvo su integridad durante 24 ha 4 °C. Después de 24 h de almacenamiento a 4 °C, el tamaño de las partículas fue de 108 nm y no hubo un cambio apreciable en la distribución del tamaño.

5 **Ejemplo 13.2: preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden 2'-O-hexanoil-docetaxel y albúmina**

Los aditivos en este estudio se seleccionaron de los excipientes inyectables, a saber, modificadores de tonicidad, NaCl y d-manitol. ~ Se filtraron 20 ml de 0,8 M de la composición preparada por el método descrito que en el Ejemplo 12 a través de filtro de jeringa de 0,45  $\mu$ m. Las composiciones filtradas de 0,45  $\mu$ m se dividieron en dos porciones separadas, cada una de 20 ml. A una porción se le añadió d-manitol a una concentración del 5% (p/v) y a la otra porción se le añadió NaCl para tener una concentración de 150 mM. Las composiciones que contienen d-manitol y cloruro de sodio se transfirieron a viales de suero de 20 ml con un volumen de llenado de 5 ml y se liofilizaron siguiendo un protocolo que es esencialmente secado primario a 25 °C durante 840 minutos y secado secundario a 30 °C durante 480 minutos. Esto dio como resultado una buena torta de color blanco a blanquecino. La torta liofilizada fue reconstituible en menos de 2 minutos con WFI a una solución translúcida azulada. Esta composición reconstituida mantuvo su integridad durante 24 ha 4 °C. No hubo un cambio apreciable en el tamaño y la distribución del tamaño antes y después de la liofilización y el almacenamiento.

15 **Ejemplo 13.3: Preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden 2'-O-hexanoil-docetaxel y albúmina**

20 Este ejemplo demuestra la preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden 2'-O-hexanoil-docetaxel y albúmina donde el tamaño de partícula de la composición es inferior a 100 nm y la capacidad de filtración y recuperación es alta. Se prepararon ocho lotes de las composiciones con los siguientes parámetros y sus características se unieron en forma tabulada (Tabla 3). La distribución del tamaño de partícula se muestra, por ejemplo, en la figura 8.

25 HSA conc. = 5% (p/v); cloroformo: alcohol t-butílico = 10,2:1;% de disolvente orgánico = 3,6; tamaño de lote = 22,5 ml; HSA: fármaco= 9-10

Tabla 3: Preparación por lotes de composiciones de 2'-O-hexanoil-docetaxel/albúmina

Nombre del lote	Cant. de fármaco, mg	Filtrado (0,45 $\mu$ m) $Z_{av}$ (nm)
1	127,6	70,8
2	122,9	67,4
3	121,3	67,6
4	121,4	68,0
5	123,7	66,9
6	121,5	73,7
7	122,6	74,4
8	121,7	71,8

30 Todas las composiciones filtradas de 0,45  $\mu$ m en la Tabla 3 se mezclaron entre sí. El volumen total de la composición mixta fue de ~150 ml y se pudo filtrar a través de una cubeta Steri de 250 ml (tamaño de poro de 0,22  $\mu$ m). Todas estas composiciones se pusieron en 34 viales de suero de 20 ml con un volumen de llenado de 4 ml. Las composiciones se liofilizaron y reconstituyeron sin un cambio apreciable en el tamaño de partícula.

**Ejemplo 14: estabilidad de nanopartículas**

35 La estabilidad de las composiciones liofilizadas de 2'-O-hexanoil-docetaxel/albúmina se evaluó tras el almacenamiento a 2-8 °C, TA y 40 °C para establecer la temperatura de almacenamiento/semivida e identificar posibles productos de degradación en condiciones aceleradas para establecer el manejo y protocolos de envío. La estabilidad de la

reconstitución a 2-8 °C y TA también se realiza para establecer la semivida en uso. La observación visual, el tiempo de reconstitución, el pH, RP-HPLC (para potencia y % de degradación), el tamaño de partícula por Malvern Nanosizer se midieron para determinar la integridad y la estabilidad de la formulación que contiene albúmina. Se descubrió que la formulación era estable durante 3 meses en términos de apariencia de torta, reconstituibilidad, tamaño y distribución de tamaño. Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 4.

5

Tabla 4: características de almacenamiento de las composiciones de 2'-O-hexanoil-docetaxel/albumina

Punto de tiempo	Temp.	Detalles de la torta	Recon. soln.	Recon. vol. (ml)	Recon. tiempo (min)	pH	Z <sub>av</sub> (nm)	Visual	Microscopio
0	RT	Blanquecino, buena torta	0,9 % (w/v) NaCl	2,0	3,1	6,60	68,7	Sin partículas visibles	Partículas demasiado pequeñas para observar.
1 mes	-20 °C	Como anteriormente	Como anteriormente	2,0	2,8	6,62	67,2	Sin partículas visibles	Partículas demasiado pequeñas para observar.
	2-8 °C	Como anteriormente	Como anteriormente	2,0	2,6	6,63	68,8	Sin partículas visibles	Partículas demasiado pequeñas para observar.
	25 °C	Como anteriormente	Como anteriormente	2,0	3,2	6,64	68,6	Sin partículas visibles	Partículas demasiado pequeñas para observar.
	40 °C	Como anteriormente	Como anteriormente	2,0	3,8	6,61	82,6	Sin partículas visibles	Partículas demasiado pequeñas para observar.

#### Ejemplo 15: Preparación de nanopartículas de 2'-benzoil-paclitaxel por homogeneización a alta presión

Se disolvieron 57,6 mg de 2'-benzoil-paclitaxel en 0,6 ml de una mezcla de cloroformo-alcohol etílico (9:1, v/v). La solución se añadió a 12,0 ml de solución de albúmina de suero humano (3%, p/v). La mezcla se homogeneizó previamente durante 5 minutos a 10000 rpm para formar una emulsión bruta y a continuación se transfirió a un homogeneizador de alta presión. La emulsión se realizó a 18.000-20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión para 3-10 pases. La emulsión homogeneizada se transfirió a un matraz de 500 ml de un evaporador rotatorio y el cloroformo y el alcohol etílico se eliminaron rápidamente a 40 °C, a presión reducida (40 mm de Hg) durante 20 minutos. La dispersión resultante fue una solución translúcida azulada. Se descubrió que el diámetro de las nanopartículas de 2'-benzoil-paclitaxel resultantes era  $86,7 \pm 3,1$  nm (promedio Z, Zetasizer de Malvern). La dispersión se filtró directamente a través de un filtro de jeringa de 0,22  $\mu$ m (Costar,  $\mu$ star, 8110) y el tamaño de las nanopartículas fue de  $61,1 \pm 0,2$  nm. La dispersión se liofilizó adicionalmente opcionalmente con o sin añadir ningún crioprotector o lioprotector. La torta resultante se podría reconstituir fácilmente a la dispersión original mediante la adición de agua estéril o solución salina. El tamaño de partícula después de la reconstitución fue el mismo que antes de la liofilización.

20

#### Ejemplo 16: dosis máxima tolerada (DMT) de formulaciones farmacéuticas que comprenden 2'-O-hexanoil-docetaxel y albúmina

Los ratones se administraron por vía intravenosa con solución salina (control) o Nab- 2 (nanopartículas de 2'-hexanoil-docetaxel preparadas en el ejemplo 12) a 15, 30, 60, 90, 120 y 150 mg/kg (q4dx3) los días 1, 5 y 9. La mortalidad versus la dosis se ajustó utilizando una ecuación sigmoidea y se muestra en la Figura 7. La formulación de Nab-2 fue bien tolerada con LD<sub>10</sub> =61 mg/kg y LD<sub>50</sub> =113 mg/kg en q4dx3 horario.

25

**Ejemplo 17: actividad anticancerígena de Nab-2 (nanopartículas de 2'-hexanoil-docetaxel preparadas en el ejemplo 12) contra xenoinjerto de cáncer de mama**

Se implantaron ratones desnudos hembras con 10 millones de células MDA-MB-231 sc cerca del flanco derecho.

5 Once días después, los ratones portadores de tumor (tamaño medio del tumor = 126 mm<sup>3</sup>) en grupos de diez fueron tratados con solución salina o dosis variables (60, 90 y 120 mg/kg) de Nab-2 (preparado en el ejemplo 12) o 15 mg/kg de Taxotere® administrado iv en un programa q4dx3. Las mediciones tumorales y los pesos de los animales se registraron dos veces por semana.

10 En el modelo de cáncer de mama MDA-MB-231, los tumores en los animales de control tratados crecieron bien hasta el tamaño de evaluación en nueve de diez ratones con una mediana de tiempo para alcanzar una duplicación del tumor de 12,2 días (figura 2A; los valores son la media ± SEM). Se observó una pérdida de peso medio máxima de 1,3% (figuras 2B los valores son la media ± SEM). El tratamiento con Nab-2 retrasó eficazmente el crecimiento del tumor mamario humano MDA-MB-231 con valores de T-C de 83,1, 80,7 y >84,8 días a dosis de 120, 90, y 60 mg/kg/inyección, respectivamente, con >96% de inhibición del crecimiento tumoral comparado con el vehículo de control ( $P < 0,0001$  frente a control salino, estadística ANOVA). No se toleró Nab-2 con la dosis más alta probada, 120 mg/kg/inyección y causó una mortalidad del 50 % a pesar de la marcada inhibición del crecimiento tumoral. El tratamiento con Nab-2 a dosis de 90 y 60 mg/kg/inyección fue bien tolerado con pérdidas de peso medio máximas de 5 % y 3 %, respectivamente. En el modelo MDA-MB-231, Taxotere® a una dosis de 15 mg/kg/inyección fue tolerado con una pérdida de peso medio máxima de 3,3%. Taxotere® retrasó el crecimiento del tumor mamario MDA-MB-231 con un valor T-C de 49,5 días y retrasó el crecimiento tumoral en el 88% ( $P < 0,0001$  frente a control salino). No hubo diferencias significativas en la inhibición del crecimiento tumoral entre los animales tratados con Taxotere® y Nab-2, sin embargo, al nivel de dosis equitóxica se logró una eficacia antitumoral superior con una regresión tumoral del 30-40 % con Nab-2 (véase la tabla 5).

Tabla 5: actividad antitumoral de Nab-2 en comparación con Taxotere® en el modelo de xenoinjerto de cáncer de mama humano sc en ratones nude

Modelo	n	Agente	Dosis (mg/kg los días 0, 4, 8)	TGI (%) <sup>a</sup>	BWLmáx (%) o muertes) <sup>b</sup>	Regresiones tumorales	
						Parciales <sup>c</sup>	enteras <sup>d</sup>
MDA-MB-231 (mama)	10	Salina	0	-	-	0/10	0/10
Estudio n.º ABS-15	10	Nab-2 <sup>e</sup>	120	96	5/10	3/10	0/10
	10	Nab-2	90	96	-5,00	2/10	1/10
	10	Nab-2	60	97	-3,30	4/10	2/10
	10	Taxotere®	15	88	-3,30	4/10	0/10

<sup>a</sup>TGI, inhibición del crecimiento tumoral; <sup>b</sup>BWLmáx, porcentaje de pérdida máxima de peso corporal; <sup>c</sup>el tumor se vuelve < 50% de su tamaño después del tratamiento o se vuelve no palpable, pero posteriormente reaparece; <sup>d</sup>el tumor se vuelve no palpable; <sup>e</sup>Nab, unido a albúmina en nanopartículas.

25 **Ejemplo 18: actividad anticancerígena de Nab-2 (nanopartículas de 2'-hexanoil-docetaxel preparadas en el ejemplo 12) contra xenoinjerto de cáncer de pulmón.**

30 Para determinar la eficacia de Nab-2 contra el cáncer de pulmón, se implantaron ratones nude machos con un millón de células H358 sc cerca del flanco derecho. Once días después, los ratones portadores de tumor (tamaño medio del tumor = 422 mm<sup>3</sup>) en grupos de siete o nueve fueron tratados con solución salina o 60 mg/kg de Nab-2 o 10 mg/kg de Taxotere® administrados iv en un programa q4dx3. Las mediciones tumorales y los pesos de los animales se registraron dos veces por semana.

35 En el modelo de cáncer de pulmón no microcítico humano H358, Nab-2 a 60 mg/kg fue bien tolerado con una pérdida de peso medio máxima de 9,1% y disminuyó el crecimiento tumoral en un 53% ( $P < 0,001$  frente a control salino; figura 3 (los valores son la media ± SEM) y la tabla 6). Nab-2 a 90 mg/kg resultó en 100% de mortalidad, Taxotere® a 10 mg/kg aunque disminuyó el crecimiento tumoral en 93% ( $P < 0,001$  frente a control salino), que causa el 57% de

mortalidad. A diferencia de Taxotere®, Nab-2 a un nivel de dosis de 60 mg/kg causó regresión tumoral parcial en seis de nueve animales con toxicidad mínima.

Tabla 6: actividad antitumoral de Nab-2 en comparación con Taxotere® en el modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano sc en ratones nude

Modelo	n	Agente	Dosis (mg/kg los días 0, 4, 8)	TGI (%) <sup>a</sup>	BWLmáx (%) o muertes <sup>b</sup>	Regresiones tumorales	
						Parciales <sup>c</sup>	enteras <sup>d</sup>
H358 (NSCLC) <sup>f</sup>	7	Salino	0	-	-	0/7	0/7
Estudio n.º CA-AB-24	7	Nab-2	90	N/A	7/7	--	--
	9	Nab-2	60	53	-9,10	6/9	0/9
	7	Taxotere®	10	93	4/7	1/7	1/7

<sup>a</sup>TGI, inhibición del crecimiento tumoral; <sup>b</sup>BWLmáx, porcentaje de pérdida máxima de peso corporal; <sup>c</sup> el tumor se vuelve < 50 % de su tamaño después del tratamiento o se vuelve no palpable, pero posteriormente reaparece; <sup>d</sup> el tumor se vuelve no palpable; <sup>e</sup>Nab, unido a albúmina en nanopartículas; <sup>f</sup>NSCLC, cáncer de pulmón no microcítico.

5

**Ejemplo 19: actividad anticancerígena de Nab-2 (nanopartículas de 2'-hexanoil-docetaxel preparadas en el ejemplo 12) contra xenoinjerto de cáncer colorrectal.**

Se realizaron dos estudios separados para determinar la eficacia de Nab-2 contra el cáncer colorrectal.

10 En el estudio número CA-AB-6, se implantaron ratones desnudos machos con 1 millón de HT29 sc en los flancos derecho e izquierdo. Quince días después, los ratones portadores de tumor (tamaño medio del tumor = 143 mm<sup>3</sup>) en grupos de tres fueron tratados con solución salina o 90 mg/kg de Nab-2 o 22 mg/kg de Nab-docetaxel administrado iv en un programa q4dx3. Las mediciones tumorales y los pesos de los animales se registraron tres veces por semana.

15 En el estudio número ABS-18, se implantaron ratones desnudos machos con 1 millón de células HT29 sc cerca del flanco derecho. Once días después, los ratones portadores de tumor (tamaño medio del tumor = 186 mm<sup>3</sup>) en grupos de diez fueron tratados con solución salina o 60 y 90 mg/kg de Nab-2 o 15 mg/kg de Taxotere® administrado iv en un programa q4dx3. Las mediciones tumorales y los pesos de los animales se registraron dos veces por semana.

20 En los xenoinjertos de tumor de colon HT29 (estudio número ABS-18 y CA-AB-6), Nab-2 indujo una marcada inhibición del crecimiento tumoral (95-99%) y un retraso en el crecimiento tumoral a niveles de dosis de 60 y 90 mg/kg (P < 0,0001 frente a control salino; figuras 4-6 (los valores son la media ± SEM) y la tabla 7). La regresión parcial del tumor se produjo en nueve de diez ratones portadores de tumor tratados con 90 o 60 mg/kg de Nab-2 con una pérdida de peso medio máxima del 11,6% (ABS-18). A un nivel de dosis de 90 mg/kg, un animal murió y otro fue sacrificado. Bajo condiciones experimentales idénticas, Taxotere® a 15 mg/kg causó un 94% de TGI y una disminución del 19% en el peso corporal.

25 Tabla 5. Actividad antitumoral de Nab-2 en comparación con Nab-docetaxel y Taxotere® en los modelos de xenoinjerto de cáncer de colon humano sc en ratones nude

Modelo	n	Agente	Dosis (mg/kg los días 0, 4, 8)	TGI (%) <sup>a</sup>	BWLmáx (%) o muertes <sup>b</sup>	Regresiones tumorales	
						Parciales <sup>c</sup>	enteras <sup>d</sup>
HT29 (colon) Estudio n.º CA- AB-6	12	Salino	0	-	-	0/12	0/12
	3	Nab-2	90	95,1	-19,00	1/3	0/3
	3	Nab-2	30	-53,5	-7,20	0/3	0/3

Modelo	n	Agente	Dosis (mg/kg los días 0, 4, 8)	TGI (%) <sup>a</sup>	BWLmáx (% o muertes) <sup>b</sup>	Regresiones tumorales	
						Parciales <sup>c</sup>	enteras <sup>d</sup>
	3	Nab-2	15	-5,1	-9,60	0/3	0/3
	3	Nab-docetaxel	22	91,2	-27,10	0/3	0/3
	3	Taxotere®	15	86,1	-27,30	0/3	0/3
HT29 (colon) Estudio n.º ABS-18	10	Salino	0	-	-	0/10	0/10
	10	Nab-2	90	99	3/10	9/10	1/10
	10	Nab-2	60	98	-11,60	9/10	0/10
	10	Taxotere®	15	94,3	-19,10	3/10	0/10

<sup>a</sup>TGI, inhibición del crecimiento tumoral; <sup>b</sup>BWLmáx, porcentaje de pérdida máxima de peso corporal; <sup>c</sup>el tumor se vuelve < 50% de su tamaño después del tratamiento o se vuelve no palpable, pero posteriormente reaparece; <sup>d</sup>el tumor se vuelve no palpable; <sup>e</sup>Nab, unido a albúmina en nanopartículas.

Los estudios comparativos de eficacia con Nab-2, Nab-docetaxel y Taxotere® en el modelo de tumor de colon HT29 (estudio número CA-AB-6) revelaron toxicidad limitante de la dosis de Nab-docetaxel y Taxotere® con una pérdida de peso medio del 27% a pesar de 86 a 91% de TGI ( $P < 0,01$  frente a control salino). En contraste, Nab-2 a niveles de dosis 90 mg/kg causan regresión tumoral entera con una pérdida de peso corporal máxima del 19% ( $P < 0,0001$  frente a control salino). Por lo tanto, a diferencia de Nab-2, tanto Taxotere® como Nab-docetaxel en sus DMT no causaron una regresión tumoral parcial ni entera en el modelo de tumor de colon HT-29, pero condujeron a una marcada pérdida de peso.

#### Ejemplo 20: farmacocinética y seguridad de Nab-2 en monos

##### 10 **Materiales y métodos**

El día de la administración de la dosis inicial se designó día de estudio 1, con los días posteriores numerados consecutivamente. Los días de estudio previos a la administración de la dosis inicial se numeraron consecutivamente con el día final de aclimatación mencionado como día -1.

15 Tres monos cynomolgus machos no tratados previamente, confirmados que no tenían exposición previa a la albúmina, fueron asignados a grupos de dosis como se especifica en la Tabla 6 que se muestra a continuación. Los animales pesaron 5,4-6,7 kg y tenían de 4 a 7 años de edad al inicio del estudio.

Tabla 6. Diseño del estudio farmacocinético

Grupo	Material	Vía	Nivel de dosis	Días de dosificación	Número de animales macho
3	Nab-2	IV	5 mg/kg	1, 8, 15	1
4	Nab-2	IV	10 mg/kg		1
5	Nab-2	IV	20 mg/kg	1	1
			10 mg/kg	8, 15	

5 Todos los animales fueron dosificados una vez a la semana, en los días 1, 8 y 15. A los animales en los grupos 3 y 4 se les administró Nab-2 (lote:ABI139-2-83) a 5 y 10 mg/kg, respectivamente y al animal del grupo 5 se administró Nab-2 a 20, 10 y 10 mg/kg (en los días 1, 8 y 15, respectivamente) a través de una infusión intravenosa de 30 minutos. Las observaciones clínicas se realizaron dos veces al día y los pesos corporales se registraron semanalmente durante todo el estudio. Se recogieron muestras de sangre en serie para el análisis farmacocinético en 8 puntos de tiempo para los animales del grupo 1 y en 9 puntos de tiempo para los grupos 3, 4 y 5, los días 1 y 15.

#### Resultados y conclusiones

10 No se encontraron efectos relacionados con el tratamiento en los pesos corporales ni en las observaciones clínicas de los animales del grupo 3 y 4. En general, el artículo de prueba de Nab-2 fue bien tolerado después de la administración de dosis repetidas tanto por vía oral como intravenosa. El artículo de ensayo de Nab-2 fue bien tolerado después de la administración intravenosa a 5 y 10 mg/kg.

15 En contraste, una administración de dosis única IV de Nab-2 a 20 mg/kg (grupo 5) resultó en signos clínicos adversos y una disminución en el peso corporal. Por estas razones, el nivel de dosis para este animal se redujo a 10 mg/kg para la dosificación en los días 8 y 15. Las observaciones clínicas adversas en el animal del grupo 5 incluyeron emesis, heces con sangre, mucosas, blandas y líquidas e inapetencia. El día 7, el animal del grupo 5 se observó acostado y mostró una postura encorvada el día 17. La inapetencia y una disminución de la condición general, se correlacionó con una pérdida de aproximadamente el 7% de su peso corporal para el día 7 (en comparación con las mediciones de peso previo a la dosis) y aproximadamente el 15% de su peso corporal previo a la dosis para el día 15.

20 Los análisis de analitos y PK se muestran a continuación en las tablas 7 y 8, respectivamente. Nab-2 presentó descomposición en sangre con un tiempo de vida media terminal de 3,0-3,7 hr y Tmax en tiempos de colección tempranos de 0,083 hr. Nab-2 y su metabolito (docetaxel) presentaron un aumento proporcional de la dosis en la C<sub>máx</sub> y el AUC. El compuesto 2 presentó un gran volumen de distribución con Vz de 7-11 l/kg. La relación de conversión del metabolito (relación de docetaxel AUC inf/Compuesto2AUC inf) fue 4,8-5,9%.

25 Estos datos muestran claramente que Nab-2 se puede administrar de forma segura a 10 mg/kg o 120 mg/m<sup>2</sup> con dosis proporcionales de PK. Se demostró que el compuesto 2 produce docetaxel con una tasa de conversión del 4,8-5,9%.

Tabla 7. Datos de análisis de la administración IV de Nab-2

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)	Dosis (mg/kg)-Analito
0	0	5-compuesto 2
0,083	1074,29	5-compuesto 2
0,25	939,925	5-compuesto 2
0,5	774,415	5-compuesto 2
1	534,319	5-compuesto 2
2	421,84	5-compuesto 2
8	136,199	5-compuesto 2
0	0	5-docetaxel
0,083	36,706	5-docetaxel
0,25	40,729	5-docetaxel
0,5	35,458	5-docetaxel
1	32,11	5-docetaxel
2	34,063	5-docetaxel

ES 2 812 529 T3

<b>Tiempo (h)</b>	<b>Concentración (ng/ml)</b>	<b>Dosis (mg/kg)-Analito</b>
8	1,154	5-docetaxel
0	0	10-compuesto 2
0,083	1547,177	10-compuesto 2
0,25	1300,995	10-compuesto 2
0,5	935,651	10-compuesto 2
1	733,656	10-compuesto 2
2	657,257	10-compuesto 2
8	202,185	10-compuesto 2
0	0	10-docetaxel
0,083	99,44	10-docetaxel
0,25	70,117	10-docetaxel
0,5	63,362	10-docetaxel
1	47,475	10-docetaxel
2	44,227	10-docetaxel
8	0	10-docetaxel
0	0	20-compuesto 2
0,083	2387,681	20-compuesto 2
0,25	2617,855	20-compuesto 2
0,5	1819,776	20-compuesto 2
1	1365,583	20-compuesto 2
2	958,369	20-compuesto 2
8	264,147	20-compuesto 2
0	0	20-docetaxel
0,083	381,848	20-docetaxel
0,25	231,964	20-docetaxel
0,5	157,466	20-docetaxel

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml)	Dosis (mg/kg)-Analito
1	90,505	20-docetaxel
2	69,21	20-docetaxel
8	0	20-docetaxel

Tabla 8. Análisis farmacocinético de la administración IV de Nab-2

Dosis (mg/kg)/Analito	HL_Lambda_z (h)	T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	C <sub>máx</sub> /D (kg*ng/ml/mg)	AUCINF (h*ng/ml)
10-compuesto 2	3,7	0,0830	1547	155	5346
10-docetaxel	3,2	0,0830	99	10	314
20-compuesto 2	3,0	0,2500	2618	131	7857
20-docetaxel	1,4	0,0830	382	19	394
5-compuesto 2	3,6	0,0830	1074	215	3613
5-docetaxel	1,4	0,2500	41	8	175

Dosis (mg/kg) Analito	AUCINF/D (h*kg*ng/mL/mg)	V <sub>z</sub> (ml/kg)	CL (ml/h/kg)	V <sub>ss</sub> (ml/kg)	Relación: docetaxel/compuesto 2
10-compuesto 2	535	9927	1871	8120	5,9%
10-docetaxel	31				
20-compuesto 2	393	11176	2545	8740	5,0%
20-docetaxel	20				
5-compuesto 2	723	7176	1384	5837	4,8%
5-docetaxel	35				

**Ejemplo 21: perfil de disolución de Nab-2 y composición de referencia Nab-docetaxel**

- 5 Se llevaron a cabo experimentos de disolución para Nab-2 y Nab-docetaxel (véase tabla 9/figura 9 y la tabla 10/figura 10 para Nab-2 y Nab-docetaxel, respectivamente). Las partículas de Nab-2 permanecieron intactas a las concentraciones más bajas ensayadas (5 ug/ml). En contraste, Nab-docetaxel se descompone rápidamente en el complejo de albúmina-fármaco sin nanopartículas detectables a 100 ug/ml (una diferencia de 20 veces en la estabilidad). En consecuencia, la EC50 (el punto medio del perfil de disolución) fue de 103 ug/ml para na-2 y 230 ug/ml para Nab-docetaxel (figura 11) - una diferencia de 2X. La EC90 - disolución al 90%- fue 16 ug/ml para Nab-2 y 121 ug/ml para Nab-docetaxel- a diferencia de 7,6 X. Las curvas de disolución normalizadas para Nab-2 y Nab-docetaxel se muestran en la figura 11.
- 10

Tabla 9: Datos de disolución para Nab-2

Conc. de fármaco (µg/ml)	Tamaño de partícula (nm)	Desviación estándar (± nm)	
0	23,9	3,5	0,2 µm de solución de HSA al 5% (p/v) filtrada.
0	23,9	3,2	
5	24,4	4,3	
10	27,6	5,1	
25	28	3,7	
50	35,9	4,5	
75	41,5	3,5	0,1 µm de solución de HSA al 5% (p/v) filtrada.
100	45,6	3,6	
150	52,1	4,7	
200	56,3	3,4	
300	61,3	3,5	
400	64,3	2,8	

Tabla 10: Datos de disolución para Nab-docetaxel

Conc. de fármaco (µg/ml)	Tamaño de partícula (nm)	Desviación estándar (± nm)
0	8,1	1,5
10	7,6	1,7
25	8,2	1,6
50	8,1	1,5
75	8,7	2,3
100	10,1	3,9
150	35,7	13,2
200	77,8	12,7
300	135,4	12
500	183,3	7,2

**Ejemplo 22 de referencia: perfil de disolución de Nab-paclitaxel**

Nab-paclitaxel (Abraxane; 100 mg) se reconstituyó con 20 ml de irrigación con cloruro de sodio al 0,9% para obtener una suspensión de paclitaxel (5 mg/ml) como se prescribe en el prospecto. El tamaño de nanopartículas de Abraxane se midió por dispersión de luz láser cuasi-elástica (DLS) con Zetasizer de Malvern 3000. El potencial zeta se midió con Zetasizer de Malvern 3000. Las nanopartículas de Abraxane se caracterizaron por microscopía electrónica de transmisión (TEM) y crio-TEM. Paclitaxel y Nab-paclitaxel se analizaron por difracción de rayos X en polvo. El tamaño medio de nanopartículas de 130 nm se determinó por TEM y DLS. Los estudios de DRX determinaron que el paclitaxel en las nanopartículas está en un estado no cristalino, amorfo y fácilmente biodisponible. Tras la dilución, las nanopartículas de Nab-paclitaxel se disociaron rápidamente en complejos solubles de albúmina-paclitaxel con un tamaño similar a la albúmina nativa. Los resultados se muestran en las figuras 12-14.

Para el estudio de disolución *in vitro*, la suspensión de Nab-paclitaxel (5 mg/ml en solución de cloruro de sodio al 0,9%) se diluyó a diferentes concentraciones en plasma simulado (HSA al 5%), plasma de cerdo y sangre entera de cerdo. La sangre de cerdo se procesó en plasma por centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos. El tamaño de partícula se midió por DLS con Zetasizer de Malvern 3000. Para la disolución en sangre entera de cerdo, se centrifugó sangre entera de cerdo anticoagulada con citrato fresco que contenía Nab-paclitaxel a 3000 rpm durante 15 minutos, lo que permite la eliminación completa de los componentes celulares de la sangre sin causar sedimentación de nanopartículas de Abraxane. El tamaño de partícula se determinó a través de diversas concentraciones de Abraxane por DLS. El estudio de disolución *in vitro* determinó las concentraciones umbral por debajo de las cuales las nanopartículas de Nab-paclitaxel se disolverían rápidamente para ser: 50-60 µg/ml en plasma simulado, 100 µg/ml en plasma de cerdo y 150 µg/ml en sangre entera de cerdo. Los resultados se muestran en las figuras 15 a 17.

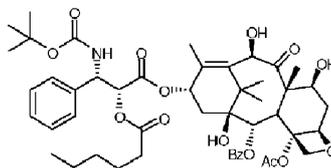
Para el estudio de disolución *in vivo*, las minicerdos de Yucatán recibieron Nab-paclitaxel mediante infusión en la vena del oído a una dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima tolerada, DMT) o 900 mg/m<sup>2</sup>, administrados durante 30 minutos. Se obtuvieron muestras de sangre anticoaguladas con citrato duplicado antes de la infusión y en los puntos de tiempo indicados de las venas cavas (300 mg/m<sup>2</sup>) o la vena yugular contralateral (900 mg/m<sup>2</sup>). Las muestras de sangre se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos para obtener plasma y se analizó el tamaño de partícula por DLS con Zetasizer de Malvern 3000 y la concentración de paclitaxel en sangre por HPLC. *In vivo*, las concentraciones máximas de paclitaxel en circulación después de la infusión de Nab-paclitaxel a 300 mg/m<sup>2</sup> (DMT) o 900 mg/m<sup>2</sup> fueron 10,5 y 31,4 µg/ml, respectivamente, muy por debajo del umbral de disolución. Como resultado, no se detectaron nanopartículas de muestras de sangre de cerdos que recibieron la administración de Nab-paclitaxel en cualquier momento. Los resultados se muestran en la figura 18.

**Ejemplo 23: distribución tisular de 2'-hexanoil-docetaxel**

Se inyectaron ratones portadores de tumor (HT29) a través de la vena de la cola con 90 mg/kg de Nab-2 (Nab 2'-hexanoil-docetaxel). Los animales se sacrificaron a las 24 horas y se analizaron diversos tejidos para determinar la presencia de 2'-hexanoil-docetaxel, docetaxel y otros metabolitos usando LC/MS/MS. La concentración mayoritaria del metabolito principal docetaxel se descubrió en el tumor en relación con otros órganos. Los resultados se muestran en la figura 19.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende nanopartículas, en donde las nanopartículas comprenden un derivado de taxano hidrófobo recubierto con albúmina, en donde al menos aproximadamente 5% de la albúmina en la porción de nanopartículas de la composición está reticulada, y en donde el derivado de taxano hidrófobo tiene la fórmula:



- 5
- o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero o solvato del mismo.
2. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1, en donde la albúmina es albúmina de suero humano.
3. La composición según la reivindicación 1 o 2, en donde la composición comprende albúmina tanto en forma de nanopartículas como en forma de no nanopartículas, y en donde menos del 25% de la albúmina está en forma de nanopartículas.
- 10
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición es inferior a aproximadamente 200 nm, o es inferior a aproximadamente 100 nm.
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, más del 80%. o más del 90% de las nanopartículas en la composición es inferior a aproximadamente 100 nm.
- 15
6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de más de aproximadamente 20 nm a 10µg/ml en un estudio de disolución en HSA al 5% a 37 °C por HPLC.
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de más de aproximadamente 30 ni a 50µg/ml en un estudio de disolución en HSA al 5% a 37 °C por HPLC.
- 20
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde las nanopartículas presentan uno o más de los siguientes perfiles de disolución cuando se miden en HSA al 5% a 37 °C por HPLC
- a) más de aproximadamente 50 nm a 200 µg/ml;
  - b) más de aproximadamente 40 nm a 100 µg/ml; y
  - c) más de aproximadamente 20 nm a 10 µg/ml;
- 25
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde las nanopartículas presentan uno o más de los siguientes perfiles de disolución cuando se miden en HSA al 5% a 37 °C por HPLC
- a) más de aproximadamente 60 nm a 400 µg/ml;
  - b) más de aproximadamente 50 nm a 200 µg/ml;
  - c) más de aproximadamente 40 nm a 100 µg/ml;
  - d) más de aproximadamente 20 nm a 10 µg/ml;
- 30
- e) más de aproximadamente 20 nm a 5 µg/ml;
10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la EC50 del perfil de disolución de la composición cuando se mide en HSA al 5% a 37 °C es menor que una cualquiera de aproximadamente 25% de la EC50 para el taxano no modificado en la misma formulación de nanopartículas.
- 35
11. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición de nanopartículas cuando se administra a un primate presenta una C<sub>máx</sub> en la sangre de aproximadamente 0,05 horas a aproximadamente 0,3 horas después de la administración.
12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición de nanopartículas cuando se administra en un primate presenta descomposición en sangre con una vida media terminal de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas.

13. Una composición como se define cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en un método para tratar una enfermedad proliferativa en un individuo, comprendiendo dicho método administrar al individuo una cantidad eficaz de la composición.
- 5 14. La composición para uso según la reivindicación 13, en donde la enfermedad proliferativa es cáncer, opcionalmente en donde el cáncer es un tumor sólido; o en donde el cáncer se selecciona de entre mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon, cáncer de ovario y cáncer de mama.
15. La composición para uso según la reivindicación 13 o 14, en donde dicho método comprende la administración de la composición por vía parenteral o intravenosa.

**FIGURA 1**

Producción de docetaxel a partir de taxanos en microsomas de hígado humano

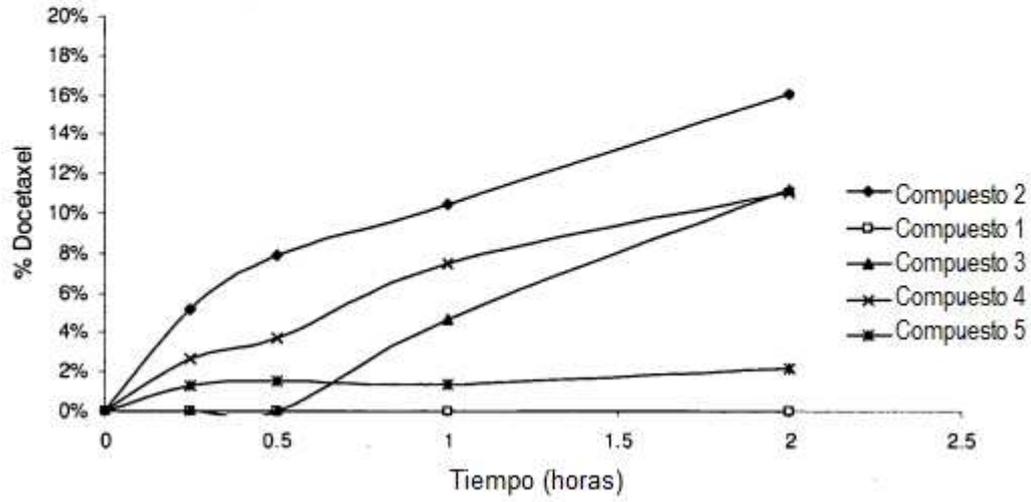


FIGURA 2

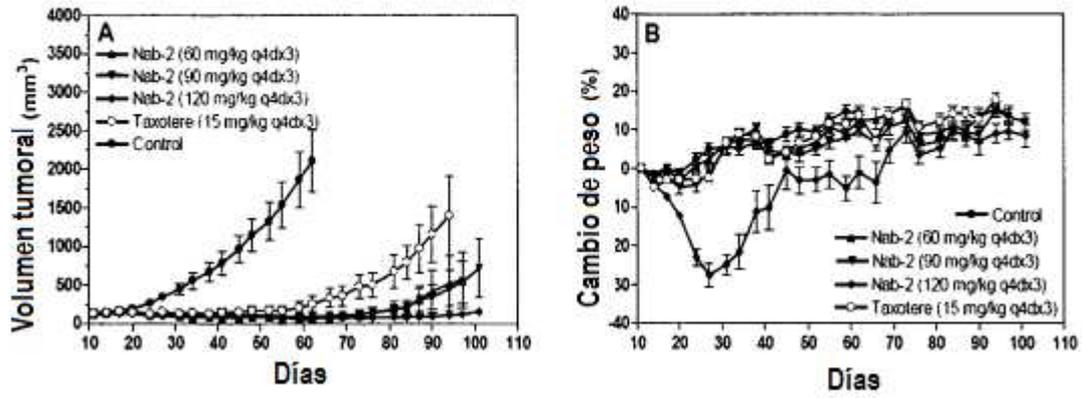


FIGURA 3

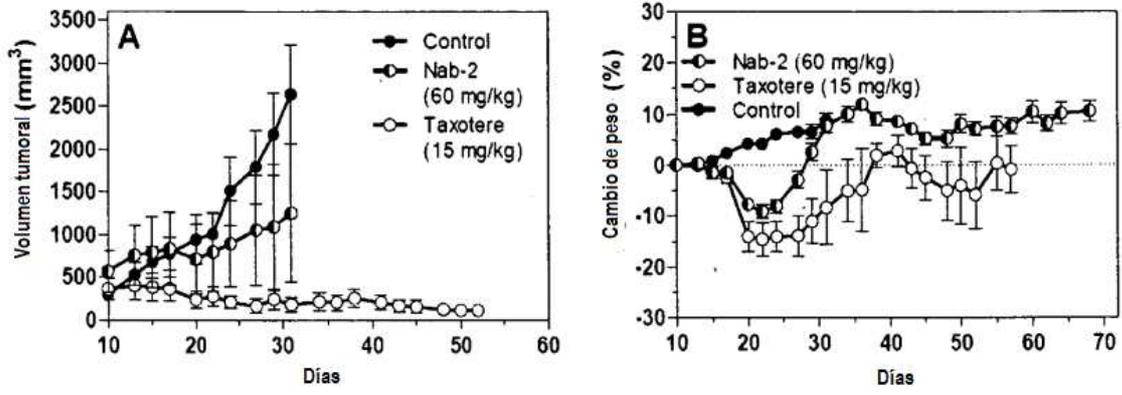


FIGURA 4

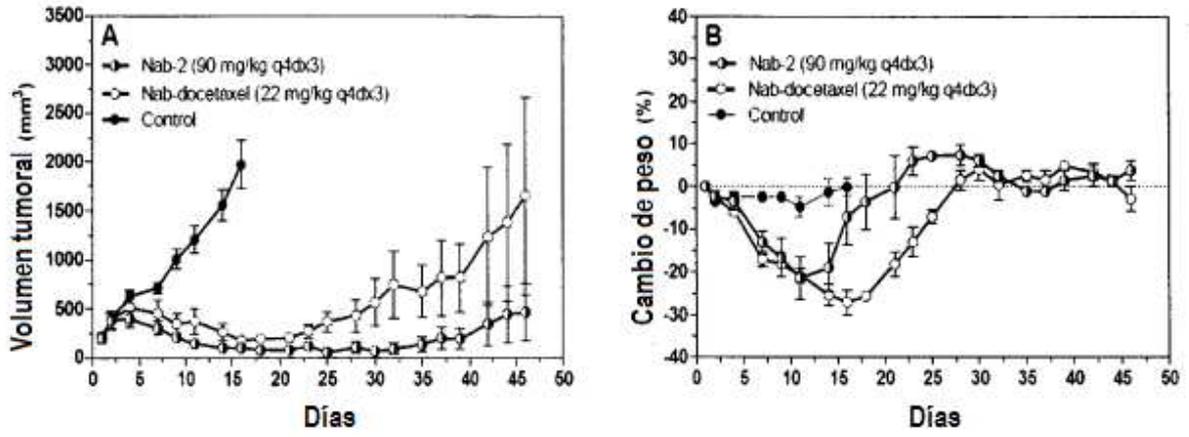


FIGURA 5

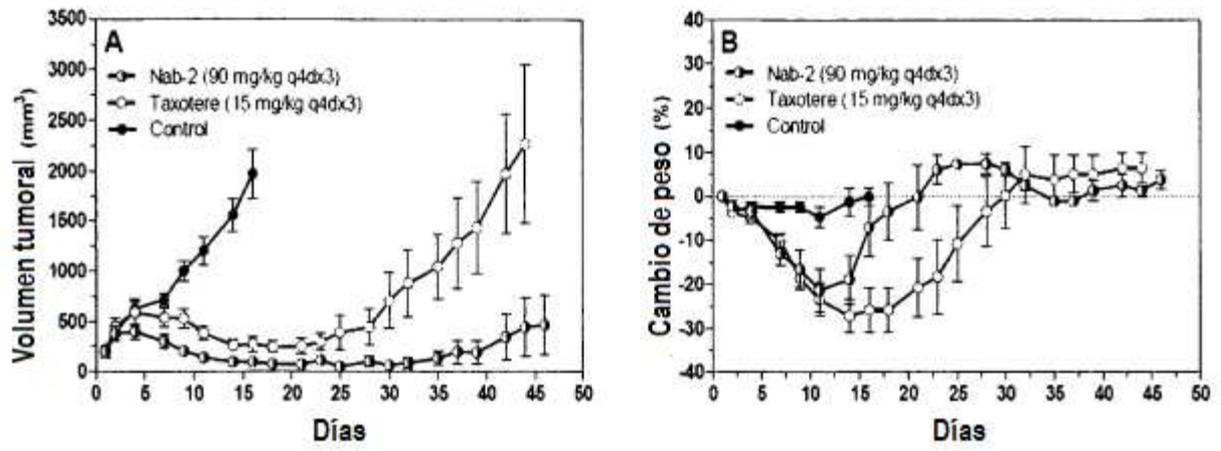


FIGURA 6

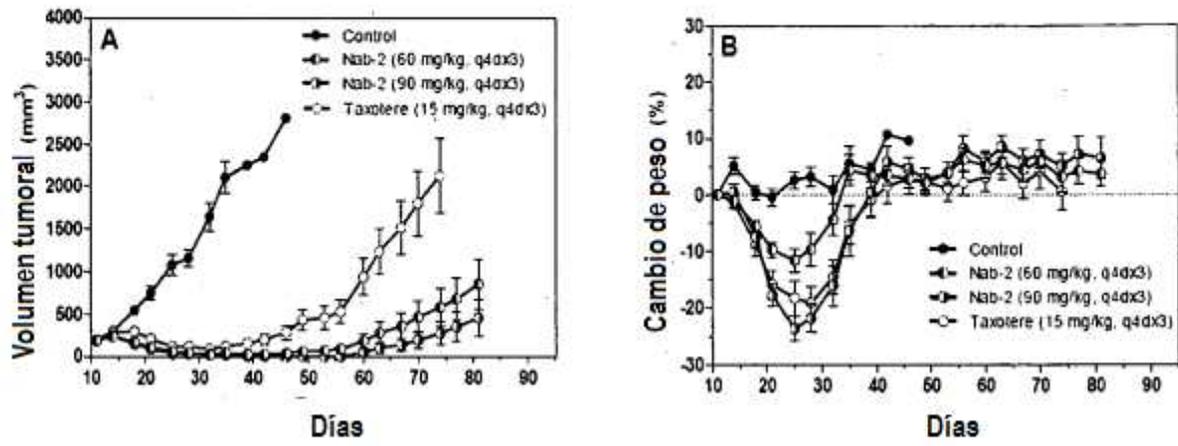
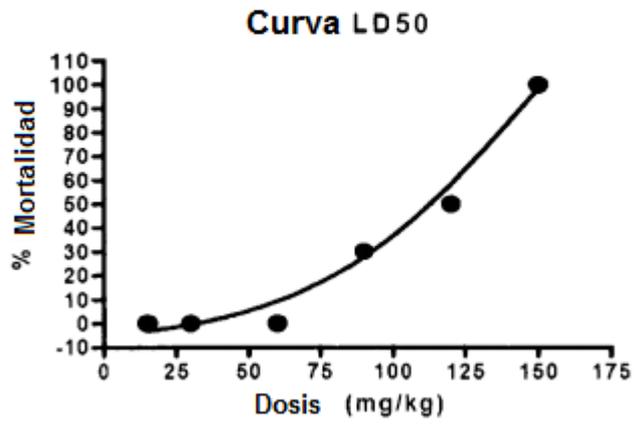
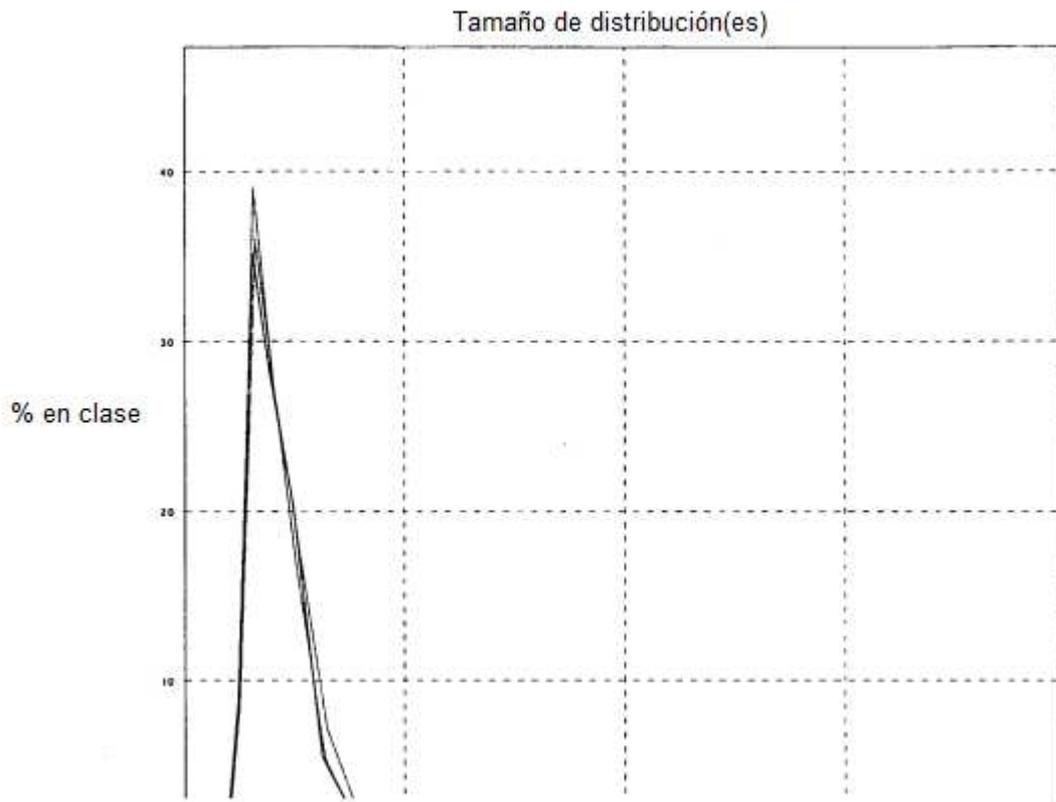


FIGURA 7



**FIGURA 8**



**FIGURA 9**

Tamaño de partícula de Nab-2 en disolución en HSA al 5% a 37 °C

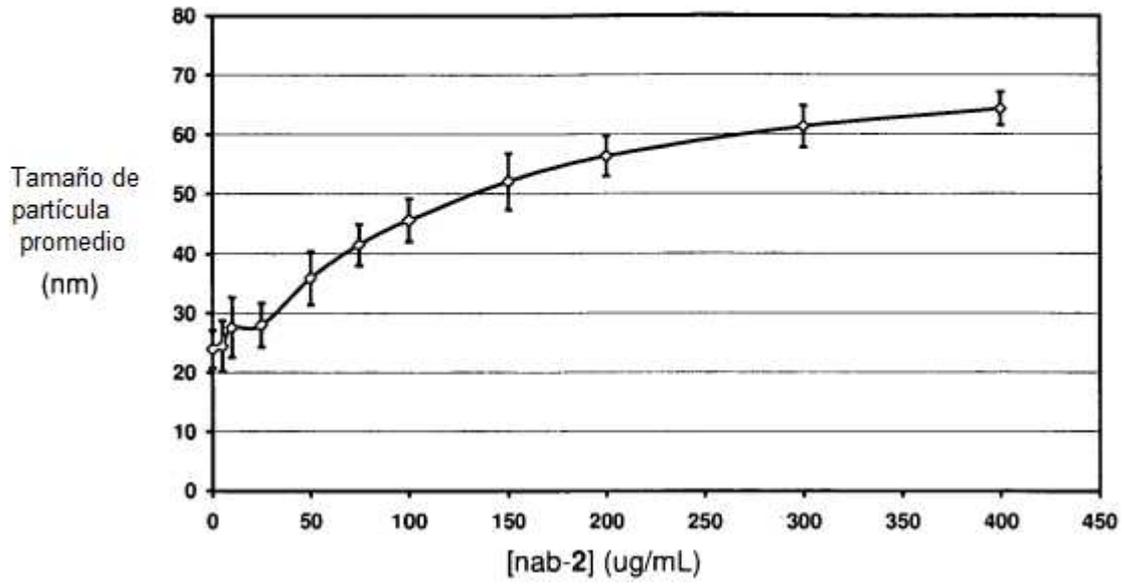
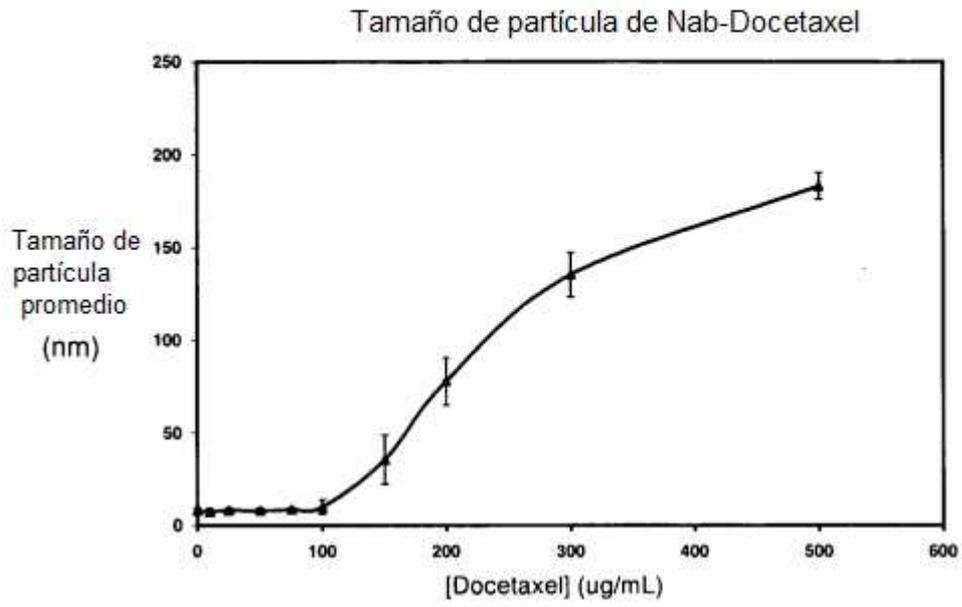
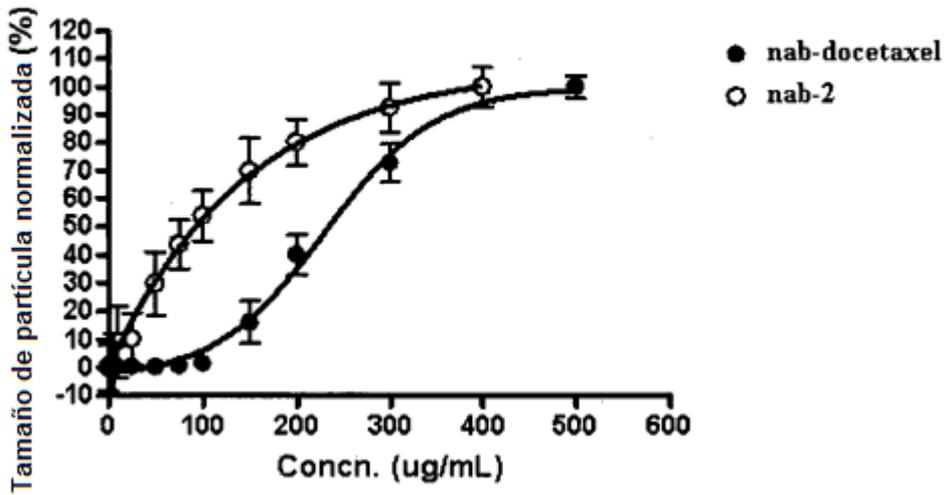


FIGURA 10



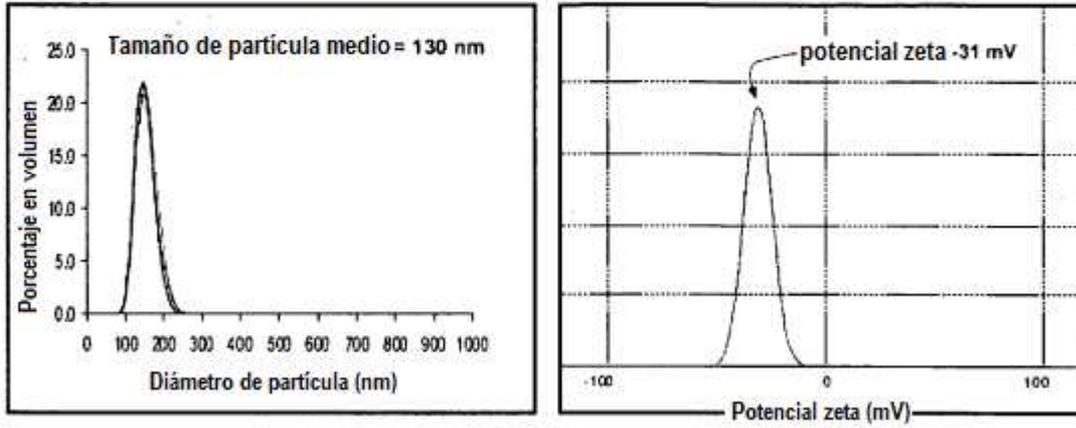
**FIGURA 11**

Curvas de disolución normalizada para Nab-2 y Nab-docetaxel



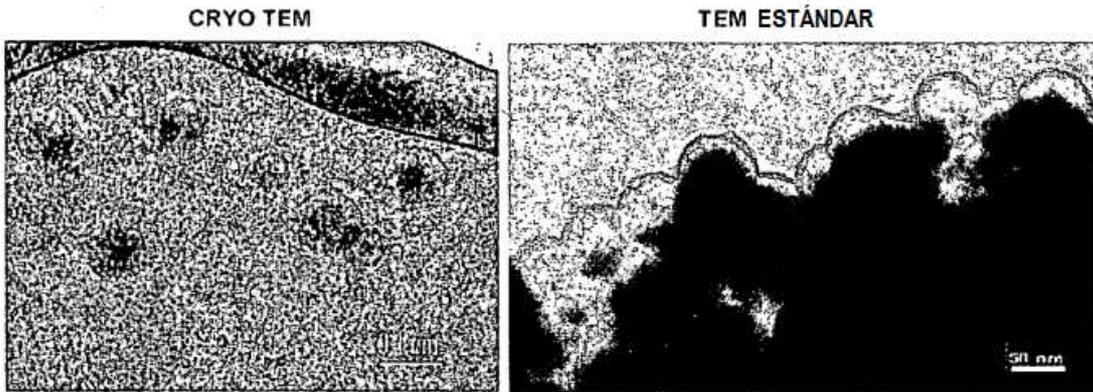
**FIGURA 12**

Tamaño de partícula medio y potencial zeta para nanopartículas de Nab-paclitaxel



**FIGURA 13**

Crio TEM y estándar de nanopartículas Nab-paclitaxel



**FIGURA 14**  
Caracterización de rayos-X de paclitaxel y Nab-paclitaxel

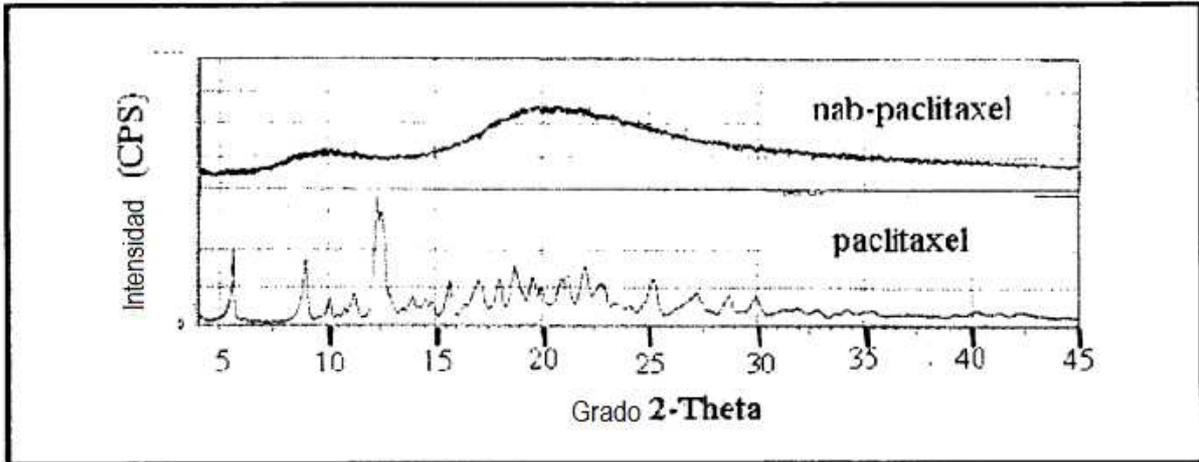


FIGURA 15

Tamaño de partícula de Nab-paclitaxel a varias concentraciones en plasma simulado (5% HAS)

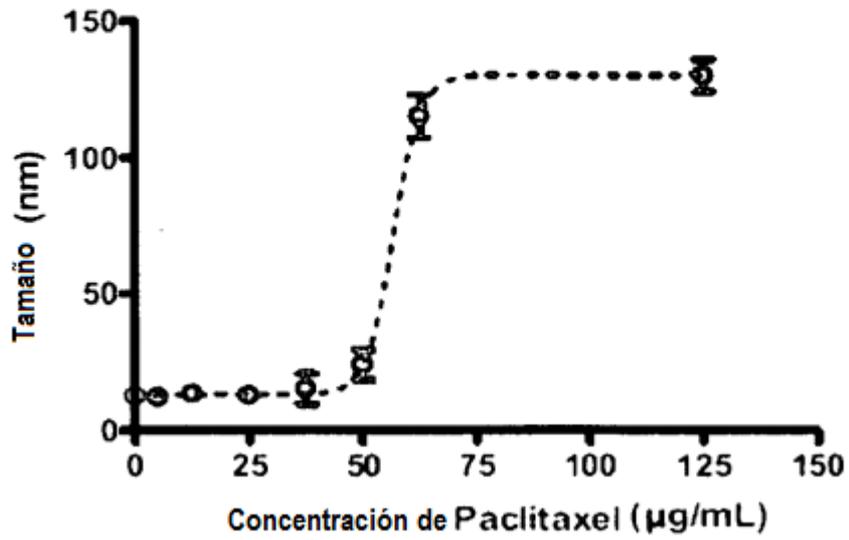


FIGURA 16

Tamaño de partícula de Nab-paclitaxel a varias concentraciones en plasma de cerdo

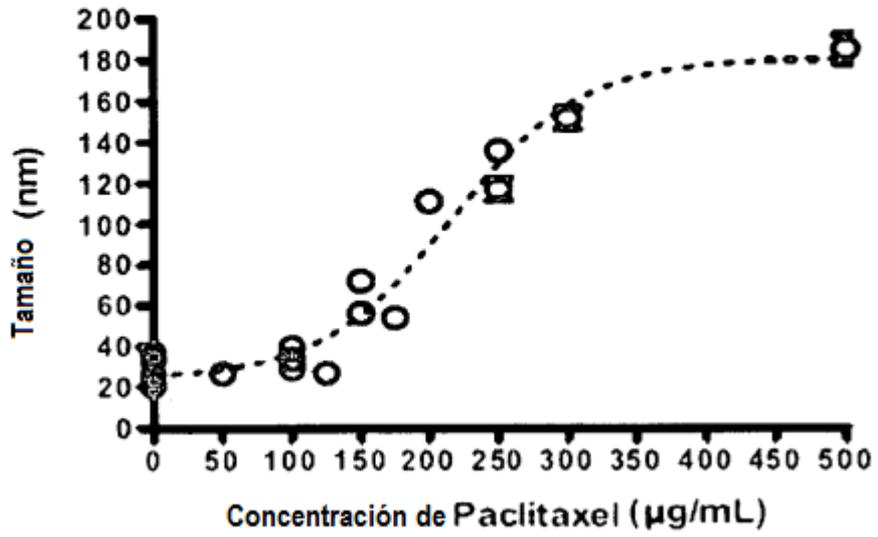


FIGURA 17

Tamaño de partícula de Nab-paclitaxel a varias concentraciones en sangre de cerdo entera

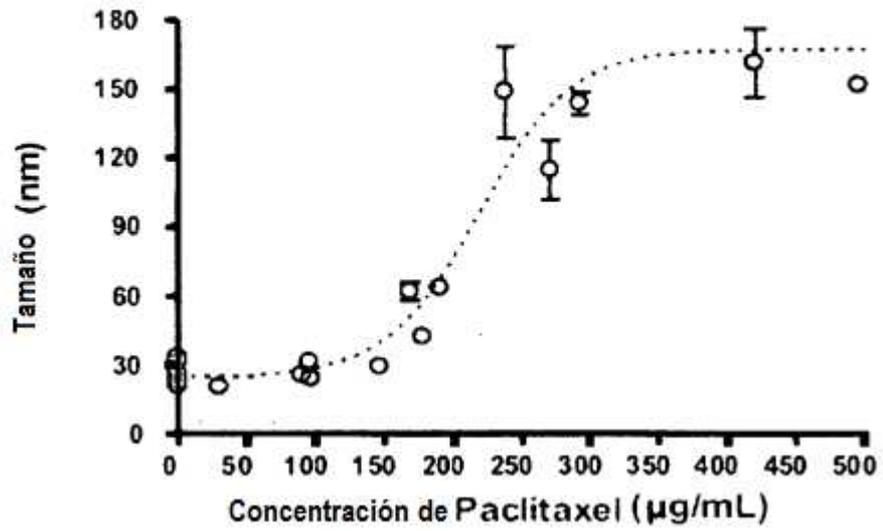
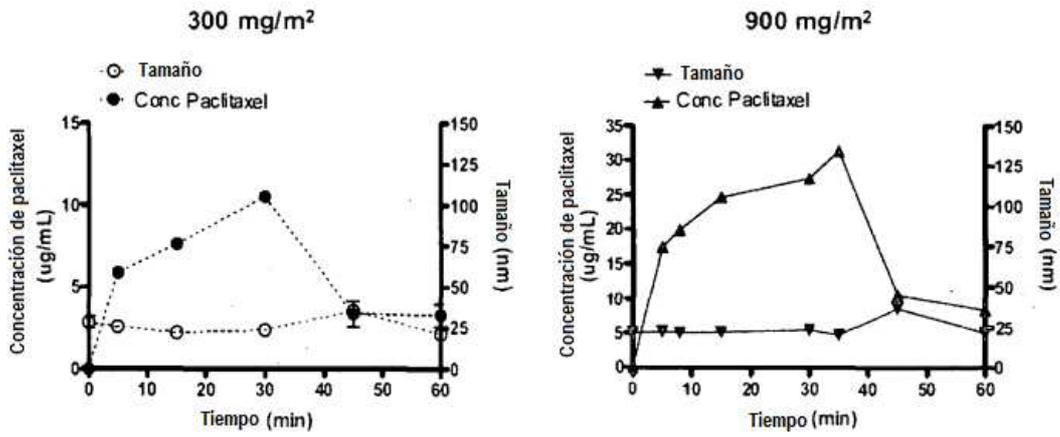
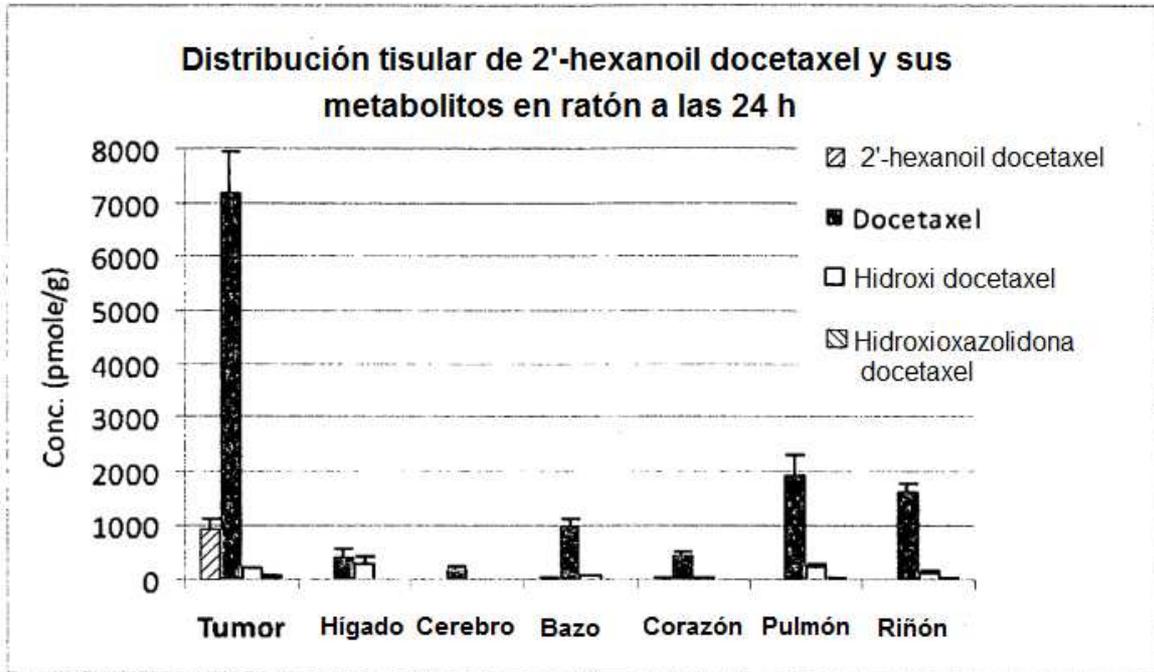


FIGURA 18

Concentración de paclitaxel en plasma (por HPLC) y tamaño de partícula (por DLS) frente al tiempo después de la dosificación a mini cerdos de Yucatán con nanopartículas de Nab-paclitaxel durante 30 minutos



**FIGURA 19**  
**Distribución tisular de Nab-2**



*Nota: No se detectaron D1 y D2 de 2'-hexanoil docetaxel*