



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0083657
(43) 공개일자 2020년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/42 (2017.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) A61K 47/32 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/51 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/42 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7018757(분할)
(22) 출원일자(국제) 2003년12월09일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7008420
원출원일자(국제) 2003년12월09일
심사청구일자 2019년04월19일
(85) 번역문제출일자 2020년06월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/038941
(87) 국제공개번호 WO 2004/052401
국제공개일자 2004년06월24일
(30) 우선권주장
60/432,317 2002년12월09일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨
미국 뉴저지주 07901 서밋 모리스 애비뉴 86
(72) 발명자
데사이, 네일 피.
미국 캘리포니아 90403 산타 모니카 윌서 블러바
드 2730 스위트 110
양, 앤드류
미국 캘리포니아 91770 로스미드 리오 혼도 예비
뉴 4309
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **약리학적 물질의 조성물 및 그 전달방법**

(57) 요약

본 발명은 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 단백질을, 예를 들어 인간 혈청 알부민 및/또는 디페록사민을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 인간 혈청 알부민은 약제학적 조성물의 투여와 관련된 하나 이상의 부작용을 감소시키는데 유효한 양으로 존재한다. 본 발명은 또한, 약제학적 조성물의 투여와 관련된 하나 이상의 부작용을 감소시키는 방법, 약제학적 조성물에서의 미생물의 증식 및 산화를 억제하는 방법, 그리고 약제학적 물질의 세포로의 수송 및 결합을 증진시키는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/18 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/51 (2013.01)

(72) 발명자

시, 쉐리, 샤오펬이

미국 캘리포니아 91108 산 마리노 산 살바토레 플
 레이스 1987

데, 타파스

미국 캘리포니아 90034 로스 앤젤레스 팜스 블러바
 드 10927 에이피알. 2

트리에우, 부웅

미국 캘리포니아 90403 산타 모니카 월셔 블러바드
 2739 스위트 100

순-취웅, 패트릭

미국 캘리포니아 90049 로스 앤젤레스 배링턴 코트
 #311 11718

벌스 그림, 브리젯

미국 캘리포니아 90505 토런스 오션 에비뉴 23939
 아파트먼트 205

야오, 치앙

미국 캘리포니아 90230 쿨버 시티 가필드 에비뉴
 11121

(30) 우선권주장

60/526,544	2003년12월03일	미국(US)
60/526,773	2003년12월04일	미국(US)
60/527,177	2003년12월05일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 알부민 및 디페록사민을 포함하는 것인 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에게 약제학적 조성물을 투여하는 것과 관련된 하나 이상의 부작용을 감소시키는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 특허출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 미국 가출원 60/432,317 (2002년 12월 9일 출원), 2003년 12월 3일 출원된 미국 가출원(변호사 도CKET 번호: 225519), 2003년 12월 4일 출원된 미국 가출원(변호사 도CKET 번호: 225549), 및 2003년 12월 5일 출원된 미국 가출원(변호사 도CKET 번호: 225585)의 우선권을 주장한다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 유사한 약물의 입수 가능한 제제에 비하여 투여 시 바람직하지 않은 소정의 부작용을 감소시키는 효과를 갖는 비경구 또는 경구로 사용하기 위한 약제학적 활성물질을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 비경구적으로 사용되는 특히 정맥 내로 투여하는 많은 약물들은 혈관 자극, 정맥염, 주사부위의 작열감 및 통증, 정맥 혈전증, 혈관의 유출, 및 다른 투여관련 부작용과 같은 바람직하지 않은 부작용을 유발할 수 있다. 이러한 약물중 많은 약물들이 물에 불용성이고, 따라서 환자에게 투여 시 자극적, 알레르기 유발성, 또는 독성이 있는 가용화제, 계면활성제, 용매, 및/또는 유화제와 함께 제제화된다(예를 들어, Briggs et al., Anesthesia 37, 1099 (1982), 및 Waugh et al., Am. J. Hosp. Pharmacists, 48, 1520 (1991) 참조). 종종, 제제에 존재하는 유리 약물은 투여 시 통증 또는 자극을 유발한다. 예를 들어, 중증의 비-소세포 폐암의 일차 화학요법제인 이포스파미드(ifosfamide) 및 비노렐빈(vinorelbine)을 말초 정맥으로 투여받은 환자의 50%에서 정맥염이 관찰되었다(예를 들어, Vallejo et al., Am. J. Clin. Oncol., 19(6), 584-8(1996) 참조). 또한, 반코마이신도 정맥염과 같은 부작용을 유발하는 것으로 관찰되었다(예를 들어, Lopes Rocha et al., Braz. J. Infect. diss., 6(4), 196-200(2002) 참조). 고향암을 갖는 환자에게 시스플라틴, 겐시타빈(gemcitabine), 및 SU5416을 사용할 경우 심각한 정맥 혈전증 및 정맥염을 일으켰다(예: Kuenen et al., J. Clin. Oncol., 20(6), 1657-67 (2002) 참조). 또한, 마취제인 프로포폴은 주사 시 통증, 특히 레시틴-안정화 지방 유제로서 투여 시 작열감 및 정맥 자극을 유발할 수 있다(예를 들어, Tan et al., Anesthesia, 53, 468-76, (1998)). 투여와 관련된 부작용을 나타내는 다른 약물로는 예를 들어, Taxol(paclitaxel)(예를 들어, Taxol I.V.의 설명서 참조), Codarone(amiodarone hydrochloride) (see, e. g., Codarone I.V.의 설명서 참조), 갑상선 호르몬 T3 또는 리오타이로닌(liothyronine)(상품명: Triostat), 티오펜타(thiotepa), 블레오마이신, 및 진단 방사선 조영제 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0006] 주사제, 특히 수불용성 약물의 주사제의 제조와 관련된 또 다른 문제는 멸균의 확보이다. 약물의 유제/현탁제의 멸균 제조는 제조 전의 모든 구성성분을 완전히 멸균한 다음, 모든 제조 단계에서 절대적인 무균 기술에 의해 이루어질 수 있다. 그러나, 그러한 방법은 시간 및 비용이 많이 소요된다. 또한, 약물의 제조 또는 보관동안 공기에 노출시킴으로써 약물 제제가 산화되면, 예를 들어 pH 감소, 약물의 분해, 및 탈색 등이 유발되고, 그리하여 약물 제제를 불안정화시키고/거나 유효기간을 단축시킨다.

[0007] 약물 제제의 투여와 관련된 부작용이 갖는 그러한 문제점을 모면하기 위해, 대체 제제가 시도되어 왔다. 프로포폴에 있어서, 예를 들어 프로포폴-유도 통증을 감소시키는 방법은 용매의 지방 함량(예: 장쇄 트리글리세라이드(LCT)), 비스테로이드성 약물, 국소 마취제, 아편양 약물의 예비 투약, 전처리, 리도케인의 부가, 사이클로옥스젠의 부가, 및 미세여과(microfiltration)를 포함한다(예를 들어, Mayer et al., Anaesthesist, 45(11), 1082-4(1996), Davies, et al. Anaesthesia, 57, 557-61 (2002), Doenicke, et al., Anaesth. Analg., 82,

472-4(1996), Larsen et al., Anaesthesitis 50, 842-5 (2001), Lilley et al., Anaesthesia, 51, 815-8(1996), Bielen et al., Anesth. Analg., 82(5), 920-4(1996), 및 Knibbe et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 47(6), 653-60 (1999)). 그러나, 이러한 제제는 다른 부작용(예: 심혈관계 합병증)을 유발하거나, 프로포폴 유제의 불안정화를 초래한다.

[0008] 세균 감염의 문제를 극복하기 위해, 프로포폴 제제가 EDTA 등가물(예: 에데테이트), 펜테테이트, 또는 술파이트-함유 약물과 같은 항생제와 함께 개발되거나, 더 낮은 pH를 갖도록 제제화되었다(예를 들어, US 5,714,520, 5,731,355, 5,731,356, 6,028,108, 6,100,302, 6,147,122, 6,177,477, 6,399,087, 6,469,069 및 국제특허출원 WO 99/39696 참조). 그러나, 에데이트 및 펜테이트는 금속 이온 킬레이터이기 때문에, 신체 시스템으로부터 필수 금속이온을 제거함으로써 위험해질 수 있는 가능성도 있다. 더욱이, 약물 제제에 술파이트를 추가하는 것은 소아 집단 및 황에 알레르기를 갖는 일반적인 집단에 해로운 효과를 나타낼 가능성이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 따라서, 약물의 비경구 투여 또는 in vivo 투여와 관련된 부작용을 감소시키거나 제거하는 방법의 필요성이 남아 있다. 또한, 멸균 약제학적 조성물, 그러한 조성물을 제조하는 방법이 필요하다. 이와 함께, 약물의 불안정화를 막기 위해 약제학적 조성물의 산화를 감소시키거나 제거한 약제학적 조성물 및 그 제조방법이 필요하다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 그러한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명의 이러한 장점 및 다른 장점 및 부가적인 발명의 특징은 본 명세서에 기재된 발명의 기재로부터 명확해 질 수 있다.

[0011] 발명의 간단한 요약

[0012] 본 발명은 약제학적 조성물의 다양한 구현예를 제공한다. 다양한 구현예들의 하나, 몇몇, 또는 모든 특징을 본 발명의 서로 다른 구현예에서 찾을 수 있으며, 첨부된 청구항의 영역 내에 해당한다.

[0013] 본 발명은 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 조성물을 인간에게 투여 시 하나 이상의 부작용을 감소시키는데 유효한 양의 알부민과 같은 단백질을, 보다 바람직하게는 인간 혈청 알부민을 포함하고, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 조성물에서 미생물의 증식을 억제하는데 유효한 양의 디페록사민을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 조성물을 인간에게 투여 시 하나 이상의 부작용을 감소시키는데 유효한 양의 알부민과 같은 단백질을 포함하고, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 조성물에서 산화를 억제하는데 유효한 양의 디페록사민을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한, 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 알부민 및 디페록사민을 포함하는 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에게 약제학적 조성물을 투여하는 것과 관련된 하나 이상의 부작용을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 약제학적 조성물에서 미생물의 증식을 억제하는 방법, 또는 산화를 억제하는 방법, 또는 미생물 증식 및 산화를 산화를 억제하기 하는 방법을 제공한다. 이러한 방법들은 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 조성물에서 미생물의 증식을 억제하는데 유효한 양 또는 약제학적 조성물에서 산화를 억제하는데 유효한 양의 디페록사민을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 것을 포함한다.

[0015] 본 발명은 또한 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 알부민을 포함하고, 약제학적 조성물에서의 알부민의 약제학적 물질에 대한 비율은 약 18:1 이하인 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 약제학적 물질의 질병 부위로의 전달을 증진시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 알부민을 포함하고 약제학적 조성물에서 알부민의 약제학적 물질에 대한 비율은 약 18:1 이하인 약제학적 조성물을 in vitro 또는 in vivo 세포에 투여하는 것을 포함하는, 약제학적 약물의 in vitro 또는 in vivo 세포와의 결합을 증진시키는 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 약제

학적으로 허용 가능한 담체는 인간의 질병 부위로 약물의 전달을 증진시키는데 유효한 양만큼 알부민을 포함하고, 알부민의 약제학적 물질에 대한 비율은 약 18:1 이하인 약제학적 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 약제학적 물질을 단백질과 결합시킴으로써 약제학적 약물의 in vitro 또는 in vivo 세포로의 전달을 증진시키는 방법으로서, 상기 단백질은 세포 상의 특정 세포-표면 수용체와 결합하고, 상기 단백질-약제학적 물질 조합의 상기 수용체와 결합은 상기 약제학적 물질의 전달을 유발하고, 상기 단백질의 약제학적 물질에 대한 비율은 약 18:1 이하인, 약제학적 물질의 in vitro 또는 in vivo 세포로의 전달을 증진시키는 방법을 제공한다.

[0018] 발명의 상세한 설명

[0019] 본 발명은 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 경우의 하나 이상의 부작용을 감소시키는데 유효한 양의 알부민과 같은 단백질, 바람직하게는 인간 혈청 알부민을 포함하고, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 조성물에서 미생물의 증식을 억제하는데 유효한 양의 디페록사민을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 경우의 하나 이상의 부작용을 감소시키는데 유효한 양의 알부민과 같은 단백질을 포함하고, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 조성물에서 산화를 억제하는데 유효한 양의 디페록사민을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0020] 임의의 적절한 약제학적 물질이 본 발명의 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 적절한 약제학적 물질로는 항암제 또는 항신생물제, 항미세소관 약물(antimicrotubule agent), 면역억제제, 마취제, 호르몬, 심혈관계 질환 치료약물, 항부정맥제, 항생제, 항진균제, 항고혈압제, 항히스타민제, 진통제, 소염제, 항관절염제, 및 혈관활성 약물을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명은 또한 많은 다른 약물 부류에 유용하게 사용될 수 있다. 보다 구체적으로는, 약제학적 물질로는 탁산(예: Taxol[®](파클리탁셀), 및 Taxotere[™](도시탁셀)), 에피티론, 캄토테신, 콜키친, 아미오다론, 갑상선 호르몬, 혈관활성 펩티드(예: 혈관활성 소장 펩티드), 암포테리신, 코르티코스테로이드, 프로포폴, 멜라토닌, 사이클로스포린, 라파마이신(시롤리무스), 타크롤리무스, 마이코페놀산, 이포스파미드, 비노렐빈, 반코마이신, 겐시타빈, SU5416, 티오펜타, 블레오마이신, 진단 방산선 조영제, 및 그 유도체 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물에 유용한 다른 약물은 예를 들어, US 5,916,596 및 함께 계류중인 미국특허출원 09/446,783에 기재되어 있다. 바람직하게는, 약제학적 물질은 프로포폴, 파클리탁셀, 또는 도시탁셀이다. 보다 바람직하게는, 약제학적 물질은 프로포폴 또는 파클리탁셀이다. 가장 바람직하게는, 약제학적 물질은 프로포폴이다.

[0021] Taxol[®](파클리탁셀)(Bristol-Myers Squibb)은 난소, 유방, 폐, 식도, 및 머리 및 목의 암종에 대해 활성이 있다. 그러나, Taxol은 골수억제, 호중구감소성 발열(neutropenic fever), 아나필락틱 반응, 및 말초 신경병증과 같은 현저한 독성 및 축적되는 독성 뿐만 아니라 투여와 관련된 독성을 유발하는 것으로 나타났다. 파클리탁셀은 물에 매우 불용성이며, 크레모포어가 용매로서 전형적으로 사용되어, 많은 주입 부피 및 특별한 튜빙 및 필터를 필요로 한다. 크레모포어는 심각할 수 있는 부작용과 관련되어 있으며, 그러한 부작용으로는 코르티코스테로이드, 항히스타민, 및 H2 차단제를 이용한 전치료를 필요로 할 수 있는 아나필락시스 및 다른 과민반응을 포함한다(예: Gelderblom et al., Eur. J. of Cancer, 37, 1590-1598, (2001)). Taxotere[™](docetaxel)은 안트라사이클린-내성 유방암의 치료에 사용되지만, 또한 이미 심각할 수 있는 과민반응 및 체액 저류의 부작용을 유도하는 것으로 나타났다. 에피티론(그리고, 그 유도체)은 또한 전형적으로 심각한 호중구감소증, 과민반응, 및 신경병증을 유발하는 것으로 나타났다.

[0022] 프로포폴(2,6-디이소프로필페놀)은 소수성, 수불용성 오일이며, 그것은 인간의 전신 마취 및 진정작용을 유발하고 유지하기 위해 정맥 내 마취제로서 널리 이용된다. 프로포폴은 전형적으로 혈류에 직접투여되고, 혈액-뇌 관문을 통과한다. 프로포폴을 포함하는 약제학적 조성물은 이러한 관문을 통과하여 뇌의 관련 기전을 억제할 정도로 충분한 지용성을 가져야 한다. 프로포폴은 22.5°C에서 1.0 +/- 0.02 μM의 최대 수용해도를 갖는다(예를 들어, Tonner et al., Anesthesiology, 77, 926-931(1992) 참조). 프로포폴은 그 자체로서 용해제, 계면활성제, 용매를 함유하는 유제로서, 또는 수증유 유제로서 제제화된다(예를 들어, US 6,150,423, 6,326,406, 및 6,362,234 참조). 활성 약제학적 물질 이외에, 본 발명의 조성물은 약제학적 담체 또는 부형제를 포함한다. 담체의 선택은 반드시 중요한 것은 아니며, 당해 기술분야에 공지되어 있는 임의의 담체가 조성물에 사용될 수 있다. 담체의 선택은 바람직하게는 부분적으로 약제학적 조성물이 투여되어야 하는 특정 부위 및 약제학적 조

성물을 투여하는데 사용되는 특정 방법에 의해 결정된다. 바람직하게는, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 단백질질을 포함한다. 임의의 적절한 단백질이 사용될 수 있다. 적절한 단백질의 예로는 알부민, IgA를 포함한 면역글로불린, 리포단백질, 아포리포단백질 B, 베타-2-마크로글로불린, 티로글로불린(thyroglobulin) 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 가장 바람직하게는, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 알부민, 가장 바람직하게는 인간 혈청 알부민을 포함한다. 본 발명에 적절한 알부민을 포함한 단백질은 원래 천연의 것이거나 합성되어 제조될 수 있다.

[0023] 인간 혈청 알부민(HSA)는 Mr 65K의 용해도가 높은 구형 단백질이며, 585 개의 아미노산으로 구성된다. HSA는 혈장에서 가장 풍부한 단백질이며, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70-80%에 기여한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17 개의 디설피드 결합, 하나의 유리 티올(Cys 34), 및 단일의 트립토판(Trp 214)을 함유한다. HSA 용액의 정맥내 사용은 저부피 쇼크(hypovolumetric shock)의 예방 및 치료(Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463m (1997) 및 Hauser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980) 참조) 그리고, 신생아의 고빌리루빈혈증의 치료에서 교환 주입(예를 들어, Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980))과 관련된 것이 있다.

[0024] 인간 혈청 알부민(HSA)은 여러 소수성 결합 부위(지방산에 대한, HSA의 총 8 개의 내인성 리간드)를 가지며, 다양한 세트의 약물, 특히 중성 및 음으로 하전된 소수성 화합물과 결합한다(Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York(1996)). 높은 친화도를 갖는 두 개의 결합 부위가 HSA의 서브도메인 IIA 및 IIIA에서 제안되었으며, 그러한 서브 도메인은 극성 리간드 특징을 위한 부착 지점으로서 작용하는 표면과 가까이 있는 하전된 라이신 및 아르기닌 잔기를 갖는 길다란 소수성 포켓이다(Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (1981), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curry et al., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998), Sugio et al., Protein. Eng, 12, 439-46 (1999), He et al., Nature, 358, 209-15(1992), 및 Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)). 또한, 도시탁셀은 인간 혈장 단백질과 결합하는 것으로 나타났다(예를 들어, Urien et al., Invest. New Drugs, 14(2), 147-51(1996)). 따라서, 임의의 특정 이론에 얽매이지 않기를 바라는 것은 아니지만, 본 발명의 약제학적 조성물에서 알부민과 같은 단백질의 포접은, 적어도 일부가 인간 혈청 알부민이 본 발명의 조성물에 존재하는 임의의 유리 약물과 결합하는 것에서 기인하는 약제학적 조성물의 투여와 관련된 부작용의 감소를 유발하는 것으로 여겨진다.

[0025] 본 발명의 약제학적 조성물에 포함된 알부민의 함량은 약제학적 활성 물질, 다른 부형제, 및 의도된 투여경로 및 부위에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 조성물에 포함된 알부민의 함량은 본원발명의 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 것에 기인하는 약리학적인 활성 물질의 하나 이상의 부작용을 감소시키는데 효과적인 양이다. 전형적으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 액체의 형태로 제조되며, 그런 다음, 알부민이 그 액체에 부가된다. 바람직하게는, 액체 형태의 약제학적 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%(예를 들어, 약 0.5 중량%, 약 5 중량%, 약 10 중량%, 약 15 중량%, 약 20 중량%)의 알부민을 포함한다. 가장 바람직하게는, 액체 형태의 약제학적 조성물은 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%의 알부민을 포함한다. 약제학적 조성물은 예를 들어, 동결건조, 분무건조, 유동상 건조, 습식 조립법, 및 당해 기술분야에 공지되어 있는 다른 적절한 방법에 의해 탈수될 수 있다. 조성물을 습식 조립법, 유동상 건조, 및 다른 당해 기술분야에 공지되어 있는 다른 적절한 방법과 같이 고체 형태로 제조할 경우, 알부민은 바람직하게는 활성 약제학적 물질 및 존재할 경우 다른 부형제에 용액으로서 적용된다. HSA 용액은 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%의 범위(약 0.5 중량%, 약 5 중량%, 약 10 중량%, 약 15 중량%, 또는 약 20 중량%)이다.

[0026] 알부민 이외에도, 본 발명의 조성물은 바람직하게는 디페록사민을 포함한다. 디페록사민은 Streptomyces pilosus로부터 유리된 천연 물질이며, 철 복합체를 형성할 수 있다. 예를 들어, USP 주사용 디페록사민 메실레이트는 근육내, 피하, 및 정맥내 투여에 사용 가능하다. 디페록사민 메실레이트 USP는 백색 내지 회백색의 분말이다. 그것은 물에서 쉽게 용해 가능하며, 그 분자량은 656.79 이다. 디페록사민 메실레이트의 화학명은 N-[5-[3-[(5-아미노펜틸)-히드록시카바모일]-프로피온-아미도]펜틸]-3[[5-((N-히드록시아세트아미도)펜틸)-카바모일]프로피오노히드록시산 모노메탄술포네이트(염)이며, 그 구조식은 $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_3SO_3H$ 이다. 실시예에 기재한 바와 같이, 디페록사민 또는 그의 유사체, 유도체, 또는 염(예: 메실레이트 염)은 약제학적 조성물에서 미생물 증식 및 산화를 억제하며, 그것은 조성물의 유리 약물과 결합하는 것으로 여겨진다. 디페록사민은 또한 페놀 화합물과 결합하는 것으로 나타났다(예를 들어, Juven et al., J. Appl. Bacteriol., 76(6), 626-31 (1994) 참조). 파클리탁셀, 도시탁셀, 프로포폴 등은 페놀 유사화합물이거나 페놀 또는 페닐 치환기를 갖는다. 그러므로, 디페록사민은 본 발명의 조성물에서 유리 약물과 결합하거나 유리 약물의 양을 감소시키고, 또한 그림으로

써 주사 시 자극 또는 통증을 감소시키거나 완화시킨다.

[0027] 본원 발명의 조성물에 포함되는 디페록사민 또는 그것의 바람직한 염, 즉 디페록사민 메실레이트염의 양은 활성 약제학적 물질 및 다른 부형제에 의존할 것이다. 바람직하게는, 조성물에서의 디페록사민, 그의 염, 및 그 유사체의 양은 미생물의 증식을 억제하고/거나 산화를 억제하는데 유효한 양이다. 상기한 바와 같이, 전형적으로 약제학적 조성물은 액체의 형태로 제조되며, 그런 다음 디페록사민, 그의 염, 및 그 유사체를 용액에 부가한다. 바람직하게는, 액체 형태의 약제학적 조성물은 디페록사민 메실레이트를 약 0.1 중량% 포함한다. 조성물을 상기한 바와 같이 습식 조립법, 유동상 건조, 및 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지되어 있는 다른 방법과 같이 고체 형태로 제조할 경우, 디페록사민 메실레이트는 바람직하게는 활성 약제학적 물질 및 존재한다면 다른 부형제에 용액으로서 적용된다. 디페록사민 메실레이트 용액은 바람직하게는 디페록사민을 약 0.0001 중량% 내지 약 0.5 중량%(예를 들어, 약 0.005 중량%, 약 0.1 중량%, 약 0.25 중량%) 함유한다.

[0028] 본 발명에서, 약제학적 조성물은 조성물의 특징을 향상시키기 위해 다른 물질, 부형제, 또는 안정화제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 나노입자 또는 나노방울의 음의 제타 전위를 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위해, 소정의 음으로 하전된 구성성분을 부가할 수 있다. 그러한 음으로 하전된 부가 성분으로는 글리콜산, 콜산, 체노데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코체노데옥시콜산, 타우로체노데옥시콜산, 리토콜산, 우루소데옥시콜산, 데하이드로콜산, 및 기타로 구성된 담즙산의 담즙산 염; 포스파티딜콜린, 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린, 및 디팔미토일포스파티딜콜린을 포함하는 레시틴(계란 노른자)계 인지질을 포함하는 인지질 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 인지질로는 L- α -디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 수소화 간장 포스파티딜콜린(HSPC), D- α -포스파티딜콜린, β -아세틸- γ -O-헥사데실, L- α -포스파티딜콜린, β -아세틸- γ -O-헥사데실, DL- α -포스파티딜콜린, β -아세틸- γ -O-헥사데실, L- α -포스파티딜콜린, β -아세틸- γ -O-옥타데실, L- α -포스파티딜콜린, β -아라키도노일- γ -O-헥사데실, L- α -포스파티딜콜린, β -아세틸- γ -O-(옥타데크-9-시스-에닐), D- α -포스파티딜콜린, β -아라키도노일- γ -O-팔미토일, 3-sn-포스파티딜콜린, 2-아라키도노일-1-스테아로일, L- α -포스파티딜콜린, β -아라키도노일- γ -스테아로일, L- α -포스파티딜콜린, 디아라키도노일, L- α -포스파티딜콜린, 디베헤노일, L- α -포스파티딜콜린, β -(cis-8,11,14-에이코사트리엔노일)- γ -O-헥사데실, L- α -포스파티딜콜린, β -올레오일- γ -미리스토일, L- α -포스파티딜콜린, β -(필렌-1-일)데카노일- γ -팔미토일, 3-sn-포스파티딜-N,N-디메틸에탄올아민, 1,2-디팔미토일, L- α -포스파티딜에탄올아민, 디헵타데카노일, 3-sn-포스파티딜에탄올아민, 1,2-디라우로일, 3-sn-포스파티딜에탄올아민, 1,2-디미리스토일, 3-sn-포스파티딜에탄올아민, 1,2-디올레오일, 3-sn-포스파티딜에탄올아민, 1,2-디팔미토일, L- α -포스파티딜에탄올아민, 디팔미토일, L- α -포스파티딜에탄올아민, 디팔미토일, N-단실, L- α -포스파티딜에탄올아민, 디팔미토일, N,N-디메틸, L- α -디미리스토일포스파티딜글리세롤(소듐염)(DMPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(소듐염)(DMPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(소듐염)(DPPG), 디스테아로일포스파티딜글리세롤(소듐염)(DSPG), N-(카르보닐-메톡시폴리에틸렌 글리콜 2000)-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 소듐(MPEG-DSPE), L- α -포스파티드산, 디데카노일 소듐염, L- α -포스파티드산, 디헵타데카노일 소듐염, 3-sn-포스파티드산, 1,2-디미리스토일 소듐염, L- α -포스파티드산, 디옥타노일 소듐염, L- α -포스파티드산, 디올레오일 소듐염, L- α -포스파티드산, 디팔미토일 소듐염, L- α -포스파티딜-DL-글리세롤, 디미리스토일 소듐염, L- α -포스파티딜-DL-글리세롤, 디올레오일 소듐염, L- α -포스파티딜-DL-글리세롤, 디팔미토일 암모늄염, L- α -포스파티딜-DL-글리세롤, 디미리스토일 소듐염, L- α -포스파티딜-DL-글리세롤, 디팔미토일 암모늄염, L- α -포스파티딜-DL-글리세롤, 디스테아로일 암모늄염, L- α -포스파티딜-DL-글리세롤, β -올레일- γ -팔미토일 암모늄염, L- α -포스파티딜이노시톨 암모늄염, L- α -포스파티딜이노시톨 소듐염, L- α -포스파티딜-L-세린, 디올레오일 소듐염, L- α -포스파티딜-L-세린, 및 디팔미토일 소듐염 등이 있다. 예를 들어, 소듐 콜리스테릴 술페이트 등과 같은 음으로 하전된 계면활성제인 유화제는 첨가제로서 또한 적절하다.

[0029] 약제학적 물질(예: 프로토포)은 단독으로 또는 수용성 용매에 용해되어 사용될 수 있다. 대두, 잇꽃, 면실, 옥수수, 해바라기, 땅콩, 밤, 또는 올리브 오일과 같은 광범위한 수불용성 용매가 사용될 수 있다. 바람직한 오일은 식물유이며, 그중에서도 대두유가 가장 바람직하다. 대두유는 조성물에서 1 중량% 내지 10 중량%의 범위로 사용될 수 있다. 바람직하게는 대두유는 약제학적 조성물 중에 약 3 중량%의 양으로 존재한다.

[0030] 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 계면활성제로 안정화될 수 있다. 여기에 사용된 용어 "계면활성제"는 양쪽성 분자의 계면활성 그룹(들)을 말한다. 임의의 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 비이온성, 및 양쪽성이온성일 수 있다. 임의의 적절한 계면활성제가 본 발명의 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.

적절한 계면활성제로는 예를 들어, 포스파티드, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 및 토코페릴 폴리옥시에틸렌 글리콜 숙시네이트가 사용될 수 있다. 적절한 계면활성제는 계란 레시틴, 트윈 80, 및 비타민 E-t d- α -토코페릴 폴리옥시에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트(TPGS)이다. 대두유 함유제제에서는, 계란 레시틴이 바람직하고, 3%의 대두유를 함유하는 제제에서 1.2 중량% 이상, 바람직하게는 1.1 중량% 이상을 함유한다. 대두유가 없는 제제에서는, 0.1 내지 1.5 중량%의 트윈 80 또는 0.5 내지 4 중량%의 비타민 E-TPGS가 적절하다. 바람직하게는, 1.5 중량%의 트윈 80 또는 1 중량%의 비타민 E-TPGS가 사용된다. 다른 적절한 계면활성제의 예는 예를 들어, Becher, Emulsions: Theory and Practice, Robert E. Kriger Publishing, Malabar, Fla. (1965)에 기재되어 있다.

[0031] 본 발명의 조성물의 매우 다양한 적절한 제제가 존재한다(예를 들어, US 5,916,596 참조). 하기 제제 및 방법은 단지 예시에 불과하며 절대로 이에 제한되는 것은 아니다. 경구투여에 적절한 제제는 (a) 물, 식염수, 또는 오렌지 주스와 같은 희석제에 용해된 유효한 양의 화합물과 같은 액체 용액, (b) 고체 또는 과립으로서 이미 결정된 양의 활성성분을 함유하는 캡슐, 사킷, 또는 정제, (c) 적절한 액체 중의 현탁제, 및 (d) 적절한 유제로 구성될 수 있다. 정제 형태는 하나 이상의 락토오스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미정질 셀룰로오스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드 이산화실리콘, 크로코카멜로오스 소듐, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 및 기타 부형제, 착색제, 희석제, 완충화제, 습윤제, 보존제, 방향제, 및 약제학적으로 적합한 부형제를 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 방향제, 대개 수크로오스 및 아카시아, 또는 트라가칸트 중에 활성성분을 포함할 수 있으며, 패스틸레(pastilles)는 활성성분뿐만 아니라 당해 기술분야에 공지되어 있는 부형제를 함유하는 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아, 유제, 젤 등과 같은 불화성 베이스 중에 활성성분을 포함한다.

[0032] 비경구 투여에 적절한 제제로는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제가 의도하는 수여체의 혈액과 등장이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성, 등장 멸균 주사액, 및 현탁화제, 가용화제, 점증제, 안정화제, 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁제를 포함한다. 제제는 앰플 및 바이알과 같은 일회-투여량 또는 여러회-투여량이 봉인된 용기에 존재할 있으며, 동결 건조(lyophilized) 조건에서 저장할 수 있으며, 사용하기 직전에 멸균의 액체 부형제(예: 주사용수)의 부가만을 필요로 한다. 즉석의 주사 용액 및 현탁액은 앞서 기술한 종류의 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사 가능한 제제가 바람직하다.

[0033] 에어로졸 투여에 적절한 제제는 현탁화제, 가용화제, 점증제, 안정화제, 및 보존제 단독으로 또는 다른 적절한 구성성분과 함께 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액 뿐만 아니라, 항산화제, 완충제, 정균제, 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성, 등장 멸균액을 단독으로 또는 흡입에 의해 투여하기 위한 에어로졸 제제로 제조될 수 있는 다른 적절한 구성성분과 함께 포함한다. 이러한 에어로졸 제제는 디클로로플루오로메탄, 프로판, 질소 등과 같은 가압된 적절한 추진제에 가할 수 있다. 그들은 또한 네블라이저 또는 분무기와 같은 비가압 제제의 약물로서 제제화될 수 있다.

[0034] 다른 적절한 제제 또한 가능하며, 예를 들어 좌제가 유화 기제 또는 수용성 기제와 같은 다양한 기제의 사용에 의해 제조될 수 있다. 질내 투여에 적절한 제제는 활성성분 이외에 당해 기술분야에 적절하다고 공지되어 있는 담체를 함유하는 페서리(pessaries), 탐폰, 크림, 젤, 파스타, 거품, 또는 스프레이제로서 존재할 수 있다.

[0035] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 약제학적 조성물은 pH 4.5 내지 9.0, 보다 바람직하게는 pH 5.0 내지 8.0을 갖도록 제제화된다. 약제학적 조성물은 또한 적절한 장성 조절제(tonicity modifier)의 부가에 의해 혈액과 등장이 되도록 제조될 수 있다. 더욱이, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 또한 바람직하게는 발열성 물질이 없는 물 또는 USP 주사용수를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 멸균 수성 제제, 나노입자, 수중유(o/w) 유제, 또는 유중수(w/o) 유제로서 제조된다. 가장 바람직하게는, 약제학적 조성물은 수중유 유제이다.

[0036] 본 발명에 따른, 프로포폴을 포함하는 약제학적 조성물에서, 수중유 유제는 수용성 용매 단독에 프로포폴을 용해하는 단계, 그런 다음 알부민, 디페록사민, 계면활성제, 및 다른 수용성 성분을 함유하는 수상을 제조하는 단계, 그런 다음 상기 오일 및 수상을 혼합하는 단계에 의해 제조된다. 조유제는 10,000 내지 25,000 psi의 압력의 고압에서 균질화하고 5 내지 20 회의 주기를 재순환함으로써 이상적인 유제가 형성된다. 바람직한 압력은 15,000 psi 내지 20,000 psi이고, 보다 바람직하게는 10,000 psi 이다. 조유제는 7 내지 15 주기동안 재순환될 수 있으며, 바람직하게는 15 주기동안 재순환된다. 택일적으로는, 호모게나이저를 통한 물질의 통과가 이용될 수 있다.

[0037] 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 약 200 nm 미만의 입자 또는 방울 크기를 가질 수 있다. 예를 들어, 파클리탁셀, 도시탁셀, 라파마이신, 사이클로스포린, 프로포폴, 및 기타 약물의 경우, 이러한 분산제의 평균 크기는 200 nm 미만이다.

- [0038] 본 발명은 또한 인간에게 약제학적 조성물을 투여하는 것과 관련된 하나 이상의 부작용을 감소시키는 방법을 제공한다. 그 방법은 인간에게 약제학적 조성물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 약제학적으로 허용 가능한 담체는 알부민 및 디페록사민을 포함하는 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물과 관련하여 상기 나타난 약제학적 조성물, 약제학적 물질, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 그리고 그들의 성분에 대한 기재는 또한, 본 발명의 방법의 동일한 측면에 적용 가능하다.
- [0039] 본 발명에서 인간에게 투여되는 본 발명의 약제학적 조성물의 투여량은 특정 약제학적 조성물, 투여방법, 및 치료되는 특정 부위에 따라 변화할 것이다. 투여량은 특정 질병에 대한 치료학적 또는 예방적 반응과 같은 바람직한 반응을 일으키기에 충분해야 하며, 또는 약제학적 물질이 프로포폴과 같은 마취제일 경우 바람직한 시간 프레임 내에서 마취 반응을 일으키기에 충분해야 한다.
- [0040] 인간에게 약제학적 조성물을 투여하는 임의의 적절한 수단이 본 발명의 문맥 내에서 사용될 수는 있지만, 바람직하게는 본 발명의 조성물은 인간에게 정맥내 투여, 동맥내 투여, 폐내 투여, 경구 투여, 흡입 투여, 폐포내 투여, 근육내 투여, 기관내 투여, 피하 투여, 안구내 투여, 초내(intrathecal) 투여, 또는 경피 투여에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 조성물은 호흡기의 상태를 치료하기 위해 흡입에 의해 투여할 수 있다. 알부민은 호흡기의 내벽 및 분무물에서의 천연성분이기 때문에, 본 발명의 조성물의 흡입과 관련된 최소한의 부작용이 있다. 본 발명의 조성물은 폐 섬유화, 폐쇄성기관지기질화폐렴, 폐암, 기관지폐포성암 등과 같은 호흡기 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 방법은 인간에게 약제학적 조성물을 투여하는 것과 관련된 하나 이상의 부작용의 감소를 유발한다. 그러한 부작용으로는 예를 들어, 골수억제, 신경독성, 과민반응, 염증, 혈관자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 및 이들의 조합 등이 있다. 그러나, 이러한 부작용은 매우 예시적이고, 다양한 약제학적 물질과 관련된 다른 부작용 또는 부작용들의 조합이 본 발명의 새로운 조성물 및 방법의 사용에 의해 감소되거나 제거될 수 있다.
- [0042] 본 발명은 또한 약제학적 조성물에서 미생물의 증식을 억제하는 방법을 제공한다. "미생물 증식의 억제"는 약제학적 조성물에서 미생물의 완전한 제거 또는 약제학적 조성물에서 미생물의 양 또는 증식 속도의 감소를 의미한다. 본 발명의 방법은 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 조성물에서 미생물의 증식을 억제하는데 유효한 양의 디페록사민, 그의 염, 그 유사체, 및 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 약제학적 조성물의 산화를 억제하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 조성물의 산화를 억제하는데 유효한 양의 디페록사민, 그의 염, 그 유사체, 및 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 것을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물과 관련하여 상기 나타난 약제학적 조성물, 약제학적 물질, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 그리고 그들의 성분에 대한 기재는 또한, 본 발명의 방법의 동일한 측면에 적용 가능하다.
- [0043] 본 발명의 조성물에 포함되는 디페록사민, 또는 그의 바람직한 염, 디페록사민 메실레이트염의 양은 활성 약제학적 물질 및 다른 부형제에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 조성물에서 디페록사민, 그의 염, 및 그 유사체의 양은 미생물의 증식 및/또는 산화를 억제하는데 유효한 양이다. 상기한 바와 같이, 전형적으로 약제학적 조성물을 액체의 형태로 제조하고, 그런 다음 디페록사민, 그의 염, 및 그 유사체를 용액 상태로 부가한다. 바람직하게는, 액체 형태의 약제학적 조성물은 약 0.0001 중량% 내지 약 0.5 중량%(예: 약 0.005 중량%, 약 0.1 중량%, 또는 약 0.25 중량%)의 디페록사민, 그의 염, 또는 그 유사체를 포함한다. 보다 바람직하게는, 액체 형태의 조성물은 유사한 양의 바람직한 디페록사민 염인 디페록사민 메실레이트를 포함한다. 가장 바람직하게는, 액체 형태의 약제학적 조성물은 약 0.5 중량%의 디페록사민 메실레이트를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물을 상기한 바와 같이 습식 조립법, 유동상 건조, 및 다른 당해 기술분야에 공지된 방법과 같이 고체 형태로 제조할 경우, 디페록사민 메실레이트는 바람직하게는 활성 약제학적 물질 및 존재한다면 다른 부형제에 용액으로서 적용한다. 디페록사민 메실레이트 용액은 바람직하게는 디페록사민인 약 0.0001 중량% 내지 약 0.5 중량%(예: 약 0.005 중량%, 약 0.1 중량%, 또는 약 0.25 중량%)이다.
- [0044] 본 발명은 또한 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 알부민을 포함하고, 약제학적 조성물에서의 알부민의 약제학적 물질에 대한 비율은 약 18:1 이하인 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 약제학적 물질의 질병 부위로의 전달을 증진시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 약제학적 물질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학

적 조성물로서 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 알부민을 포함하고 약제학적 조성물에서 알부민의 약제학적 물질에 대한 비율은 18:1 이하인 약제학적 조성물을 in vitro 또는 in vivo 세포에 투여하는 것을 포함하는, 약제학적 약물의 in vitro 또는 in vivo 세포와의 결합을 증진시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법과 관련하여 상기 나타난 약제학적 조성물, 약제학적 물질, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 그리고 그들의 성분들에 대한 기재는 또한, 본 발명의 수송 및 결합 방법의 동일한 측면에 적용 가능하다.

[0045] 약제학적 물질의 질병 부위로의 수송을 증진시키는 방법 또는 약제학적 물질의 세포와의 결합을 증진시키는 방법에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 바람직하게는 알부민, 가장 바람직하게는 인간 혈청 알부민을 포함한다. 임의의 특정 이론에 얽매지는 것은 아니지만, 예를 들어 약제학적 조성물에서 인간 혈청 알부민과 같은 단백질의 약제학적 물질에 대한 비율은 약제학적 물질이 세포와 결합하는 능력 및 약제학적 물질의 세포로의 수송 능력에 영향을 준다. 이와 관련하여, 단백질의 약제학적 물질에 대한 더 높은 비율은 더 빈약한 약제학적 물질의 세포 결합 및 수송과 연관이 있으며, 이는 아마도 세포 표면에서의 수용체에 대한 경쟁의 결과일 것이다. 단백질(예: 알부민)의 약리학적 활성물질에 대한 비율은 약제학적 물질이 세포에 결합되거나 세포에 의해 전달되기에 충분한 양이 되도록 해야 한다. 단백질-약물 제제의 예시적인 비율은 단백질:약물이 0.01 내지 약 100:1이다. 보다 바람직하게는, 그 비율은 0.02:1 내지 약 40:1이다. 단백질의 약제학적 물질에 대한 비율은 서로 다른 단백질 및 약제학적 물질의 조합에 대해 최적화되어야 하지만, 일반적으로 단백질(예: 알부민)의 약제학적 물질에 대한 비율은 약 18:1 이하(예: 약 15:1, 약 10:1, 약 5:1, 또는 약 3:1)이다. 보다 바람직하게는, 그 비율은 약 0.2:1 내지 약 12:1이다. 가장 바람직하게는, 그 비율은 약 1:1 내지 약 9:1이다. 바람직하게는, 제제는 필수적으로 크레모포어를 함유하지 않으며, 보다 바람직하게는 Cremophor EL^R(BAS F)를 함유하지 않는다. Cremophor EL^R은 밤나무 오일의 폴리에테르이며 에틸렌 옥사이드인 비이온성 유화제이다. 상기한 바와 같이, 크레모포어는 전형적으로 파클리탁셀의 용매로서 사용되며, 심각한 수 있는 부작용과 관련이 있다(예를 들어, 상기 Gelderblom et al. 참조).

[0046] 약제학적 물질은 본 명세서에 나타난 임의의 적절한 물질(예: 프로포폴, 파클리탁셀, 또는 도시탁셀)일 수 있다. 또한, 약제학적 물질은 핵산 서열, 바람직하게는 DNA 서열일 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 약제학적 조성물은 유전자를 수용체 매개/카베올라(caveolar)/폐포내 수송에 의해 세포로 수송하는데 이용될 수 있다. 플라스미드 또는 c-DNA를 포함하지만 이에 한정되지 않는 유전자 또는 다른 유전 물질과 같은 DNA 서열을 세포(예: 내피세포 또는 종양세포)로 수송하기 위해, 유전 물질과 함께 알부민을 포함하는 약제학적 조성물을 제조할 수 있다. 염증 부위의 종양세포 및 다른 세포는 높은 단백질 섭취를 가지기 때문에, 유전 물질은 바람직하게는 이러한 세포 종류에 흡수되어 유용한 치료학적 효과를 위해 세포의 유전 물질로 통합될 수 있다. 인간 혈청 알부민과 같은 단백질의 이용은 바이러스-관련 질병 또는 부작용의 위험 없이 유전 물질의 전달을 위한 비바이러스성 벡터로서 작용한다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 β -갈락토시다제 또는 녹색 형광 단백질(GFP)을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 약제학적 조성물은 제조할 수 있으며, 인간의 배꼽 정맥 또는 인간의 폐 소포로부터 유래하는 내피 세포와 접촉시킴으로써 내피세포로 핵산 서열의 통합을 촉진할 수 있다. 핵산 서열의 통합은 당해 기술 분야에 공지된 방법(예: 형광 또는 염색)을 이용하여 검출할 수 있다.

[0047] 약제학적 물질의 질병 부위로의 수송을 증진시키기 위한 본 발명의 방법에서, 질병은 적절한 질병 또는 상태일 수 있다. 바람직하게는, 질병은 암, 심혈관계 질환, 또는 관절염이다.

[0048] in vitro 또는 in vivo 세포로 약제학적 물질을 전달시키기 위한 본 발명의 방법에서, 약제학적 조성물을 in vitro 또는 in vivo의 세포로 투여한다. 바람직하게는, 세포는 동물세포이다. 보다 바람직하게는, 세포는 포유류 세포이며, 가장 바람직하게는 세포는 인간 세포이다. 약제학적 조성물은 바람직하게는 in vivo의 세포로 투여한다. 그 세포는 그 약제학적 조성물의 투여를 위해 바람직한 표적인 임의의 적절한 세포일 수 있다. 예를 들어, 세포는 예를 들어, 식도, 위장, 소장, 대장, 직장, 항문, 간, 쓸개, 및 췌장을 포함하는 소화기의 조직에 위치하거나 그로부터 유래될 수 있다. 세포는 예를 들어, 후두, 폐, 및 기관지를 포함하는 호흡기의 조직에 위치하거나 그로부터 유래할 수 있다. 세포는 예를 들어, 여성 및 남성의 생식기를 구성하는 자궁 경부, 자궁체(uterine corpus), 난소, 질, 전립선, 고환, 및 페니스, 그리고 비뇨기를 포함하는 방광, 신장, 신우, 및 요관에 위치하거나 그로부터 유래할 수 있다. 세포는 예를 들어, 내피세포 및 심근세포를 포함한 심혈관계의 조직에 위치하거나 그로부터 유래할 수 있다. 세포는 또한, 림프계(예: 림프세포), 신경계(예: 뉴런 또는 신경교세포), 및 내분비계(예: 갑상선 세포)에 위치하거나 그로부터 유래할 수 있다. 바람직하게는, 세포는 심혈관계의 조직에 위치하거나 그로부터 유래할 수 있다. 가장 바람직하게는, 세포는 내피세포이다. 약제학적 물질의 세포로의 수송을 증진시키고 약제학적 물질의 세포와의 결합을 증진시키기 위한 본 발명의 문맥에서, 약제학

적 조성물은 바람직하게는 하나 이상의 세포와 접촉한다.

[0049] 본 발명의 또 다른 측면에서, 약제학적 물질의 수송 및 결합을 증진시키기 위한 본 발명의 방법은 종양세포를 치료하는데 사용될 수 있다. 종양세포는 예를 들어, 정상 세포에 비해 알부민 및 트랜스페린을 포함한 단백질의 섭취의 증가를 나타낸다. 종양세포는 신속한 속도로 분열하기 때문에, 그러한 종양세포들은 정상세포에 비해 추가적인 영양 공급을 필요로 한다. 파클리탁셀 및 인간 혈청 알부민을 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물의 종양 연구는 종양으로의 알부민-파클리탁셀의 높은 섭취를 나타내었다. 이것은 알부민에 대해 특이적인 당단백질 60("gp60") 수용체에 의한 알부민-약물 수송 현상에 기인하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 이전에는 인식하지 못했던 것이었다.

[0050] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 종양세포에 존재하는 알부민-특이적 gp60 수용체 및 다른 단백질 수송 수용체는 종양 증식을 억제하기 위한 표적으로서 이용될 수 있다. gp60 수용체에 대한 항체 또는 gp60과 결합하거나 그것을 차단하거나 불활성화하는 다른 크거나 작은 분자를 이용하여 gp60 수용체를 차단함으로써 그리고 종양세포 또는 종양 내피세포 상의 다른 단백질 수송 수용체를 차단함으로써, 이러한 세포로의 단백질의 수송을 차단하고, 그럼으로써 그들의 증식속도를 감소시키고 세포 사멸을 유발하는 것이 가능하다. 이러한 기전을 차단하는 것은 따라서 개체(예: 인간)의 암 또는 또 다른 질병의 치료를 일으킨다. 특정 단백질 수용체의 차단/결합의 확인은 유리된 gp60 또는 gp16 또는 gp30과 같은 다른 수용체에 대항하는 화합물의 수를 스크리닝함으로써 또는 전체 세포 제조에 의해 이루어진다. 또한, 예를 들어, gp60 또는 caveolin-1을 코딩하는 유전자의 "닉-아웃(knock-out)" 변이를 함유하거나 수송에 특이적인 다른 단백질을 함유하는 마우스와 같은 적절한 동물 모델도 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다. 따라서, gp60, gp16, gp30, 또는 다른 단백질 수용체를 차단하거나 그와 결합하는 화합물을 규명하는 방법은 본 발명의 범위 내에 해당된다.

[0051] 또한, gp60 수용체 또는 다른 단백질 수용체를 차단하거나 그와 결합하는 화합물은 암을 포함한 여러 질병 치료에 사용될 수 있다. 암 치료에 관하여, 차단 또는 결합 화합물은 단일 약물 또는 다른 표준 화학요법 또는 화학요법들과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 암을 종래의 화학요법으로 또는 본 발명의 알부민-약물 약제학적 조성물(종양에서 높은 축적을 나타내는 조성물)로 치료한 다음, 종양세포로 단백질의 수송을 차단하는 화합물로 치료하는 것이 유용하다. 차단 화합물은 다른 화학요법제 또는 다른 항암제의 투여 전에 또는 그것과 함께 투여한다. 따라서, gp60 또는 다른 단백질 수용체를 차단하거나 그와 결합하는 임의의 약물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0052] 본 발명의 알부민-약물 조성물(예: 알부민-파클리탁셀, 알부민-독시탁셀, 알부민-에포티론, 알부민-캄토테신, 또는 알부민-라파마이신)은 질병의 치료에 유용하다. 그러한 약물 조성물은 요구되는 부위, 예를 들어 종양으로의 단백질-약물 조성물의 수용체 매개 수송의 증가 때문에 효과적이다. 특정 이론에 얽매이기를 바라는 것은 아니지만, 치료효과를 유발하는 수용체 매개 수송에 의한 단백질-약물 조성물의 수송은 예를 들어, 알부민-파클리탁셀 조성물의 종양으로의 수송 기전인 것으로 여겨지며, 뿐만 아니라 알부민-파클리탁셀 및 알부민-라파마이신의 폐를 통한 수송의 기전으로 여겨진다. 수송은 그러한 조직에서의 gp60, gp16, 또는 gp30의 존재에 의해 영향을 받는다. 따라서, 예를 들어 염증(예: 관절염) 또는 종양과 같은 질병 부위로의 전달이 gp60, gp16, 또는 gp30 수용체와 관련되고 치료효과를 유발하는 약물들 및 단백질-약물 조성물은 본 발명의 조성물로서 여겨진다.

[0053] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 내피세포는 특정 기능을 갖는 세포와 함께 공-배양될 수 있다. 내피세포를 소도세포, 간세포, 신경내분비 세포, 및 기타의 세포와 함께 배양하면 이러한 세포들에 단백질 및 다른 유익한 구성성분과 같은 성분의 요구되는 전달을 가능하다. 내피 세포는 in vivo 조건, 즉 이러한 세포 종류가 대개 내피 세포와 매우 근접해 있어 영양성분, 성장인자, 호르몬 신호 등의 전달을 위해 내피 세포에 의존하는 조건을 흉내내기 위해 배양되는 세포 종류에 이러한 성분들의 전달을 제공한다. 내피세포가 존재하지 않은 상태에서, 이러한 서로 다른 세포 종류를 적절히 배양하고 생리학적 수송을 획득하는 것은 가능하지 않았다. 바람직한 세포 종류와 함께 배양에서 내피세포의 존재는 소도세포, 간세포, 또는 신경내분비조직의 in vitro 또는 ex vivo에서의 분화 및 적절한 기능을 가능하게 한다. 따라서, 소도세포와 함께 내피세포의 공배양은 내피세포가 존재하지 않은 상태에서 배양되는 경우에 비해 생리학적 특성, 예를 들어 인슐린 분비가 향상된 소도세포를 유발한다. 그런 다음, 이러한 조직을 ex vivo에서 사용하거나 in vivo로 이식하여 적절한 세포 기능의 결여에 의해 유발되는 질병(예: 소도세포의 경우 당뇨병, 간세포의 경우 간기능장애, 신경내분비 세포의 경우 신경내분비계 질환 또는 통증 완화)을 치료할 수 있다. 다른 조직 및 기관으로부터 유래하는 세포(상기 언급)는 내피 세포와 함께 공배양하여 동일한 이점을 제공할 수도 있다. 또한, 공배양을 이용하여 유전 물질을 표적 세포 종류

에 통합시킬 수 있다. 이러한 배양에서 알부민의 존재는 매우 유익한 것으로 밝혀졌다.

발명의 효과

[0054] 본 발명은 유사한 약물의 입수 가능한 제제에 비하여 투여 시 바람직하지 않은 소정의 부작용을 감소시키는 효과를 갖는 비경구 또는 경구로 사용하기 위한 약제학적 활성물질을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] 하기 실시예는 본 발명을 더욱 설명하기 위한 것이며, 당연히 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0056] 실시예 1

[0057] 본 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 파클리탁셀-알부민 조성물의 제조는 전체가 참고로 본 명세서에 통합되는 US 5,439,686 및 5,916,596에 기재되어 있다. 구체적으로, 파클리탁셀 30 mg을 메틸렌 클로라이드 3.0 mL에 용해하였다. 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(2% w/v) 27.0 mL에 부가하였다. 디페록사민을 필수적으로 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유체를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 회전 증발기로 옮기고, 메틸렌 클로라이드를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 현탁액은 반투명이며, 그 결과 생성된 파클리탁셀 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 할 수 있었다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다.

[0058] 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 크레모포어 제제에 용해된 파클리탁셀의 독성에 비해, 알부민을 함유하는 본원발명의 약제학적 조성물은 실질적으로 더 낮은 독성을 나타내었다.

[0059] 실시예 2

[0060] 본 실시예는 아미오다론 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 아미오다론 30 mg을 메틸렌 클로라이드 3.0 mL에 용해하였다. 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(1% w/v) 27.0 mL에 부가하였다. 디페록사민을 필수적으로 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유체를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 회전 증발기로 옮기고, 메틸렌 클로라이드를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 아미오다론 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다.

[0061] 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 트윈 제제에 용해된 아미오다론의 독성에 비해, 알부민을 함유하는 본원발명의 약제학적 조성물은 실질적으로 더 낮은 독성을 나타내었다.

[0062] 실시예 3

[0063] 본 실시예는 리오타이로닌 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 리오타이로닌(또는 그의 염)을 알콜 또는 알칼리 수용액에 0.5-50 mg/mL의 농도로 용해하였다. 그 알콜(또는 알칼리) 용액을 알부민 용액(1-25 % w/v)에 부가하고 교반하였다. 교반은 교반기를 이용하여 낮은 전단력으로 소니케이터 또는 호모게나이저를 이용하여 높은 전단력으로 수행하였다. 리오타이로닌의 농도가 낮은 경우에는, (5-1000 µg/mL)의 투명한 용액이 얻어졌다. 농도가 증가함에 따라서, 우유빛의 안정한 현탁액이 얻어졌다. 이러한 용액 또는 현탁액을 멸균 필터를 통해 여과하였다. 유기 용매를 증발 또는 다른 적절한 방법에 의해 제거하였다.

[0064] 실시예 4

[0065] 본 실시예는 라파마이신 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 라파마이신 30 mg을 클로로포름/에탄올 2 mL 에 용해하였다. 그런 다음, 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(3% w/v) 27.0 ml에 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유체를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 회전 증발기로 옮기고, 메틸렌 클로라이드를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다. 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 편 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다.

[0066] 실시예 5

[0067] 본 실시예는 에포티론 B 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 에포티론 B 30 mg을 클로로포름/에탄올 2 mL 에 용해하였다. 그런 다음, 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(3% w/v) 27.0 ml에 부가하였다. 디페록사민을 필수적으로 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유체를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 Rotavap으로 옮기고, 용매를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다. 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 편 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 크레모포어 제제에 용해된 에포티론 B의 독성에 비해, 알부민을 포함하는 본원발명의 약제학적 조성물은 실질적으로 더 낮은 독성을 나타내었다.

[0068] 실시예 6

[0069] 본 실시예는 콜키친 다이머 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 콜키친 다이머 30 mg을 클로로포름/에탄올 2 mL 에 용해하였다. 그런 다음, 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(3% w/v) 27.0 ml에 부가하였다. 디페록사민을 필수적으로 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유체를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 Rotavap으로 옮기고, 용매를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다. 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 편 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 트윈 제제에 용해된 콜키친 다이머의 독성에 비해, 알부민을 포함하는 본원발명의 약제학적 조성물은 실질적으로 더 낮은 독성을 나타내었다.

[0070] 실시예 7

[0071] 본 실시예는 도시탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 도시탁셀 30 mg을 클로로포름/에탄올 2 mL 에 용해하였다. 그런 다음, 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(3% w/v) 27.0 ml에 부가하였다. 디페록사민을 필수적으로 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유체를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 Rotavap으로 옮기고, 용매를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다. 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고

자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 트윈/에탄올에 용해된 도시탁셀의 독성에 비해, 알부민을 포함하는 본원발명의 약제학적 조성물은 실질적으로 더 낮은 독성을 나타내었다.

[0072] **실시예 8**

[0073] 본 실시예는 도시탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 도시탁셀 150 mg을 에틸아세테이트/부틸아세테이트 1 mL 및 오일, 예를 들어 대두유 또는 비타민 E 오일 0.5 mL에 용해하였다. 다른 비율의 용매 및 오일을 이용하였으며, 이러한 조성물 또한 본원발명의 일부이다. 소량의 음으로 하전된 구성성분, 예를 들어 벤조산(0.001%-0.5%)을 또한 선택적으로 부가하였다. 그런 다음, 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(5% w/v) 27.0 mL에 부가하였다. 디페록사민을 필수적으로 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유제를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유회를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 Rotavap으로 옮기고, 용매를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다. 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 트윈/에탄올에 용해된 도시탁셀의 독성에 비해, 알부민을 포함하는 본원발명의 약제학적 조성물은 실질적으로 더 낮은 독성을 나타내었다.

[0074] **실시예 9**

[0075] 본 실시예는 탁산 IDN5390 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 탁산 IDN5390 150 mg을 에틸아세테이트/부틸아세테이트 1 mL 및 오일, 예를 들어 대두유 또는 비타민 E 오일 0.5 mL에 용해하였다. 다른 비율의 용매 및 오일을 이용하였으며, 이러한 조성물 또한 본원발명의 일부이다. 소량의 음으로 하전된 구성성분, 예를 들어 벤조산(0.001%-0.5%)을 또한 선택적으로 부가하였다. 그런 다음, 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(5% w/v) 27.0 mL에 부가하였다. 디페록사민을 필수적으로 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유제를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유회를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 Rotavap으로 옮기고, 용매를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다. 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 트윈에 용해된 IDN5390의 독성에 비해, 알부민을 포함하는 본원발명의 약제학적 조성물은 실질적으로 더 낮은 독성을 나타내었다.

[0076] **실시예 10**

[0077] 본 실시예는 탁산 IDN5109 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 탁산 IDN5109 150 mg을 클로로포름/에탄올 2 mL에 용해하였다. 다른 비율의 용매 및 오일을 이용하였으며, 이러한 조성물 또한 본원발명의 일부이다. 소량의 음으로 하전된 구성성분, 예를 들어 벤조산(0.001%-0.5%)을 또한 선택적으로 부가하였다. 그런 다음, 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(5% w/v) 27.0 mL에 부가하였다. 디페록사민을 필수적으로 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유제를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유회를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 Rotavap으로 옮기고, 용매를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다. 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 트윈에 용해된 IDN5109의 독성에 비해, 알부민을 포함하는 본원발명의 약제학적 조성물은 실질적으로 더 낮은 독성을 나타내었다.

[0078] **실시예 11**

[0079] 본 실시예는 10-히드록시 캄토테신(10HC) 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 10-HC 30 mg을 DMF/메틸렌 클로라이드/대두유 2.0 mL에 용해하였다. 그런 다음 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(3% w/v) 27.0 mL에 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유제를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 Rotavap으로 옮기고, 용매를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다. 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다.

[0080] 실시예 12

[0081] 본 실시예는 사이클로스포린 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 사이클로스포린 30 mg을 메틸렌 클로라이드 3.0 mL에 용해하였다. 그런 다음, 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(1% w/v) 27.0 mL에 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유제를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 회전 증발기로 옮기고, 메틸렌 클로라이드를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다.

[0082] 실시예 13

[0083] 본 실시예는 오일과 사이클로스포린 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 사이클로스포린 30 mg을 적절한 오일(10%의 오렌지 오일을 함유하는 참깨유) 3.0 mL에 용해하였다. 그런 다음, 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(1% w/v) 27.0 mL에 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유제를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그 결과 생성된 분산액의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을, 선택적으로 적절한 내한성 물질(cryoprotectant)를 부가함으로써 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다.

[0084] 실시예 14

[0085] 본 실시예는 암포테리신 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다. 암포테리신 30 mg을 메틸 피롤리디논/메틸렌 클로라이드 3.0 mL에 용해하였다. 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액(1% w/v) 27.0 mL에 부가하였다. 그 혼합물을 조유제를 형성시키기 위해 낮은 RPM(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.)에서 5 분간 균질화한 다음, 고압의 호모게나이저(Avestin)에 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유제를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 회전 증발기로 옮기고, 용매를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 암포테리신 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다. 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 지질, 담즙산염 등과 같은 다른 구성성분의 부가는 또한 적절한 제제를 유발하였다.

[0086] 실시예 15

- [0087] 본 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 전임상 약물동태학 및 약물동역학을 나타낸다.
- [0088] 크레모포어-파클리탁셀(Taxol) 약제학적 조성물과 비교하여 알부민-파클리탁셀 약제학적 조성물의 가능한 이점을 평가하기 위해 마우스 및 랫트에 대한 여러 전임상 약물동역학적 연구를 수행하였다. 이러한 연구들은 (1) 랫트에서의 알부민-파클리탁셀의 약물동태학이 투여량에 대해 선형인 반면에, 탁솔의 약물동태학은 비선형이고, (2) 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 약제학적 조성물은 더 낮은 혈장 AUC 및 C_{max} 를 나타내고, 이는 알부민-파클리탁셀 조성물의 조직으로의 분포가 탁솔에 비해 보다 신속하다는 것을 암시하고, (3) 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 약제학적 조성물은 더 낮은 C_{max} 를 나타내고, 이는 탁솔에 비해 최고 혈중 농도와 관련된 독성의 감소를 설명하고, (4) 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 약제학적 조성물의 반감기는 탁솔에 비해 랫트에서 약 2배 높으며 종양을 갖는 마우스에서 약 4배 더 높고, (5) 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 약제학적 조성물에서의 파클리탁셀의 대사는 탁솔 약제학적 조성물에서보다 더 낮았다. 랫트에게 주사한지 24 시간 후에, 총 방사능의 44%가 여전히 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 약제학적 조성물에서 파클리탁셀과 결합되어 있지만, 이에 비해 탁솔의 경우에는 22% 만이 결합되어 있다. 상기 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 약제학적 조성물의 약물동역학의 종국적인 효과, 즉 세포내 흡수의 증가, 반감기의 연장, 및 대사속도의 저하는 종양을 갖는 마우스에서 탁솔에 비해 종양 AUC의 1.7 배의 증가, 종양 C_{max} 의 1.2 배의 증가, 및 종양 반감기의 1.7 배의 증가를 나타내었다.
- [0089] **실시예 16**
- [0090] 본 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물과 관련된 부작용의 감소 및 독성의 감소를 나타낸다.
- [0091] 크레모포어가 부존재하는 상태에서 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 독특한 특성으로 인해, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 독성은 탁솔보다 실질적으로 더 낮다. 마우스 및 랫트에서의 전임상 연구에서, 마우스에서 단일 투여량의 급성 독성 연구는 LD_{50} 투여량이 탁솔에 비해 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물에서 약 59배 더 높은 것으로 나타났다. 마우스에서의 다중 투여량 독성 연구에서, LD_{50} 투여량이 탁솔에 비해 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물에서 약 10배 더 높은 것으로 나타났다. 추가적인 연구에서는, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물과 탁솔로 처리한 랫트에서의 골수억제의 정도를 평가하였다. 그 결과, 동등한 투여량에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물이 탁솔보다 랫트에서 상당히 더 낮은 골수억제를 나타내었다. 랫트에서의 급성 독성 연구에서, 대뇌 피질 괴사 또는 급성 신경독성이 탁솔을 9 mg/kg으로 투여받은 동물에서 관찰되었지만, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 조성물을 120 mg/kg의 이하의 투여량으로 투여받은 동물에서는 나타나지 않았다. 따라서, 파클리탁셀을 포함하는 조성물에서 알부민의 존재는 파클리탁셀을 포함하는 종래의 약제학적 조성물에 비해 실질적인 부작용 및 독성의 감소를 유발한다.
- [0092] **실시예 17**
- [0093] 본 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 인간에서의 임상적 효과를 나타낸다.
- [0094] 500 명이 넘는 인간 환자에서의 임상 연구는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물이 크레모포어-파클리탁셀 조성물(탁솔)에 비해 독성 및 부작용이 감소된다는 것을 지지하는 증거를 제공한다. 19 명의 환자를 대상으로 한 제 I 상 연구에서, 3 주마다 투여된 알부민-파클리탁셀의 최대내용량은 300 mg/m^2 이었다. 이것은 3 주마다 1 회 175 mg/m^2 으로 투여되는 크레모포어-파클리탁셀의 일반적으로 투여되는 투여량보다 실질적으로 더 높다. 이러한 환자에서의 혈액학적 독성은 과민반응을 나타내지 않았으며, 약한 신경병증을 나타냈으며, 혈관 자극 등과 같은 투여관련 부작용을 나타내지 않았다.
- [0095] 27 명의 환자의 또 다른 제 I 상 연구에서, 매 주마다 투여되는 알부민-파클리탁셀의 최대 내용량은 $125\text{--}150 \text{ mg/m}^2$ 이었다. 이것은 매 주마다 1 회 80 mg/m^2 으로 투여되는 크레모포어-파클리탁셀의 일반적으로 투여되는 투여량보다 실질적으로 더 높다. 이러한 환자에서의 혈액학적 독성은 과민반응을 나타내지 않았으며, 약한 신경병증을 나타냈으며, 혈관 자극 등과 같은 투여관련 부작용을 나타내지 않았다.
- [0096] 알부민-파클리탁셀을 43 명 및 63 명의 환자에게 3 주마다 각각 175 또는 300 mg/m^2 으로 투여하는 제 II 상 연

구에서, 혈액학적 독성은 각각 175 mg/m^2 및 300 mg/m^2 에서 $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$ 을 갖는 환자의 단지 7% 및 24%로 낮았다. 심각한 신경병증은 각각 175 mg/m^2 및 300 mg/m^2 를 투여받은 환자의 0% 및 14%에서 나타났다. 심각한 과민반응은 나타나지 않았으며, 혈액 자극, 주사부위의 통증 등과 같은 투여 관련 부작용의 발생은 나타나지 않았다. 이러한 부작용은 탁솔에서 나타나는 것보다 실질적으로 더 낮았다.

[0097] 알부민-파클리탁셀 조성물 ABI-007을 탁솔(크레모포어-파클리탁셀 함유)과 비교하는 제 III 상 실험에서, ABI-007의 투여량은 실질적으로 더 높았으며(260 mg/m^2 vs. 탁솔의 투여량 175 mg/m^2), 이는 ABI-007이 더 내용량이 높다는 것을 나타낸다. 알부민-파클리탁셀 조성물은 또한 크레모포어-파클리탁셀에 비해 현저히 더 낮은 호중구감소증을 나타내었다.

[0098] 실시예 18

[0099] 본 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물을 이용할 경우의 전임상 효능의 증가를 나타낸다.

[0100] 자궁경부 편평상피암 A431에 대한 알부민-파클리탁셀과 탁솔의 효과를 비교하는 in vitro 세포독성 연구는 알부민-파클리탁셀의 경우 IC_{50} 이 $0.0038 \text{ } 0.012 \text{ } \mu\text{g/ml}$ 그리고 탁솔의 경우 $0.012 \text{ } \mu\text{g/ml}$ 인 것으로 나타나, 알부민-파클리탁셀의 세포독성 활성의 증가를 나타내었다.

[0101] 무흉선 마우스에서의 다섯개의 서로 다른 인간 이종이식편 종양 모델(MX-1 유방, NCI-H522 폐, SK-OV-3 난소, PC-3 전립선, 및 HT-29 대장)에서, ABI-007의 MTD 또는 동등한 독성 투여량은 탁솔에 비해 1.5-3.4배 더 높았으며, 폐 종양($p=0.15$)를 제외한 모든 종양에서 종양 증식 지연($p<0.05$)이 통계학적으로 현저히 향상되는 것으로 나타났다.

[0102] MX 1 유방 모델에서, 알부민-파클리탁셀 치료 동물의 100%가 103 일동안 살아 남았으며, 이에 비해 동등한 투여량의 탁솔로 치료한 그룹에서는 20-40% 만이 살아 남았다.

[0103] 실시예 19

[0104] 본 실시예는 동맥 내로 투여할 경우 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 약제학적 조성물을 이용할 경우 임상적 효능의 증가를 나타낸다.

[0105] 본 명세서에 나타난 바와 같이, 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 약제학적 조성물의 동맥내 투여의 제 I/II 상 연구에서, 환자는 두부 & 경부 암($N=31$) 및 항문 암($N=12$)에 대해 등록되었다. 30 분에 걸쳐 경피 초선택적 동맥내 주입에 의해 투여량을 $120\text{-}300 \text{ mg/m}^2$ 로 증가시켰다. 두부 및 경부 암 환자는 76%의 반응율을 나타낸 반면에($N=29$), 항문암 환자는 64%의 반응율을 나타내었다($N=11$).

[0106] 실시예 20

[0107] 본 실시예는 3%의 오일을 함유하고 프로포폴 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다.

[0108] 1 중량%의 프로포폴을 함유하는 수중유 유제를 다음과 같이 제조하였다. 주사용수에 글리세롤(22 중량%) 및 인간 혈청 알부민(0.5 중량%)을 부가하고 녹을 때까지 교반함으로써 수상을 제조하였다. 그 수상을 필터($0.2 \text{ } \mu\text{m}$ 필터)를 통과시켰다. 계란 레시틴(0.4 중량%) 및 프로포폴(1 중량%)을 대두유(3 중량%)에 50°C 내지 60°C 에서 녹이고 녹을 때까지 교반함으로써 유상을 제조하였다. 유상을 수상에 부가하고, 5 분동안 10,000 RPM에서 균질화하였다. 그 조유제를 20,000 psi의 고압으로 균질화하고, 5°C 에서 15 주기동안 재순환시켰다.택일적으로는, 호모게나저를 통한 통과물(discrete passes)를 사용하였다. 최종 유제를 여과하고($0.2 \text{ } \mu\text{m}$ 필터), 질소 하에서 보관하였다. 그 결과 생성된 약제학적 조성물은 다음의 일반적인 범위의 구성성분(중량%)을 함유하였다: 프로포폴 0.5-5%; 인간 혈청 알부민 0.5-3%; 대두유 0.5-3.0%; 계란 레시틴 0.12-1.2%; 글리세롤 2.25%; 주사용수를 가하여 100이 되도록 함; pH 5-8. 적절한 킬레이트, 예를 들어 디페록사민(0.001-0.1%)를 선택적으로 부가하였다.

[0109] 실시예 21

[0110] 본 실시예는 5%의 오일을 함유하고 프로포폴 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다.

[0111] 1 중량%의 프로포폴을 함유하는 수중유 유제를 다음과 같이 제조하였다. 주사용수에 글리세롤(22 중량%) 및 인간 혈청 알부민(0.5 중량%)을 부가하고 녹을 때까지 교반함으로써 수상을 제조하였다. 그 수상을 필터($0.2 \text{ } \mu\text{m}$

필터)에 통과시켰다. 계란 레시틴(0.8 중량%) 및 프로포폴(1 중량%)을 대두유(5 중량%)에 50℃ 내지 60℃에서 녹이고 녹을 때까지 교반함으로써 유상을 제조하였다. 유상을 수상에 부가하고, 5 분동안 10,000 RPM에서 균질화하였다. 그 조유제를 20,000 psi의 고압으로 균질화하고, 5℃ 에서 15 주기동안 재순환시켰다. 택일적으로, 호모게나저를 통한 통과물(discrete passes)를 사용하였다. 최종 유제를 여과하고(0.2 μ m 필터), 질소 하에서 보관하였다. 그 결과 생성된 약제학적 조성물은 다음의 일반적인 범위의 구성성분(중량%)을 함유하였다: 프로포폴 0.5-5%; 인간 혈청 알부민 0.5-3%; 대두유 0.5-10.0%; 계란 레시틴 0.12-1.2%; 글리세롤 2.25%; 주사용수를 가하여 100이 되도록 함; pH 5-8. 적절한 킬레이터, 예를 들어 디페록사민(0.001-0.1%)를 선택적으로 부가하였다.

[0112] 실시예 22

[0113] 본 실시예는 프로포폴 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다.

[0114] 실시예 18에 나타난 것과 유사한 방법을 이용하여, 알부민 및 트윈 80을 함유하는 프로포폴 조성물을 제조하였다. 주사용수에 글리세롤(2.25 중량%), 인간 혈청 알부민(0.5 중량%), 트윈 80(1.5 중량%), 및 디페록사민 메실레이트(0.1 중량%)를 부가하고 녹을 때까지 교반함으로써 수상을 제조하였다. 그 수상을 필터(0.2 μ m 필터)에 통과시켰다. 프로포폴(1 중량%)를 그 수상에 부가하고 5 분간 10,000 RPM에서 균질화하였다. 그 조유제를 20,000 psi의 고압으로 균질화하고, 5℃ 에서 15 주기동안 재순환시켰다. 택일적으로, 호모게나저를 통한 통과물(discrete passes)를 사용하였다. 최종 유제를 여과하고(0.2 μ m 필터), 질소 하에서 보관하였다. 그 결과 생성된 약제학적 조성물은 다음의 일반적인 범위의 구성성분(중량%)을 함유하였다: 프로포폴 0.5-5%; 인간 혈청 알부민 0.5-3%; 트윈 80 0.1-1.5%; 디페록사민 메실레이트 0.0001-0.1%; 글리세롤 2.25%; 주사용수를 가하여 100이 되도록 함; pH 5-8.

[0115] 실시예 23

[0116] 본 실시예는 프로포폴, 알부민, 및 오일이 없는 비타민 E-TPGS를 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다.

[0117] 실시예 19에 나타난 것과 유사한 방법을 이용하여, 알부민 및 비타민 E-TPGS 를 함유하는 프로포폴 조성물을 제조하였다. 주사용수에 글리세롤(2.25 중량%), 인간 혈청 알부민(0.5 중량%), 비타민 E-TPGS(1 중량%), 및 디페록사민 메실레이트(0.1 중량%)를 부가하고 녹을 때까지 교반함으로써 수상을 제조하였다. 그 수상을 필터(0.2 μ m 필터)에 통과시켰다. 프로포폴(1 중량%)를 그 수상에 부가하고 5 분간 10,000 RPM에서 균질화하였다. 그 조유제를 20,000 psi의 고압으로 균질화하고, 5℃ 에서 15 주기동안 재순환시켰다. 택일적으로, 호모게나저를 통한 통과물(discrete passes)를 사용하였다. 최종 유제를 여과하고(0.2 μ m 필터), 질소 하에서 보관하였다. 그 결과 생성된 약제학적 조성물은 다음의 일반적인 범위의 구성성분(중량%)을 함유하였다: 프로포폴 0.5-5%; 인간 혈청 알부민 0.5-3%; 비타민 E-TPGS 0.5-4.0%; 선택적으로 디페록사민 메실레이트 0.0001-0.1%; 글리세롤 2.25%; 주사용수를 가하여 100이 되도록 함; pH 5-8.

[0118] 실시예 24

[0119] 본 실시예는 프로포폴, 알부민, 비타민 E-TPGS, 및 1%의 오일을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다.

[0120] 다음과 같은 방법에 의해, 1 중량%의 프로포폴을 함유하는 유제를 제조하였다. 주사용수에 글리세롤(2.25 중량%) 및 인간 혈청 알부민(0.5 중량%)을 부가하고 녹을 때까지 교반함으로써 수상을 제조하였다. 그 수상을 필터(0.2 μ m 필터)를 통해 통과시켰다. 계면활성제, 예를 들어 비타민 E-TPGS(0.5%)를 그 수상에 부가하였다. 유상은 프로포폴(1 중량%) 및 1%의 대두유로 구성되었다. 그 유상을 수상에 부가하고 5 분간 10,000 RPM에서 균질화하였다. 그 조유제를 20,000 psi의 고압으로 균질화하고, 5℃ 에서 15 주기동안 재순환시켰다. 택일적으로, 호모게나저를 통한 통과물(discrete passes)를 사용하였다. 최종 유제를 여과하고(0.2 μ m 필터), 질소 하에서 보관하였다.

[0121] 그 결과 생성된 약제학적 조성물은 다음의 일반적인 범위의 구성성분(중량%)을 함유하였다: 프로포폴 0.5-5%; 인간 혈청 알부민 0.01-3%; 비타민 E-TPGS 0.1-2%; 대두유 또는 기타 오일 0.1%-5%; 글리세롤 2.25%; 주사용수를 가하여 100이 되도록 함; pH 5-8. 디페록사민 메실레이트는 선택적으로 부가하였다(0.001-0.1 중량%).

[0122] 실시예 25

[0123] 본 실시예는 프로포폴, 알부민, 비타민 E-TPGS, 1%의 오일, 및 음으로 하전된 구성성분을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다.

- [0124] 다음과 같은 방법에 의해, 1 중량%의 프로포폴을 함유하는 유제를 제조하였다. 주사용수에 글리세롤(2.25 중량%) 및 인간 혈청 알부민(0.5 중량%)을 부가하고 녹을 때까지 교반함으로써 수상을 제조하였다. 그 수상을 필터(0.2 μm 필터)를 통해 통과시켰다. 계면활성제, 예를 들어 비타민 E-TPGS(0.5%)를 그 수상에 부가하였다. 유상은 프로포폴(1 중량%) 및 1%의 대두유로 구성되었다. 소량의 음으로 하전된 구성성분(0.001%-1%), 예를 들어 인지질 또는 담즙산염을 부가하였다. 그 유상을 수상에 부가하고 5 분간 10,000 RPM에서 균질화하였다. 그 조 유제를 20,000 psi의 고압으로 균질화하고, 5°C 에서 15 주기동안 재순환시켰다. 택일적으로, 호모게나저를 통한 통과물(discrete passes)를 사용하였다. 최종 유제를 여과하고(0.2 μm 필터), 질소 하에서 보관하였다.
- [0125] 그 결과 생성된 약제학적 조성물은 다음의 일반적인 범위의 구성성분(중량%)을 함유하였다: 프로포폴 0.5-5%; 인간 혈청 알부민 0.01-3%; 비타민 E-TPGS 0.1-2%; 대두유 또는 기타 오일 0.1%-5%; 글리세롤 2.25%; 주사용수를 가하여 100이 되도록 함; pH 5-8. 디페록사민은 선택적으로 부가하였다(0.001-0.1 중량%).
- [0126] **실시예 26**
- [0127] 본 실시예는 프로포폴, 알부민, 비타민 E-TPGS, 1%의 오일, 및 음으로 하전된 구성성분(소듐 데옥시콜레이트)을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다.
- [0128] 다음과 같은 방법에 의해, 1 중량%의 프로포폴을 함유하는 유제를 제조하였다. 주사용수에 글리세롤(2.25 중량%) 및 인간 혈청 알부민(0.5 중량%)을 부가하고 녹을 때까지 교반함으로써 수상을 제조하였다. 그 수상을 필터(0.2 μm 필터)를 통해 통과시켰다. 계면활성제, 예를 들어 비타민 E-TPGS(0.5%)를 그 수상에 부가하였다. 유상은 프로포폴(1 중량%) 및 1%의 대두유로 구성되었다. 소량의 음으로 하전된 구성성분(0.001%-1%), 예를 들어 소듐 데옥시콜레이트를 부가하였다. 그 유상을 수상에 부가하고 5 분간 10,000 RPM에서 균질화하였다. 그 조 유제를 20,000 psi의 고압으로 균질화하고, 5°C 에서 15 주기동안 재순환시켰다. 택일적으로, 호모게나저를 통한 통과물(discrete passes)를 사용하였다. 최종 유제를 여과하고(0.2 μm 필터), 질소 하에서 보관하였다.
- [0129] 그 결과 생성된 약제학적 조성물은 다음의 일반적인 범위의 구성성분(중량%)을 함유하였다: 프로포폴 0.5-5%; 인간 혈청 알부민 0.01-3%; 비타민 E-TPGS 0.1-2%; 대두유 또는 기타 오일 0.1%-5%; 글리세롤 2.25%; 주사용수를 가하여 100이 되도록 함; pH 5-8. 디페록사민은 선택적으로 부가하였다(0.001-0.1 중량%).
- [0130] **실시예 27**
- [0131] 본 실시예는 프로포폴, 알부민, 비타민 E-TPGS, 1%의 오일, 및 음으로 하전된 구성성분(인지질, 담즙산염, 폴리 아미노산 등)을 포함하는 약제학적 조성물의 제조를 나타낸다.
- [0132] 1 중량%의 프로포폴을 함유하는 유제를 다음과 같이 제조하였다. 주사용수에 글리세롤(2.25 중량%) 및 인간 혈청 알부민(0.5 중량%)을 부가하고 녹을 때까지 교반함으로써 수상을 제조하였다. 그 수상을 필터(0.2 μm 필터)를 통해 통과시켰다. 계면활성제, 예를 들어 비타민 E-TPGS(0.5%)를 그 수상에 부가하였다. 유상은 프로포폴(1 중량%) 및 1%의 대두유로 구성되었다. 소량의 음으로 하전된 구성성분(0.001%-1%), 예를 들어 포스파티딜 콜린을 부가하였다. 그 유상을 수상에 부가하고 5 분간 10,000 RPM에서 균질화하였다. 그 조 유제를 20,000 psi의 고압으로 균질화하고, 5°C 에서 15 주기동안 재순환시켰다. 택일적으로, 호모게나저를 통한 통과물(discrete passes)를 사용하였다. 최종 유제를 여과하고(0.2 μm 필터), 질소 하에서 보관하였다.
- [0133] 그 결과 생성된 약제학적 조성물은 다음의 일반적인 범위의 구성성분(중량%)을 함유하였다: 프로포폴 0.5-5%; 인간 혈청 알부민 0.01-3%; 비타민 E-TPGS 0.1-2%; 대두유 또는 기타 오일 0.1%-5%; 글리세롤 2.25%; 주사용수를 가하여 100이 되도록 함; pH 5-8. 디페록사민은 선택적으로 부가하였다(0.001-0.1 중량%).
- [0134] **실시예 28**
- [0135] 본 실시예는 프로포폴의 알부민과의 결합을 나타낸다.
- [0136] 프로포폴의 알부민과의 결합을 다음과 같이 결정하였다. 프로포폴의 용해도를 물에서 그리고 알부민 함유 용액에서 시험하였다. 프로포폴 250 μL 를 물 또는 알부민 용액 10 mL에 부가하고 신틸레이션 바이얼에서 2 시간동안 교반하였다. 그런 다음, 그 용액을 15 mL 폴리에틸렌 원심분리 튜브로 옮기고 16 시간동안 40°C에서 보관하였다. 물 및 알부민 용액의 샘플을 프로포폴에 대해 어세이 하였다. 프로포폴의 수용해도는 0.12 mg/mL인 것으로 결정되었다. 프로포폴의 알부민 용액에서의 용해도는 알부민의 농도에 의존하였으며, 알부민 농도가 2%(20 mg/mL)일 경우 0.44 mg/mL로 증가하였다. 그 용액을 30 kD MWCO 필터를 통해 한외여과하고, 그 여액을 프로포폴에 대해 어세이 하였다. 프로포폴/물 용액에서, 프로포폴 61%를 여액에서 회수한 반면에, 프로포폴/알부민 용액에서는 단지 14% 만이 여액에서 회수되었으며, 이는 프로포폴의 알부민과의 실질적인 결합을 나타낸다. 이

러한 결과에 기초하면, 프로포폴을 포함하는 약제학적 조성물에 알부민을 부가는 프로포폴의 알부민 결합에 의해 유리 프로포폴의 양의 감소를 유발한다.

[0137] 실시예 29

[0138] 본 실시예는 여과/막 접촉에 의해 약제학적 조성물에서의 유리 프로포폴의 감소를 나타낸다.

[0139] 실시예 28에 나타낸 실험에서 관찰되는 바와 같이, 프로포폴을 포함하는 약제학적 조성물의 여과 또는 한외여과는 유리 프로포폴의 양의 감소를 유발한다. 각각 1%의 프로포폴(10 mg/mL)을 함유하는 Diprivan 및 알부민을 포함하는 본 발명에 따라 제조된 약제학적 조성물을 30 kD 막을 이용하여 한외여과 하였다. 여액에서의 유리 프로포폴의 양을 HPLC를 이용하여 측정하였다. 여액에서의 유리 프로포폴의 농도는 Diprivan의 경우 약 17 µg/mL인 반면에, 본 발명의 약제학적 조성물의 경우에는 7 µg/mL 이었다. 이러한 결과는 프로포폴 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 경우 2배 보다 더 크게 유리 프로포폴의 효과적인 감소에 해당된다.

[0140] 실시예 30

[0141] 본 실시예는 프로포폴 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 것을 나타낸다.

[0142] 프로포폴 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 해로운 피부 감지를 상업적으로 입수 가능한 프로포폴 제제 Diprivan의 그것과 비교하기 위해, 무작위의 이중맹검 임상시험을 수행하였다. 시험은 우수 임상 관리기준 (Good Clinical Practice)에 따라 수행하였으며, 시험대상 사람으로부터 시험에 대한 동의를 얻었다. 성인이면 어떤 성별이든 골절되지 않고 손등이 명백히 정상 피부이기만 하면 본 시험에 적합하다.

[0143] 원래 냉장고에 보관하던 제제를 실온으로 한 다음, 제제 10 µl를 개체의 양쪽 손등에 동시에 서서히 가하였다. 제제에 대한 손에서의 전체적인 반응 및 느낌을 기록하였다. 이러한 연구의 결과를 표 1에 나타내었다.

표 1

개체에 대한 시험 순서	ABI-프로포폴 감지에 대한 개체의%		Diprivan 감지에 대한 개체의%	
	약한 열감 또는 자통 증 또는 찢히는 통증	무감각	약한 열감 또는 자 통증 또는 찢히는 통증	무감각
제 1 적용	0.0	100.0	75	25

[0145] 실시예 31 본 실시예는 프로포폴을 포함하는 약제학적 조성물에 항산화제로서 디페록사민을 사용하는 것을 나타낸다. 프로포폴 및 알부민을 포함하고 트윈이나 TPGS를 함유하는 약제학적 조성물을 프로포폴의 산화를 억제하는데 있어서의 디페록사민 메실레이트의 효과를 시험하기 위해 4°C, 25°C, 또는 40°C에서 보관하였다. 이러한 제제에서의 프로포폴의 농도를 시간의 경과에 따라 측정하여, 디페록사민의 항산화 활성을 결정하였다. 그 데이터를 시간 0에 대한 상대적인 %역가(potency)으로서 표 2 및 3에 나타내었다.

표 2

알부민/트윈 제제

	1 달 저장		
	4°C	25°C	40°C
온도	4°C	25°C	40°C
대조군	100%	88%	48%
0.01% Def	100%	89%	61%
0.1% Def	100%	89%	64%

표 3

알부민/TPGS 제제

	1 달 저장		
	4°C	25°C	40°C
온도	4°C	25°C	40°C
대조군	99%	73%	42%
0.01% Def	99%	87%	55%
0.1% Def	99%	85%	58%

[0148] 이러한 조건 하에서, 디페록사민은 프로포폴의 산화 수준을 감소시키는데 유효하다. 그 효과는 더 높은 온도에서 보다 증진되었다. 4℃에서는 유의적인 산화가 전혀 나타나지 않았다. 이러한 연구는 불활성이지 않거나 Teflon 코팅된 스탱퍼(stopper)를 이용하여 수행하였다.

[0149] 실시예 32

[0150] 이 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물(ABI-007)의 폐내 전달을 나타낸다. 이 연구의 목적은 Sprague Dawley 랫트에게 기관내 점적주입법을 수행한 다음, 혈액 및 조직중에서의 [³H]ABI-007의 시간 경로를 결정하는 것이었다.

[0151] 동물에게 투여되는 기관내 투여량 제제의 목표 부피는 체중 kg당 1.5 mL의 투여량 부피에 기초하여 계산하였다. 투여 장치는 1-mL 가스-타이트 루어락 시린지(gas-tight, luer-lock syringe)에 부착된 Penn-Century 마이크로 스프레이어로 구성되었다(Model 1A-1B; Penn-Century, Inc., Philadelphia, PA; Delong Distributors, Long Branch, NJ로부터 구입). 투여 제제의 적절한 부피를 투여 장치로 빨아 들이고, 채워진 장치를 칭량하여 중량을 기록하였다. 카테터를 마취된 동물의 기관에 위치시키고, 투여 장치의 마이크로스프레이어 부분을 카테터를 통해 기관에 위치시킨 다음, 일 회 투여량을 투여하였다. 일 회 투여량의 투여 후에, 빈 투여 장치를 재칭량하여 투여장치의 투여 전과 투여 후의 중량 차이로서 투여된 투여량을 계산하였다. 모든 동물의 평균 투여량은 체중 kg당 4.7738±0.0060(CV 1.5059) mg 파클리탁셀이었다.

[0152] 약 250 μL의 혈액 샘플을 하기 이미 결정된 투여-시간 포인트에서 JVC 랫트의 내재하는 목정맥 캐놀라로부터 수집하였다: 1, 5, 10, 15, 30, 및 45 분(min), 그리고 1, 4, 8, 및 24 시간(h). 10 분, 45 분, 및 2 시간에 희생시킨 동물로부터 얻어낸 혈액 샘플 뿐만 아니라, 24-h 혈액 샘플을 희생 시 마취된 랫트로부터 심장천자에 의해 수집하였다. 총 방사능 활성을 분석한 모든 혈액 샘플을 미리 무게가 측정된 샘플 튜브에 분배하고, 그 샘플 튜브를 다시 무게를 칭량하고, 각각의 샘플의 무게를 차감에 의해 계산하였다. 희생 시 각각의 동물로부터 수집된 혈액의 250 μL 분취액뿐만 아니라 목정맥으로부터 얻어진 혈액 샘플을 총 삼중수소 함량에 대해 어세이 하였다.

[0153] 모든 랫트에서, 혈액중의 삼중수소의 최대농도는 투여한지 5 분(0.0833 hr)에 관찰되었다. 4 내지 24 시간의 시간 간격으로 결정된 삼중수소의 제거 반감기는 19.73 시간 내지 43.02 시간 범위에 있다. 이러한 간격은 오직 3 개의 데이터 포인트를 포함하며, 그것은 이러한 파라미터의 다양성을 설명할 수 있다는 것을 알아야 한다. 혈중으로부터 삼중수소의 명백한 클리어런스는 0.04 L/h의 크기이다. 이러한 실험의 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

[0154] [³H]ABI-007의 기관내 점적주입 후에 랫트에서의 혈액 삼중수소 농도 vs. 시간의 비컴파트먼트 분석의 프로파일

파라미터	평균+/-SD
C _{max} (mg-eqL)	1.615 +/- 0.279
T _{max} (hr)	0.0833 +/- 0.0
t _{1/2} 베타 (hr)	33.02 +/- 1.99
AUC _{최종} (mg-eq x hr/L)	7.051 +/- 1.535
Cl/F (L/hr)	0.0442 +/- 0.0070
Fa (생체이용율)	1.229 +/- 0.268

[0155] [³H]ABI-007의 기관내 투여로부터 유래된 삼중수소의 생체이용율을 평가하기 위해, [³H]ABI-007-유래 방사능의 평균 혈중농도를 시간의 함수로서 분석하였다. 이러한 분석은 6.1354 mg-eq hr/L 의 AUC(AUC_{최종})을 나타내었다. 이러한 데이터에 기초하면, [³H]ABI-007의 기관 내 투여로부터 유래된 방사능은 생체이용율이 매우 높다. 이러한 분석은 총 방사능 활성에 기초한다.[³H]ABI-007 유래 삼중수소는 기관내 점적주입 후에 신속하게 흡수된다. [³H]ABI-007의 기관내 투여 후의 혈액 중의 삼중수소에 대한 평균 흡수 및 제거 반감기(각각

k_{01} 반감기 및 k_{10} 반감기)(평균 $\pm$ SD)는 각각 0.0155 $\pm$ 0.0058 및 4.738 $\pm$ 0.360 L/hr 였다. 평균 혈중으로부터 삼중수소의 명백한 클리어스는 0.1235 $\pm$ 0.0180 L/hr 였다(상기 표 4 참조). [^{3} H]ABI-007로부터 유래된 삼중수소는 기관내 투여 후에 흡수되고 분포되었다. 혈중 삼중수소의 시간 경로는 평균 흡수 및 제거 반감기가 각각 0.0155 및 4.738 hr인 2-컴파트먼트 모델에 의해 잘 설명되었다. 투여된 투여량의 약 28%는 기관내 투여 후 10 분에서 폐에서 회수되었다. 모든 시간 포인트에서 투여량의 1% 미만이 위장관계를 제외한 다른 조직에서 회수되었다. [^{3} H]CapsolTM을 이용한 이미 수행된 정맥내 투여 연구로부터의 결과에 기초하면, 기관내 투여로부터 유래된 삼중수소의 생체이용율이 이러한 투여 그룹에서의 3 마리의 동물에서 1.229 $\pm$ 0.268(평균 $\pm$ SD)였다. 그러나, 이러한 생체이용율의 평가는 총방사능에 기초한다는 것을 알아야 한다. 놀랍게도, 알부민과 함께 분 발명을 이용하여 폐 경로에 투여되는 파클리탁셀은 신속한 생체 이용이 가능하며, 이는 폐 내피를 통한 탁월한 수송을 나타낸다. 동물에서의 독성은 전혀 나타나지 않았으며, 이는 세포독성물질의 폐내 투여가 폐 독성을 유발하는 것으로 알려져 있기때문에 놀랍다.

[0156] 적절한 양의 방사능이 투여 후 24 시간 후에 위장관계(내용물 포함)에 존재하였다(기관내 투여량의 27%). 위장관계에서의 삼중수소의 양은 점액섬모 클리어런스 및 그 이후의 연하에 의한 호흡기로부터의 삼중수소의 담즙배설 또는 클리어런스에 의한 것일 수 있다.

[0157] 실시예 33

[0158] 본 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 폐내 투여에 대한 Arerotech II 및 Pari 네블라이저의 조사를 나타낸다.

[0159] 본 연구는 다음 조건 하에서 파클리탁셀-알부민 함유 약제학적 조성물 ABI-007을 이용하여 수행하였다: 실온(20-23°C), 상대습도(48-54%), 주위압력(629 mmHg), 네블라이저 유속(Aerotech II의 경우 10 L/분; Pari의 경우 32 lb/in²), 작동 시간(15 내지 60 초), 샘플 부피(1.5 mL), ABI-007 파클리탁셀 농도(5, 10, 15, 및 20 mg/mL).

[0160] ABI-007을 5-15 mg/mL의 농도 범위로 재구성할 경우, Aerotech II 및 Pari 네블라이저 모두 적합한 전체적인 효율(30-60%)을 제공하였다. Pari 네블라이저의 효율이 Aerotech II 네블라이저의 그것보다 더 높은 효율을 나타내었다. Pari 네블라이저 효율은 ABI-007 농도가 증가함에 따라 다소 감소하였다. 탁월하게 미세한 입자분획이 관찰되었다(74%-96%). Aerotech II 네블라이저는 Pari 네블라이저보다 더 미세한 입자 분획을 가졌다. 미세 입자 분획은 농도에 의존하지 않았다.

[0161] Pari 네블라이저는 15 mg/mL의 ABI-007 용액을 이용하여 30 분도 되지 않아 파클리탁셀 100 mg을 전달하였다. Aerotech II 네블라이저는 10 mg/mL 또는 15 mg/mL의 ABI-007 용액을 이용하여 약 65 분 후에 파클리탁셀 100 mg을 전달하였다. 수행 안정성을 Aerotech II 및 Pari 네블라이저 모두에 대해 시험하였다. 두 종류 모두의 에어로졸 농도 및 효율은 약물이 소진될 때까지 안정하였다. 15 mg/mL 에서, Pari 네블라이저는 Aerotech II 네블라이저의 2 배의 속도로 약물을 소비하였으며, Aerotech II 네블라이저의 그것보다 더 진한 에어로졸 농도를 생성시켰다.

[0162] 결론적으로, 파클리탁셀의 나노입자/알부민 제제(ABI-007)는 폐내 경로에 의해 투여 시 랫트에서 탁월한 생체이용율을 나타낸다. 투여된 투여량에서 일찍 나타나는 독성에 대한 어떠한 명백한 신호도 존재하지 않았다. 나노입자 파클리탁셀(ABI-007)의 폐내 전달은 종래의 네블라이저를 이용하여 이루어질 수 있다.

[0163] 실시예 34

[0164] 본 실시예는 알부민 및 라파마이신을 포함하는 약제학적 조성물의 폐내 투여를 기재한다. 이 연구의 목적은 Sprague Dawley 랫트에게 기관내 점적주입법을 수행한 다음, 정맥내 점적주입과 비교하여 혈액중에서의 라파마이신의 폐내 흡수를 결정하는 것이었다.

[0165] 동물에게 투여되는 기관내 투여 제제의 목표 부피는 체중 kg당 1 mL의 투여량 부피에 기초하여 계산하였다. 기관내 투여 장치는 1-mL 가스-타이트 루어락 시린지(gas-tight, luer-lock syringe)에 부착된 Penn-Century 마이크로스프레이어로 구성되었다(Model 1A-1B; Penn-Century, Inc., Philadelphia, PA; DeLong Distributors, Long Branch, NJ로부터 구입). 투여 제제의 적절한 부피를 투여 장치로 빨아 들이고, 채워진 장치를 칭량하여 중량을 기록하였다. 카테터를 마취된 동물의 기관에 위치시키고, 투여 장치의 마이크로스프레이어 부분을 카테터를 통해 기관에 위치킨 다음, 일 회 투여량을 투여하였다. 일 회 투여량의 투여 후에, 빈 투여 장치를 재칭

량하여 투여장치의 투여 전과 투여 후의 중량 차이로서 투여된 투여량을 계산하였다.

[0166] 약 250 μ L의 혈액 샘플을 하기 이미 결정된 투여-시간 포인트에서 랫트의 내재하는 목정맥 캐놀라로부터 수집하였다: 1, 5, 10, 15, 30, 및 45 분(min), 그리고 1, 4, 8, 및 24 시간(h). 모든 혈액 샘플을 미리 무게가 측정된 샘플 튜브에 분배하고, 그 샘플 튜브를 다시 무게를 칭량하고, 각각의 샘플의 무게를 차감에 의해 계산하였다. 수집한 혈액 샘플을 LC/MS/MS를 이용하여 총 라파마이신 농도에 대해 에세이 하였다.

[0167] 놀랍게도, 결과는 폐내 전달 경로에 의해 투여된 라파마이신과 정맥내로 투여된 라파마이신의 혈중 농도가 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 알부민을 포함하는 약제학적 조성물을 이용하여 폐내 경로에 의해 투여되는 라파마이신의 생체이용율은 109%인 것으로 계산되었으며, 이는 폐 내피를 통한 약물의 탁월한 수송을 나타낸다.

[0168] 실시예 35

[0169] 본 실시예는 본 발명에 따라 제조된 라파마이신 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 폐내 투여 후의 알부민-라파마이신의 조직 분포를 나타낸다. 이 연구의 목적은 정맥내 점적주입의 경우와 비교하여 Sprague-Dawley 랫트에게 기관내 점적주입 후에 조직에서의 라파마이신의 폐의 흡수를 결정하는 것이다.

[0170] 동물에게 투여되는 기관내 투여 제제의 목표 부피는 체중 kg당 1 mL의 투여량 부피에 기초하여 계산하였다. 투여 장치는 1-mL 가스-타이트 루어락 시린지(gas-tight, luer-lock syringe)에 부착된 Penn-Century 마이크로스프레이어로 구성되었다(Model 1A-1B; Penn-Century, Inc., Philadelphia, PA; DeLong Distributors, Long Branch, NJ로부터 구입). 투여 제제의 적절한 부피를 투여 장치로 빨아 들이고, 채워진 장치를 칭량하여 중량을 기록하였다. 카테터를 마취된 동물의 기관에 위치시키고, 투여 장치의 마이크로스프레이어 부분을 카테터를 통해 기관에 위치킨 다음, 일 회 투여량을 투여하였다. 일 회 투여량의 투여 후에, 빈 투여 장치를 재칭량하여 투여장치의 투여 전과 투여 후의 중량 차이로서 투여된 투여량을 계산하였다.

[0171] 10 분, 45 분, 2 시간, 및 24 시간 포인트에서 그룹당 3 마리 랫트의 뇌, 폐, 및 간으로부터 샘플을 수집하였다. 그 샘플을 수집하고 LC/MS/MS를 이용하여 총 라파마이신 농도를 분석하였다. 그 결과는 폐내로 전달 시 폐 조직에서의 라파마이신의 농도가 정맥내 전달에 비해 더 높은 것으로 나타났다. 그러나, 뇌에서의 총농도는 정맥내 투여(IV)에 비해 기관내 투여(IT) 시 더 낮았다. 간에서는, IT 또는 IV 전달이 라파마이신 농도의 차이를 나타내지 않았다. 이러한 결과에 기초하면, 라파마이신의 폐내 투여는 라파마이신의 높은 국소 농도가 유익한 질환(예: 폐 이식)의 치료에 적절할 것이다.

[0172] 실시예 36

[0173] 본 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물(ABI-007)의 경구 투여를 나타낸다.

[0174] 삼중수소화된 ABI-007을 이용하여 랫트에게 경구 개비지(gavage)를 수행한 다음 파클리탁셀의 경구 생체이용율을 결정하였다. 밤새 절식 후, 5 마리의 랫트(그룹 A)에게 ABI-007 중의 5.5 mg/kg의 파클리탁셀을 제공하고, 또 다른 5 마리의 랫트(그룹 B)에게는 사이클로스포린(5.0 mg/kg)으로 미리 처리한 다음 ABI-007의 파클리탁셀 5.6 mg/kg을 투여하였다. 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 및 24 시간에서 채취한 혈중 샘플의 약물동태학적 분석을 혈중 샘플에서 연소에 의해 방사능을 결정한 후에 수행하였다. 경구 생체이용율을 이미 획득된 정맥 내 데이터와 비교함으로써 결정하였다. 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

표 5

경구투여 후의 ^3H -파클리탁셀 유래 방사능의 평균 AUC_{0-24} , C_{max} , T_{max} , 및 %흡수

그룹	치료	투여량/경로 mg/kg	AUC_{0-24} ($\mu\text{g eq} \times \text{hr/mL}$)	흡수 (%)	C_{max} (mg/kg) ($\mu\text{g} \times \text{eq/mL}$)	T_{max} (hr)
A	통상적인 식염수 중의 ABI-007	5.5/PO(P)	2.92	44.3	0.245	1
B	CsA를 갖는 통상적인 식염수 중의 ABI-007	5/PO(C), 5.6/PO(P)	8.02	121.1	0.565	0.5

[0175]

- [0176] AUC_{0-24} IV($6.06 \mu\text{g} \times \text{hr}./\text{mL}$) 및 IV 투여량(5.1 gmkg)을 퍼센트 흡수(ABI-0007의 IV 투여량에 기초한 데이터)를 계산하기 위해 사용하였다.
- [0177] ABI-007 단독에서 44%의 경구 생체이용율이 나타났다. 이것은 다른 파클리탁셀 제제에 비해 현저히 더 크다. 생체이용율은 동물을 사이클로스포린(CsA)로 처리할 경우 121%로 증가하였다. 이것은 CsA가 위장관계로부터 파클리탁셀과 같은 화합물의 흡수를 정상적으로 억제하는 p-당단백질 펌프의 공지된 억제제이기 때문인 것으로 예측된다. 100% 보다 더 큰 생체이용율은 파클리탁셀의 위장관으로의 담즙 배설 후에 재흡수에 의한 것으로 설명될 수 있다. 다른 공지된 억제제 또는 흡수 증진제 또한 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0178] **실시예 37**
- [0179] 본 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 시 파클리탁셀의 적혈구 및 종양세포로의 침투의 향상을 나타낸다.
- [0180] 인간 MX-1 유방암 프래그먼트를 무흉선 마우스에 피하로 이식하였다. 앞서 기재한 바와 같이 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물("파클리탁셀-알부민") 및 탁솔을 $25 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ 파클리탁셀의 특정 활성으로 ^3H 파클리탁셀을 갖도록 제조하였다. 종양 부피가 약 500 mm^3 에 도달할 때, $20 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 방사성동위원소로 표지된 파클리탁셀-알부민 또는 탁솔을 식염수 중에서 정맥 내로 투여하였다. 투여 후 5, 15, 및 30 분, 그리고 1, 3, 8, 및 24 시간에 혈장, 혈액, 및 종양 조직을 샘플링하고 방사능을 분석하였다. 종양 약물동역학적 상수(AUC 및 흡수상수) WiNonlinn, Pharsight, USA를 이용하여 분석하였다.
- [0181] 파클리탁셀-알부민은 약물의 정맥내 투여 후에 혈장/혈액 방사능 비율의 신속한 감소에 의해 나타는 바와 같이 적혈구(RBCs)로 신속한 분배를 나타내었다. RBCs로의 완전한 분배가 파클리탁셀-알부민 투여 후 1 시간 정도에 일찍 나타났다. 대조적으로, 탁솔로 제제화된 파클리탁셀의 분배는 훨씬 더 느렸으며 8 시간 이상 지난 후에도 완전하지 않았다.
- [0182] 파클리탁셀-알부민은 탁솔보다 3.3 배 더 큰 흡수상수(K_a)로 종양조직으로의 신속한 분배를 나타내었다. K_a 는 파클리탁셀-알부민 및 탁솔 각각이 0.43 hr^{-1} 및 0.13 hr^{-1} 이었다. 파클리탁셀의 신속한 흡수는 탁솔보다 파클리탁셀-알부민의 경우가 33% 더 높은 종양 AUC를 유발하였다. 그 AUC는 파클리탁셀-알부민 및 탁솔 각각에 대해 $3632 \text{ nCi}\cdot\text{hr}/\text{g}$ 및 $2739 \text{ nCi}\cdot\text{hr}/\text{g}$ 이었다.
- [0183] **실시예 38**
- [0184] 본 실시예는 마우스에 투여되는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 안정성을 나타낸다.
- [0185] 무흉선 마우스를 5 일 연속으로 투여량을 증가시켜 가면서 파클리탁셀-알부민 및 탁솔로 치료하였다. LD_{50} 을 결정하기 위해 생존을 투여량에 대해 표시하였다. 생존은 파클리탁셀-알부민의 경우가 탁솔에 비해 매우 향상되었다($p=0.017$, ANOVA). 파클리탁셀-알부민 및 탁솔의 LD_{50} 은 q1d x 5 스케줄에서 각각 $47 \text{ mg}/\text{kg}/\text{일}$ 및 $30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{일}$ 로 계산되었다. $13.4 \text{ mg}/\text{kg}/\text{일}$ 의 투여량 수준에서, 파클리탁셀-알부민 및 탁솔 모두 각각 1%의 치사율(72 마리의 마우스 중에서 1 마리 사망) 및 4%(47 마리의 마우스 중에서 2 마리 사망)로 내성이 좋았다(well tolerated). $20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{일}$ 의 투여량 수준에서, 파클리탁셀-알부민의 치사율은 1%(72 마리의 마우스 중에서 1 마리 사망)였으며 이이 비해 탁솔의 치사율은 17%(47 마리의 마우스 중에서 8 마리 사망)였다($p=0.0025$). $30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{일}$ 의 투여량 수준에서, 파클리탁셀-알부민의 치사율은 4%(72 마리의 마우스 중에서 3 마리 사망)였으며 이이 비해 탁솔의 치사율은 49%(47 마리의 마우스 중에서 23 마리 사망)였다($p<0.0001$).
- [0186] **실시예 39**
- [0187] 본 실시예는 파클리탁셀-알부민 조성물의 미세관 내피세포(EC)를 통한 새로운 파클리탁셀 수송 기전을 나타낸다.
- [0188] 나노입자 및 알부민-파클리탁셀 조성물은 종양에서의 '누수되는' 혈관으로부터 기인되는 EPR 효과에 의해 종양 조직에 축적될 수 있다. 알부민 특이적 gp60 수용체(알본딘)는 세포표면의 카베올레(caveolae) 내의 수용체의 트랜스사이토시스에 의해 알부민을 EC를 통해 수송한다. 이러한 트랜스사이토시스 기전은 알부민-파클리탁셀의 바로 아래에 있는 간질 공간(interstitial space)으로의 수송이 이루어지도록 한다. 대조적으로, 탁솔 중의 크

레모포어는 파클리탁셀이 알부민과 결합하는 것을 억제하여, 파클리탁셀의 종양으로의 수송을 현저히 감소시킨다. 또한, gp16 및 gp30 수용체는 변경된 알부민 함유 결합 파클리탁셀의 수송에 관여하여, 파클리탁셀의 내피세포와의 결합을 증가시켜, 탁솔에 비해 현저한 항혈관형성 효과를 나타낸다.

[0189] **실시예 40**

[0190] 본 실시예는 탁솔에 비해 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물의 내피의 트랜스사이토시스의 증가를 나타낸다.

[0191] HLMVEC(Human Lung Microvessel Cells)를 투명한 웰에서 컨플루언스로 증식시켰다. 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물 또는 형광 파클리탁셀을 함유하는 탁솔(Flutax)을 20 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도로 상부의 투명한 웰 챔버에 부가하였다.

[0192] 상부 챔버로부터 하부 챔버로의 트랜스사이토시스에 의한 파클리탁셀의 수송을 형광측정기를 이용하여 계속적으로 모니터 하였다. 알부민 없이 오직 Flutax 만을 함유하는 대조군을 또한 사용하였다. Flutax를 갖는 대조군은 수송을 전혀 나타내지 않았으며, 컨플루언트 HLMVEC 단일층의 완전함을 입증한다. 5%의 HSA(생리학적 농도)의 존재 하에서, 알부민-파클리탁셀 조성물로부터 파클리탁셀의 수송은 탁솔로부터의 파클리탁셀보다 훨씬 더 빨랐다. 알부민-파클리탁셀 조성물 및 탁솔의 수송 속도 상수(K_t)는 각각 1.396 hr^{-1} 및 0.03 hr^{-1} 이었다. 단일층을 통해 수송되는 파클리탁셀의 총 양은 알부민-파클리탁셀이 탁솔에 비해 3 배 더 많았다.

[0193] **실시예 41**

[0194] 본 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물이 탁솔에 비해 내피세포(EC) 결합을 향상시킨다는 것을 나타낸다.

[0195] HUVEC(Human Umbilical Vein Endothelial Cells)를 96-웰 미세적정 플레이트 상에서 증식시켰다. 한 실험에서, 파클리탁셀(Flutax-Oregon Green labeled paclitaxel)을 탁솔의 매질인 Cremophor EL-EtOH의 농도를 증가시켜 가면서 HUVEC와 반응시켰다. 또 다른 실험에서, 알부민 및 Flutax를 포함하는 약제학적 조성물과 탁솔-Flutax 조성물을 다양한 최종 농도에서 HUVEC와 반응시켰다. 파클리탁셀의 세포와의 결합은 Cremophor에 의해 억제되었다. 억제는 Cremophor EL/EtOH의 IC_{50} 이 0.02%로 나타났다. Cremophor의 이러한 농도는 24 시간 이상의 탁솔 치료동안 지속되는 것으로 나타났다. 그러므로, 그것이 in vivo 관련 과정이다. 시험되는 모든 농도에서, 알부민-파클리탁셀 조성물로부터의 현저한 양의 파클리탁셀이 세포에 결합되었다. 대조적으로, 탁솔의 경우 결합의 거의 관찰되지 않거나 전혀 관찰되지 않았다.

[0196] **실시예 42**

[0197] 본 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물이 탁솔에 비해 알부민 결합을 향상시킨다는 것을 나타낸다.

[0198] 인간 혈청 알부민(HSA)를 ELISA 플레이트에 고정시켰다. 파클리탁셀(Flutax-Oregon Green labeled paclitaxel)을 Cremophor EL-EtOH의 농도를 증가시켜 가면서 고정된 HSA와 반응시켰다. 또 다른 실험에서, 알부민-파클리탁셀-Flutax조성물 및 탁솔-Flutax 조성물을 20 μg 파클리탁셀/mL의 최종 농도로 고정된 HSA와 반응시켰다. 파클리탁셀의 알부민과의 결합은 Cremophor에 의해 억제되었다. 억제는 Cremophor EL/EtOH의 IC_{50} 이 0.003%로 나타났다. Cremophor의 이러한 농도는 24 시간 이상의 탁솔 치료동안 지속되는 것으로 나타났다. 그러므로, 그것이 in vivo 관련 과정이다. 관련 약물학적 파클리탁셀 농도(20 $\mu\text{g/mL}$)에서, 알부민-파클리탁셀 조성물로부터 현저한 양의 파클리탁셀이 고정된 HSA에 결합되었다. 대조적으로, 탁솔의 경우 결합의 거의 관찰되지 않거나 전혀 관찰되지 않았다.

[0199] **실시예 43**

[0200] 본 실시예는 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 약제학적 조성물이 탁솔에 비해 알부민으로의 파클리탁셀 수송을 향상시킨다는 것을 나타낸다.

[0201] 탁솔-Flutax 및 알부민-파클리탁셀-Flutax 조성물을 Hanks 완충용액 중의 5% HSA 또는 혈청 중 하나와 20 $\mu\text{g/mL}$, 40 $\mu\text{g/mL}$, 및 80 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도로 혼합하였다. 그 혼합물을 천연 3-14% 폴리아크릴아미드 겔 상에서 분리하고 알부민에 결합된 파클리탁셀의 양을 스캐닝 형광측정기로 결정하였다. 파클리탁셀의 HSA로의 수송은 알부민-파클리탁셀 조성물이 탁솔에 비해 더 빠르다. 혈청 또는 5% HSA를 알부민-파클리탁셀-Flutax 조성물 또는

탁셀-Flutax 조성물과 함께 배양시, 보다 많은 파클리탁셀이 HSA와 함께 전기영동 되었다. 5% HSA에 노출 시, 알부민-파클리탁셀-Flutax 조성물의 경우가 탁셀-Flutax 조성물의 경우에 비해 20 $\mu\text{g/mL}$, 40 $\mu\text{g/mL}$, 및 80 $\mu\text{g/mL}$ 에서 각각 45%, 60%, 및 33% 더 많은 파클리탁셀이 HSA로 수송되었다. 인간 혈청에 노출 시, 알부민-파클리탁셀-Flutax 조성물의 경우가 탁셀-Flutax 조성물의 경우에 비해 20 $\mu\text{g/mL}$, 40 $\mu\text{g/mL}$, 및 80 $\mu\text{g/mL}$ 에서 각각 121%, 31%, 및 83% 더 많은 파클리탁셀이 HSA로 수송되었다. 260 mg/m^2 에서 ABI-007의 C_{max} 는 약 20 $\mu\text{g/mL}$ 이며, 그러므로 이것은 중요한 in vivo 과정이다.

[0202] 실시예 44

[0203] 본 실시예는 당단백질 수용체 gp60이 알부민-파클리탁셀의 결합 및 트랜스사이토시스를 담당한다는 것을 나타낸다.

[0204] 형광 라벨 파클리탁셀(Flutax) 알부민 조성물을 배양중의 미세혈관 내피 세포와 접촉시켰다. 형광 염색이 현미경 하에서 관찰되었으며, 이는 알부민-파클리탁셀을 결합하는 gp60 수용체로 간주되었다. 이것은 파클리탁셀의 강조 형광과 함께 국소화되는 로다민 라벨 알부민을 사용함으로써 확인되었다.

[0205] 실시예 45

[0206] 본 실시예는 알부민의 양이 증가되면 파클리탁셀의 결합과 경쟁할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0207] 알부민을 미세적정 플레이트 상에서 고정시켰다. 형광 파클리탁셀을 그 웰에 부가하고 파클리탁셀의 결합을 스캐닝 형광측정기를 이용하여 측정하였다. 알부민의 양을 증가시켜가면서 그 웰에 부가하고, 파클리탁셀의 고정된 알부민과의 결합이 억제되는 정도를 측정하였다. 그 데이터에 따르면, 부가되는 알부민의 양이 증가함에 따라, 결합이 감소되는 것으로 나타났다. 유사한 효과가 내피세포와의 결합에서 관찰되었다. 이것은 고농도의 알부민은 파클리탁셀의 결합을 억제한다는 것을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 조성물은 더 적은 양의 알부민을 갖는 조성물이 바람직하다.

[0208] 실시예 46

[0209] 본 실시예는 본 발명의 약제학적 조성물에서 알부민의 양이 더 적으면 안정한 조성물이 생성된다는 것을 나타낸다.

[0210] 조성물에서 더 적은 양의 알부민이 본 발명의 약제학적 조성물의 안정성에 영향을 미치는지 여부를 조사하기 위해, 소량의 알부민을 갖는 알부민-파클리탁셀 조성물을 제조하였다. 파클리탁셀의 역가, 불순물 생성, 입자 크기, pH, 및 다른 전형적인 안정성 파라미터에 대해 서로 다른 온도에서 여러 달 동안 조사한 결과, 이러한 조성물은 더 많은 양의 알부민을 갖는 조성물만큼 안정한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 더 적은 양의 알부민을 갖는 조성물이 세포로의 수송 및 결합을 증가시키는 것 뿐만 아니라 비용을 현저히 감소시키기 때문에 바람직하다.

[0211] 실시예 47

[0212] 본 실시예는 알부민의 파클리탁셀에 대한 비율이 높은 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 조성물을 나타낸다.

[0213] 파클리탁셀 30 mg을 메틸렌클로라이드 3.0 mL에 용해하였다. 그 용액을 인간 혈청 알부민(3% w/v) 27.0 mL에 부가하였다(알부민의 파클리탁셀에 대한 비율이 27). 디페록사민을 필수적으로 부가하였다. 조유제를 형성하기 위해 혼합물을 낮은 RPM에서 5 분간 균질화 하였으며(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.), 그런 다음 고압 호모게나이저(Avestin)로 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유체를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 회전 증발기로 옮기고, 메틸렌 클로라이드를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40°C에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 파클리탁셀 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다.

[0214] 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 크레모포어 제제에 용해된 파클리탁셀의 독성에 비해, 알부민을 함유하는 본원발명의 약제학적 조성물은 실질적으로 더 낮은 독성을 나타내었다.

[0215] 실시예 48

[0216] 본 실시예는 알부민의 파클리탁셀에 대한 비율이 낮은 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 조성물을 나타낸다.

- [0217] 구체적으로, 파클리탁셀 30 mg을 메틸렌 클로라이드 3.0 mL 에 용해하였다. 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액 (5% w/v) 27.0 ml에 부가하였다(알부민의 파클리탁셀에 대한 비율이 4.5). 디페록사민을 필수적으로 부가하였다. 조유제를 형성하기 위해 혼합물을 낮은 RPM에서 5 분간 균질화 하였으며(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.), 그런 다음 고압 호모게아니저(Avestin)로 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유제를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 회전 증발기로 옮기고, 메틸렌 클로라이드를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 파클리탁셀 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다.
- [0218] 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 크레모포어 제제에 용해된 파클리탁셀의 독성에 비해, 알부민을 함유하는 본원발명의 약제학적 조성물은 실질적으로 더 낮은 독성을 나타내었다.
- [0219] **실시예 49**
- [0220] 본 실시예는 알부민의 파클리탁셀에 대한 비율이 중간크기인 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 조성물을 나타낸다.
- [0221] 구체적으로, 파클리탁셀 135 mg을 메틸렌 클로라이드 3.0 mL 에 용해하였다. 그 용액을 인간 혈청 알부민 용액 (5% w/v) 27.0 ml에 부가하였다. 디페록사민을 필수적으로 부가하였다. 조유제를 형성하기 위해 혼합물을 낮은 RPM에서 5 분간 균질화 하였으며(Vitris homogenizer, model Tempest I.Q.), 그런 다음 고압 호모게아니저(Avestin)로 옮겼다. 5 회 이상의 주기동안 유제를 재순환 하면서 9000-40,000 psi에서 유화를 수행하였다. 그리하여 생성된 시스템을 회전 증발기로 옮기고, 메틸렌 클로라이드를 20-30 분동안 감압(30 mm Hg) 하에서 40℃에서 신속하게 제거하였다. 그 결과 생성된 분산액은 반투명이었으며, 그 결과 생성된 파클리탁셀 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm의 범위에 있었다(Z-평균, Malvern Zetasizer). 그 분산액을 48 시간동안 더욱 동결건조 하였다. 그 결과 생성된 케이크는 멸균수 또는 식염수를 부가함으로써 용이하게 재구성하여 원래의 분산액으로 하였다. 재구성 후의 입자의 크기는 동결건조 이전의 크기와 동일하였다. 본 발명의 조성물에서 알부민의 파클리탁셀에 대한 계산 비율(w/w)은 약 10 이다.
- [0222] 이러한 실시예에 사용된 약물, 용매, 단백질의 양, 종류, 및 비율은 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 크레모포어 제제에 용해된 파클리탁셀의 독성에 비해, 알부민을 함유하는 본원발명의 약제학적 조성물은 실질적으로 더 낮은 독성을 나타내었다.
- [0223] **실시예 50**
- [0224] 본 실시예는 동물 모델에서 알부민-파클리탁셀 조성물을 이용한 류마티스성 관절염의 치료를 나타낸다.
- [0225] 알부민-파클리탁셀 조성물의 관절염에 대한 치료 효과를 시험하기 위해 Louvain 랫트의 콜라겐 유도 관절염 모델을 사용하였다. 관절염의 중증 정도를 모니터링하기 위해 실험 동물에서의 발 크기를 모니터링 하였다.
- [0226] 관절염이 충분히 발생된 후에(대개 콜라겐 주사 후 ~9-10 일), 실험동물을 복강주사로 6회 알부민-파클리탁셀 1 mg/kg q.o.d, 또는 알부민-파클리탁셀 0.5 mg/kg + 프레드니손 0.2 mg/kg q.o.d.(복합 치료) 중 어느 하나를 투여받은 다음 3 주동안 주 1회로 투여받는 서로 다른 그룹으로 분류하였다. 발 크기를 치료 개시 시(0 일) 및 약물을 주사할 때마다 측정하였다. 단지 하나의 그룹이 대조군으로서 통상의 식염수만을 투여받았다. 실험이 종료될 때, 알부민-파클리탁셀을 투여받은 그룹은 치료가 개시된 시점에 비해 발 크기가 42% 감소하였고, 복합 치료군은 발 크기가 33% 감소하였으며, 반면에 대조군은 발 크기가 약 20% 증가 하였다.
- [0227] 결론적으로, 알부민-파클리탁셀 조성물은 관절염에 대한 치료효과를 입증하였다. 알부민-파클리탁셀 조합은 gp60과 같은 수용체-매개 기전을 통해 관절염 병소 부위를 국소화시키는 것 같다.
- [0228] **실시예 51**
- [0229] 본 실시예는 심혈관계 재협착(restenosis)을 치료하기 위한 알부민-파클리탁셀 조성물의 용도를 나타낸다.
- [0230] 동물에서 파클리탁셀을 분비하는 스텐트는 불완전한 치료를 나타내며, 어떤 경우에는 동맥에서의 신생내막 증식의 지속적인 억제에 기여를 유발한다. 본 연구에서는 스텐트내 재협착(in-stent restenosis)을 감소시키기 위

한 새로운 시스템 전달 알부민-파클리탁셀 조성물의 효능을 시험하였다.

- [0231] 식염수-재구성된 알부민-파클리탁셀을 좌우 대칭의 장골 동맥 스텐트를 받아들이는 38 마리의 New Zealand White 래빗에서 시험하였다. 알부민-파클리탁셀의 투여량(1.0 내지 5.0 mg/kg의 파클리탁셀 투여량)을 10 분간 동맥 내 주입으로서 투여하였으며, 대조군 동물은 매질(0.9% 식염수)을 투여받았다.
- [0232] 추적 장기적인 실험에서, 28 일째에 알부민-파클리탁셀 5.0 mg/kg을 정맥 내 3.5 mg/kg 반복 알부민(repeat albumin)-파클리탁셀과 함께 또는 없이 스텐팅에 제공하였으며; 이러한 연구는 3 개월째에 종료하였다. 28 일째에, 신생 내막 두께는 지연된 치료의 증거를 가지고 알부민-파클리탁셀 ≥ 2.5 mg/kg의 투여에 의해 감소되었다($p \leq 0.02$). 그러나, 알부민-파클리탁셀 5.0 mg/kg 단일 투여량의 효능은 90일째에 소실되었다. 대조적으로, 28일 후에 투여된 제 2의 알부민-파클리탁셀 3.5 mg/kg의 반복 투여는 90일째에 거의 완전한 신생내막 치유로 신생내막 두께의 지속적인 억제를 유발하였다($p \leq 0.009$ vs. 알부민-파클리탁셀 5.0 mg/kg 단일 투여 및 대조군).
- [0233] 비록 시스템 알부민-파클리탁셀이 신생내막 증식을 28일째에 감소시킨다고 할 지라도, 단일 반복 투여가 지속적인 신생내막 억제를 위해 요구되었다. 따라서, 본 발명의 조성물은 재협착과 같은 심혈관계 질환의 치료에 적절하다.
- [0234] 파클리탁셀을 이외의 다른 약제학적 물질, 예를 들어 라파마이신, 다른 타산, 에포티론 등과 같은 물질을 포함하는 본 발명의 조성물은 혈관에서의 재협착 또는 혈액 투석이 필요한 환자의 동맥-정맥 접근을 위해 사용되는 것과 같은 인공 혈관 이식에서의 재협착의 치료에 적절하다.