



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월16일

(11) 등록번호 10-1420445

(24) 등록일자 2014년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/19 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01) A61K 47/42 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7007604

(22) 출원일자(국제) 2006년08월30일

심사청구일자 2011년08월30일

(85) 번역문제출일자 2008년03월28일

(65) 공개번호 10-2008-0065600

(43) 공개일자 2008년07월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/033931

(87) 국제공개번호 WO 2007/027819

국제공개일자 2007년03월08일

(30) 우선권주장

60/712,865 2005년08월31일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US06028108 A\*

W02000071079 A2\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨

미국 90025 캘리포니아주 로스앤젤레스 스위트  
2100 월샤이어 불바드 11755

(72) 발명자

메자이, 네일, 피.

미국 90025 캘리포니아주 로스앤젤레스 20쓰 플로  
어 월샤이어불바드 11755

셀바라즈, 라즈

미국 60532 일리노이주 라일 아이비 드라이브  
6111

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 수 난용성 제약학적 약제 및 항균제를 포함하는 조성물

## (57) 요약

본 발명은 수 난용성 제약학적 약제, 담체 단백질 및 항균제를 포함하는 조성물을 제공하며, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 조성물 내에서 항균제의 양은 독성학적 효과를 유도하는 수준 미만 또는 잠재적인 부작용이 조절되거나 허용될 수 있는 수준일 수도 있다. 또한, 수 난용성 제약학적 약제, 담체 단백질, 당 및 임의로 항균제를 포함하는 조성물이 제공된다. 조성물의 사용 방법이 또한 제공된다.

(72) 발명자

**양, 앤드류**

미국 91770 캘리포니아주 로스미드 리오 혼도 애비뉴 4309

**순-쉬웅, 패트릭, 엠.디.**

미국 90049 캘리포니아주 로스앤젤레스 #311 사우쓰 배링턴애비뉴 149

(30) 우선권주장

60/736,931 2005년11월14일 미국(US)

60/736,962 2005년11월14일 미국(US)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- a) 수 난용성 제약학적 약제 및 알부민을 포함하는 나노입자;
- b) 에데트산염; 및
- c) 슈크로스

를 포함하고, 조성물에서 20 내지 25 °C 범위의 온도에서 10 내지  $10^3$  콜로니 형성 단위로의 노출시에 24시간의 기간에 걸쳐 미생물 생육이 10배 이하로 증가되는 것인 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 에데트산염이 EDTA인 조성물.

### 청구항 3

제2항에 있어서, EDTA의 농도가 0.03 내지 0.1 mg/ml인 조성물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 알부민이 인간 알부민인 조성물.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 알부민이 인간 혈청 알부민인 조성물.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 조성물 내에서 알부민 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비가 18:1 이하인 조성물.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 알부민으로 코팅된 수 난용성 제약학적 약제를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 조성물 중의 나노입자가 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 조성물.

### 청구항 9

제7항에 있어서, 조성물 중의 나노입자가 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 조성물.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 슈크로스를 갖지 않은 조성물과 비교하여 증가된 화학적 안정성을 갖는 조성물.

### 청구항 11

제1항에 있어서, 슈크로스 또는 에데트산염을 갖지 않은 조성물과 비교하여 더 긴 저장 수명을 갖는 조성물.

### 청구항 12

제1항에 있어서, 조성물 내의 에데트산염의 양이 조성물을 개체에 투여할 때 독성학적 효과를 일으키지 않는 것인 조성물.

### 청구항 13

삭제

### 청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

#### 청구항 31

삭제

#### 청구항 32

삭제

#### 청구항 33

삭제

#### 청구항 34

삭제

#### 청구항 35

삭제

#### 청구항 36

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 제약학적 조성물인 조성물.

#### 청구항 37

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 수 난용성 제약학적 약제가 파클리탁셀, 도세탁셀, 오르타탁셀, 겔다나마이신, 17-알릴 아미노 겔다나마이신, 티오펜히친 이량체, 라파마이신, 시클로스포린, 에포틸론, 라디시콜 및 콤브레타스타틴으로 구성된 군에서 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 38

제37항에 있어서, 수 난용성 제약학적 약제가 탁산인 조성물.

#### 청구항 39

제38항에 있어서, 탁산이 파클리탁셀인 조성물.

#### 청구항 40

제39항에 있어서, 당을 갖지 않은 조성물과 비교하여 더 낮은 함량의 7-에피탁솔을 갖는 조성물.

#### 청구항 41

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 밀봉 바이알.

#### 청구항 42

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하고, 질병의 치료를 위한 상기 조성물의 사용 방법에 관한 지시를 추가로 포함하는 키트.

#### 청구항 43

제42항에 있어서, 수 난용성 제약학적 약제가 파클리탁셀인 키트.

#### 청구항 44

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 질병의 치료에 사용하기 위한 조성물.

#### 청구항 45

제44항에 있어서, 수 난용성 제약학적 약제가 파클리탁셀인 조성물.

#### 청구항 46

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 암의 치료에 사용하기 위한 것이고, 이 때 수 난용성 제약학적 약제가 항신생물제인 조성물.

#### 청구항 47

제46항에 있어서, 수 난용성 제약학적 약제가 파클리탁셀인 조성물.

#### 청구항 48

삭제

#### 청구항 49

a) 수 난용성 제약학적 약제 및 알부민을 포함하는 나노입자 및 b) 슈크로스를 포함한 조성물에 20 내지 25 °C 범위의 온도에서 10 내지  $10^3$  콜로니 형성 단위로의 노출시에 24시간의 기간에 걸쳐 미생물 생육이 10배 초과 증가를 방지하기에 효과적인 양으로 에테트산염을 첨가하는 것을 포함하는, 상기 조성물을 상당한 미생물 생육에 대항하여 보존하는 방법.

#### 청구항 50

삭제

#### 청구항 51

삭제

#### 청구항 52

삭제

#### 청구항 53

삭제

#### 청구항 54

삭제

### 명세서

#### [0001] 관련 출원과의 상호 참조

[0002] 본 출원은 미국 임시출원 60/712,865호 (2005년 8월 31일 출원), 미국 임시출원 60/736,962호 (2005년 11월 14일 출원), 및 미국 임시출원 60/736,931호 (2005년 11월 14일 출원) (이들 모두는 전체내용이 본 명세서에서 참고문헌으로 포함된다)의 우선권주장을 청구한다.

### 기술분야

[0003] 본 출원은 항균제를 더욱 포함하는, 비경구 또는 기타 사용을 위한 단백질-연합 수 난용성 제약학적 약제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

[0004] 비경구 사용을 위한 많은 약물, 특히 정맥내 투여되는 약물은 좋지 못한 부작용을 일으킨다. 이러한 약물은 종종 수 불용성이고, 따라서 환자에게 투여될 때 자극성, 알레르기성 또는 독성일 수도 있는 가용화제, 계면활성제, 용매 및/또는 유화제와 제형된다 (예를 들어 [Briggs 등, Anesthesia 37:1099 (1982), 및 Waugh 등, Am.J.Hosp.Pharmacists, 48: 1520 (1991)] 참조). 예를 들어, 화학요법 약물 파클리탁셀은 난소, 유방, 폐, 식도 및 두경부의 암종에 대해 활성이다. 그러나, 파클리탁셀은 투여와 관련된 독성뿐만 아니라 심각한 급성 및 누적 독성, 예컨대 골수억제, 호중구감소성 발열, 아나필락시스 반응 및 말초 신경병증을 유도하는 것으로

밝혀졌다. 파클리탁셀은 매우 수 난용성이고 그 결과 IV 투여를 위해 물과 실제로 제형될 수 없다. 전통적으로, 파클리탁셀은 주 용매로서 폴리옥시에틸화 피마자유(크레모포르) 및 공용매로서 고 농도의 에탄올과의 용액으로 IV 투여를 위해 제형된다. 크레모포르는 아나필락시스 및 코르티코스테로이드, 항히스타민제 및 H<sub>2</sub> 봉쇄제 등의 예비치료를 필요로 하는 기타 과민 반응을 포함하여 심각할 수 있는 부작용과 관련된다 (예를 들어, 문헌 [Gelderblom 등, Eur.J. of Cancer, 37: 1590-1598 (2001)] 참조). 유사하게, 도세탁셀은 안트라사이클린-내성 유방암의 치료에서 사용되지만, 심각할 수 있는 과민 반응 및 체액 체류의 부작용을 유도하는 것으로 밝혀졌다.

[0005] 약물 제제의 투여-관련 부작용과 연관된 문제점을 회피하기 위하여, 대안적인 제제가 개발되었다. 예를 들어, 아브락산(Abraxane)<sup>TM</sup>은 크레모포르 EL/에탄올 제제에 의해 유발되는 부작용을 해결하거나 최소화하기 위해 개발된 파클리탁셀의 크레모포르-비함유, 단백질 안정화 제제이다. 도세탁셀 및 오르타탁셀과 같은 기타 탁산 뿐만 아니라 다른 약물을 위하여 유사한 단백질-함유 제제가 또한 개발되었다.

[0006] 단백질은 미생물 생육을 위해 좋은 기질로서 작용하기 때문에, 이러한 단백질-함유 제제를 사용할 때 겪게 되는 한가지 주된 과제는 잠재적인 미생물 오염이다. 예를 들어, 미생물 오염의 위험을 최소화하기 위하여, 현재 사용되는 아브락산<sup>TM</sup>의 정맥내 제제는 동결건조된 형태로 보관되고, 수성 매질 중에 재구성된 후에 즉시 (예를 들어, 수 시간 이내) 주사되어야 한다. 세균 생육은 단일 용량을 함유하는 용기 중에서 부주의한 오염으로부터 유발될 수 있다. 세균 오염은 용기로부터의 여러 번의 용량 회수가 요구될 때 더 많은 문제가 된다.

[0007] EDTA, 펜테트산염 또는 아황산염 함유 약제와 같은 항균제가 일반적으로 알려져 있고 제약학적 조성물에서 사용된다. 예를 들어 미국 특허 5,714,520, 5,731,355, 5,731,356, 6,028,108, 6,100,302, 6,147,122, 6,177,477, 6,399,087, 및 6,469,069호, 국제 특허출원 WO 99/39696, 및 미국 특허 공개 20050004002호 참조. 그러나, 많은 항균제들은 상당한 독성이다. 예를 들어, 약물 제제에 아황산염의 첨가는 소아 집단 및 황에 알레르기가 있는 집단에 잠재적인 역효과를 나타낸다. 예를 들어 문헌 [Baker 등, Anesthesiology, 103(4): 1-17 (2005); Mirejovsky, Am.J.Health Syst. Pharm., 58:1047 (2001)] 참조. 이러한 항균제의 독성은 단백질-함유 제약학적 약물 조성물을 제형함에 있어서 심각한 문제가 되는데, 흔히 심각한 미생물 생육에 대항하기 위하여 비-단백질 함유 제제가 필요로 하는 것보다 더 많은 항균제를 필요로 한다.

[0008] 더욱이, 많은 항균제들이 단백질과 상호작용하고 응집과 같은 안정성 문제를 일으키는 것으로 알려져 있다. 예를 들어 문헌 [Lam 등, Pharm. Res. 14: 725-729 (1997)]. 조성물 중에서 수 난용성 제약학적 약제를 안정화하기 위하여 단백질의 적절한 구성이 일반적으로 요구되기 때문에, 단백질 안정성에 미치는 항균제의 영향은 수 난용성 제약학적 약제의 단백질-함유 조성물을 제형함에 있어서 어려운 문제를 일으킨다.

[0009] 따라서, 원하는 항균 효능을 제공하는 항균제를 함유하지만 단백질 안정성에 심각하게 영향을 미치지 않고/않거나 투여 시에 허용될 수 없는 독성학적 효과를 일으키지 않는 수 난용성 제약학적 약제의 단백질-함유 제제를 개발하는 것이 요구된다. 또한, 더욱 쉽게 재구성될 수 있는 수 난용성 제약학적 약제의 단백질-함유 제제를 개발하는 것이 요구된다.

[0010] 여기에 언급된 모든 공보, 특허, 특허출원 및 공개된 특허 출원의 개시내용은 그들의 전체내용이 본 명세서에서 참고문헌으로 포함된다.

# [0011] 발명의 요약

[0012] 본 발명은, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제되는, 수 난용성 제약학적 약제, 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민(HSA)), 및 항균제를 포함하는 조성물 (예컨대 제약학적 조성물)을 제공한다. 일부 구현양태에서, 조성물 내에서의 상당한 미생물 생육이 주어진 기간 동안, 예컨대 적어도 약 4시간 (예를 들어, 적어도 약 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 또는 120 시간 포함) 동안 억제된다. 일부 구현양태에서, 조성물은 항균제를 함유하지 않는 조성물에 비하여 미생물 오염에 덜 민감하다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 조성물은 수 난용성 제약학적 약제, 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 HSA) 및 항균제를 포함하고, 여기에서 항균제는 조성물(들) 중에서 상당한 미생물 생육을 억제하기에 효과적인 양이다.

[0013] 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 항신생물제 또는 화학요법제이다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 파클리탁셀, 도세탁셀, 오르타탁셀 또는 기타 탁산, 겔다나마이신, 17-알릴 아미노 겔다나마이신, 티오펜히친 및 그의 이량체, 라파마이신, 시클로스포린, 에포티론, 라디시클 및 콤프레타스타틴 중의 어느 하나 (일부 구현양태에서 이들로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나)이다. 예를 들어, 일부

구현양태에서, 탁산 또는 그의 유도체 (예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 오르타탁셀), 담체 단백질 (예컨대, 알부민, 예를 들어 HSA), 및 항균제를 포함하는 조성물이 제공되고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 탁산 또는 그의 유도체 (예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 오르타탁셀), 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 HSA), 및 항균제를 포함한 조성물이 제공되고, 여기에서 항균제는 조성물에서 상당한 미생물 생육을 억제하기에 효과적인 양이다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 무정형 및/또는 비결정형 탁산 (예컨대 파클리탁셀)이다. 일부 구현양태에서, 조성물을 만들기 위해 사용되는 수 난용성 제약학적 약제는 무수 형태 (예컨대 무수 도세탁셀)이다. 일부 구현양태에서, 항균제는 테페록사민이 아니다 (즉, 테페록사민 이외의 것이다).

[0014] 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제, 담체 단백질 (예컨대, 알부민, 예를 들어 HSA), 및 항균제를 포함하는 조성물이 제공되고, 여기에서 항균제는 킬레이트화 제이고 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 탁산 또는 그의 유도체 (예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 오르타탁셀), 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 HSA), 및 항균제를 포함하는 조성물이 제공되고, 여기에서 항균제는 킬레이트화 제이고 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 항균제는 여러자리 킬레이트화 제이다. 일부 구현양태에서, 항균제는 하나 이상의 카르복실산 기를 포함한다. 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 테페록사민이 아니다 (다시 말해서, 테페록사민 이외의 것이다). 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 에데트산염, 시트르산염, 펜테트산염, 트로메타민, 소르빈산염, 아스코르브산염, 그의 유도체, 및 이들의 혼합물 중의 어느 하나 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나)이다. 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 시트르산염 및 EDTA를 포함한다.

[0015] 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제, 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 HSA), 및 항균제를 포함한 조성물이 제공되고, 여기에서 항균제는 비-킬레이트화 제이고 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 탁산 또는 그의 유도체 (예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 오르타탁셀), 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 HSA), 및 항균제를 포함한 조성물이 제공되고, 여기에서 항균제는 비-킬레이트화 제이고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 비-킬레이트화 항균제는 전구-산화제로서 작용한다. 일부 구현양태에서, 비-킬레이트화 항균제는 항산화제로서 작용한다. 일부 구현양태에서, 비-킬레이트화 제는 아황산염, 벤조산, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 파라벤 및 이들의 유도체 중의 어느 하나 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택되는 것 중의 어느 하나)이다.

[0016] 일부 구현양태에서, 조성물은 수 난용성 제약학적 약제, 알부민 및 항균제를 포함하고, 여기에서 조성물 내에서 알부민 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량 비는 약 0.01:1 내지 약 100:1이고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 조성물은 수 난용성 제약학적 약제, 알부민, 및 항균제를 포함하고, 여기에서 조성물 내에서 알부민 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 18:1 이하 (예를 들어, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1 및 약 9:1의 어느 것 포함)이고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 조성물은 탁산 또는 그의 유도체 (예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 오르타탁셀), 알부민, 및 항균제를 포함하고, 여기에서 조성물 내에서 알부민 대 탁산 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 이하 (예를 들어, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1 및 약 9:1의 어느 것 포함)이고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 탁산 또는 그의 유도체)를 알부민으로 코팅한다. 일부 구현양태에서, 항균제는 킬레이트화 제이고, 예컨대 에데트산염, 시트르산염, 펜테트산염, 트로메타민, 소르빈산염, 아스코르브산염, 그의 유도체 및 이들의 혼합물의 어느 것 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택되는 어느 것)이다. 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 테페록사민이 아니다 (다시 말해서, 테페록사민 이외의 것이다). 일부 구현양태에서, 항균제는 비-킬레이트화 제이고, 예컨대 아황산염, 벤조산, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 파라벤, 그의 유도체, 및 그의 혼합물 중의 어느 것 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택되는 어느 것)이다. 일부 구현양태에서, 조성물은 당 (예컨대 여기에 기재된 당)을 더욱 포함한다.

[0017] 일부 구현양태에서, 조성물은 단백질-결합된 수 난용성 제약학적 약제 및 항균제를 포함하고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 조성물은 단백질-결합 탁산 또는 그의 유도체 (예컨대, 단백질-결합 파클리탁셀, 단백질-결합 도세탁셀, 또는 단백질-결합 오르타탁셀) 및 항균제를 포함하고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 항균제는 킬레이트화 제, 예컨대 에데트산염, 시트르산염, 펜테트산염, 트로메타민, 소르빈산염, 아스코르브산염, 그의 유도체 및 이들의 혼합물 중의 어느 것 (이들로 구성된 군에서 선택된 어느 것)이다. 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 테페록사민이 아니다



(다시 말해서, 데페록사민 이외의 것이다). 일부 구현양태에서, 항균제가 비-킬레이트화 제, 예컨대 아황산염, 벤조산, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 파라벤, 그의 유도체 및 이들의 혼합물의 어느 것 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택되는 어느 것)이다.

[0018] 일부 구현양태에서, 단백질/제약학적 약제는 입상 형태이고, 다양한 구현양태에서 여기에 기재된 것과 같은 평균 직경일 수도 있다.

[0019] 일부 구현양태에서, 조성물은 (1) 수 난용성 제약학적 약제 및 담체 단백질을 포함하는 (다양한 구현양태에서 이들로 구성되거나 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자); 및 (2) 항균제를 포함하고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 약제를 담체 단백질로 코팅한다. 일부 구현양태에서, 조성물은 (1) 탁산 또는 그의 유도체 (예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 오르타탁셀) 및 담체 단백질; 및 (2) 항균제를 포함하는 (다양한 구현양태에서 이들로 구성되거나 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자)를 포함하고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 탁산 또는 그의 유도체는 담체 단백질로 코팅된다. 일부 구현양태에서, 항균제는 킬레이트화 제이고, 예컨대 에데트산염, 시트르산염, 펜테트산염, 트로메타민, 소르빈산염, 아스코르브산염, 그의 유도체 및 이들의 혼합물 중의 어느 하나 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택된 어느 하나)이다. 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 데페록사민이 아니다 (즉, 데페록사민 이외의 것이다). 일부 구현양태에서, 항균제는 비-킬레이트화 제, 예컨대 아황산염 또는 그의 유도체, 벤조산, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 파라벤, 그의 유도체 및 이들의 혼합물 중의 어느 하나 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택된 어느 하나)이다.

[0020] 일부 구현양태에서, 조성물은 (1) 수 난용성 제약학적 약제 및 알부민을 포함하는 (다양한 구현양태에서 이들로 구성되거나 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자); 및 (2) 항균제를 포함하고, 조성물 내에서 알부민 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 0.01:1 내지 약 100:1이고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 조성물은 (1) 수 난용성 제약학적 약제 및 알부민을 포함하는 (다양한 구현양태에서 이들로 구성되거나 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자); 및 (2) 항균제를 포함하고, 여기에서 조성물 내에서 알부민 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 18:1 이하 (예를 들어, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 및 약 9:1의 어느 것 포함)이고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 조성물은 (1) 탁산 또는 그의 유도체 (예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 오르타탁셀) 및 알부민을 포함하는 입자 (예컨대 나노입자); 및 (2) 항균제를 포함하고 (예컨대 이들로 구성되거나 필수적으로 구성되고), 여기에서 조성물 내의 알부민 대 탁산 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 이하 (예를 들어, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 및 약 9:1의 어느 것 포함)이고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 탁산 또는 그의 유도체)가 알부민으로 코팅된다. 일부 구현양태에서, 항균제는 킬레이트화 제이고, 예컨대 에데트산염, 시트르산염, 펜테트산염, 트로메타민, 소르빈산염, 아스코르브산염, 그의 유도체, 및 이들의 혼합물 중의 어느 하나 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나)이다. 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 데페록사민이 아니다 (다시 말해서, 데페록사민 이외의 것이다). 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 시트르산염이 아니다 (다시 말해서, 시트르산염 이외의 것이다). 일부 구현양태에서, 항균제는 비-킬레이트화 제, 예컨대 아황산염, 벤조산, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 파라벤, 그의 유도체 및 이들의 혼합물 중의 어느 하나 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나)이다. 일부 구현양태에서, 조성물은 당 (예컨대 여기에 기재된 당)을 더욱 포함한다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 도세탁셀 또는 그의 유도체이다.

[0021] 일부 구현양태에서, 조성물은 (1) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 (다양한 구현양태에서 이들로 구성되거나 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자); 및 (2) 항균제를 포함하고, 여기에서 알부민 대 파클리탁셀의 중량비 (w/w)는 약 0.01:1 내지 약 100:1이고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 조성물은 (1) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 (다양한 구현양태에서 이들로 구성되거나 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자); 및 (2) 항균제를 포함하고, 여기에서 알부민 대 파클리탁셀의 중량비 (w/w)는 약 18:1 이하 (예를 들어, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 및 약 9:1의 어느 것 포함)이고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 알부민 대 파클리탁셀 중량비는 약 18:1 이하, 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하 및 3:1 이하 중의 어느 것이다. 일부 구현양태에서, 파클리탁셀이 알부민으로 코팅된다. 일부 구현양태에서, 조성물은 크레모포르를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대 함유하지 않는다). 일부 구현양태에서, 조성물은 파클리탁셀 및 알부민을

포함하는 입자 (예컨대, 나노입자) (예컨대, 알루미늄으로 코팅된 파클리탁셀의 입자)의 안정한 수성 현탁액으로 포함하고, 여기에서 조성물은 항균제를 더욱 포함하며, 조성물 내에서 알루미늄 대 파클리탁셀의 중량비는 약 9:1 이하이고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 조성물은 일반적으로 파클리탁셀 및 알루미늄을 포함하는 (예컨대, 알루미늄으로 코팅된 파클리탁셀) 입자 (예컨대 나노입자)의 안정한 수성 현탁액을 형성하기 위해 재구성 (또는 재현탁 또는 재수화)될 수 있는 건조 (예컨대 동결건조) 조성물을 포함하고, 여기에서 조성물은 항균제를 더욱 포함하고, 조성물 내에서 알루미늄 대 파클리탁셀의 중량비는 약 18:1 이하 (예를 들어, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 및 약 9:1의 어느 것 포함)이고, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 항균제는 킬레이트화 제, 예컨대 에데트산염, 시트르산염, 펜테트산염, 트로메타민, 소르빈산염, 아스코르브산염, 그의 유도체, 및 이들의 혼합물 중의 어느 하나 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나)이다. 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 데페록사민이 아니다 (즉, 데페록사민 이외의 것이다). 일부 구현양태에서, 항균제는 비-킬레이트화 제, 예컨대 아황산염 또는 그의 유도체, 벤조산, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 파라벤, 그의 유도체, 및 이들의 혼합물 중의 어느 것 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택되는 어느 것)이다. 일부 구현양태에서, 조성물은 당 (예컨대 여기에 기재된 당)을 더욱 포함한다.

[0022] 일부 구현양태에서, 조성물 내의 입자 (예컨대 나노입자)는 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 및 100 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 구현양태에서, 입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이다. 일부 구현양태에서, 입자의 평균 직경은 약 20 nm 내지 약 400 nm이다. 일부 구현양태에서, 입자의 평균 직경은 약 40 내지 약 200 nm이다. 일부 구현양태에서, 입자는 멸균-여과가능하다.

[0023] 일부 구현양태에서, 조성물은 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 탁산 또는 그의 유도체), 담체 단백질 (예컨대 알루미늄), 및 조성물에서 상당한 미생물 생육을 억제하기에 효과적인 양의 항균제를 포함한다. 일부 구현양태에서, 조성물은 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 탁산 또는 그의 유도체), 수성 매질에서 수 난용성 제약학적 약제를 안정화하기에 효과적인 양의 담체 단백질 (예컨대, 알루미늄), 및 조성물에서 상당한 미생물 생육을 억제하기에 효과적인 양의 항균제를 포함한다. 일부 구현양태에서, 조성물은 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 탁산 또는 그의 유도체), 인간에서 수 난용성 제약학적 약제의 하나 이상의 투여 부작용을 감소시키기에 효과적인 양의 담체 단백질 (예컨대, 알루미늄), 및 조성물에서 상당한 미생물 생육을 억제하기에 효과적인 양의 항균제를 포함한다. 일부 구현양태에서, 항균제는 킬레이트화 제, 예컨대 에데트산염, 시트르산염, 펜테트산염, 트로메타민, 소르빈산염, 아스코르브산염, 그의 유도체 및 이들의 혼합물 중의 어느 것 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택된 어느 것)이다. 일부 구현양태에서, 항균제는 비-킬레이트화 제, 예컨대 아황산염, 벤조산, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 파라벤, 그의 유도체 및 이들의 혼합물의 어느 것 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택되는 어느 것)이다. 항균제의 특정한 양이 이하에 기재되어 있다.

[0024] 여기에 기재된 조성물은 수 난용성 제약학적 약제의 안정한 수성 현탁액, 예컨대 약 0.1 내지 약 100 mg/ml, 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 및 약 5 mg/ml의 농도의 수 난용성 제약학적 약제의 안정한 수성 현탁액일 수도 있다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제의 농도는 적어도 약 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 및 50 mg/ml 이상의 어느 농도이다.

[0025] 일부 구현양태에서, 조성물은 수 난용성 제약학적 약제의 안정한 수성 현탁액을 형성하기 위해 일반적으로 재구성, 재현탁 또는 재수화될 수 있는 건조 (예컨대 동결건조된) 조성물이다. 일부 구현양태에서, 조성물은 건조 조성물을 재구성하거나 재현탁함으로써 수득된 액체 (예컨대 수성) 조성물이다. 일부 구현양태에서, 조성물은 건조 (예컨대 동결건조)될 수 있는 중간체 액체 (예컨대 수성) 조성물이다.

[0026] 일부 구현양태에서, 조성물은 비경구 (예컨대 정맥내) 투여를 위해 적절하다. 일부 구현양태에서, 조성물은 다회 용량 투여를 위해 적절하다. 일부 구현양태에서, 조성물은 멸균 여과가능하다. 일부 구현양태에서, 조성물은 개체에게 투여될 때 개체 (예컨대 인간)에서 심각한 부작용을 일으키지 않는다. 일부 구현양태에서, 여기에 기재된 조성물은 계면활성제를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대 함유하지 않는다). 일부 구현양태에서, 여기에 기재된 조성물은 크레모포르를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대 함유하지 않는다). 여기에 기재된 항균제 함유 조성물은 당 또는 기타 동결건조 또는 재구성 보조제를 더욱 포함할 수도 있다.

[0027] 일부 구현양태에서, 조성물 내의 안정화제의 양은 독소학적 효과를 유도하는 수준 미만 (즉, 임상적으로 허용가능한 수준의 독성 이상)이거나 조성물을 개체에게 투여할 때 잠재적 부작용을 제어하거나 견딜 수 있는 수준이

다. 일부 구현양태에서, 항균제는 조성물에서 담체 단백질의 안정성 또는 특징에 역효과를 미치지 않는 양으로 존재한다.

[0028] 다른 측면에서, 수 난용성 제약학적 약제, 담체 단백질 (예컨대 알부민) 및 당을 포함한 조성물 (예컨대, 동결 건조된 조성물 또는 동결건조될 수 있는 중간 액체 조성물)이 제공된다. 일부 구현양태에서, 조성물이 (1) 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 탁산 또는 그의 유도체) 및 알부민을 포함하는 (다양한 구현양태에서 이들로 구성되거나 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자); 및 (2) 당을 포함하고, 여기에서 조성물 내에서 알부민 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 0.01:1 내지 약 100:1이다. 일부 구현양태에서, 조성물은 (1) 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 탁산 또는 그의 유도체) 및 알부민을 포함하는 (다양한 구현양태에서 이들로 구성되거나 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자); 및 (2) 당을 포함하고, 여기에서 조성물 내의 알부민 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 18:1 이하 (예를 들어, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 및 약 9:1의 어느 것 포함)이다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 알부민으로 코팅된다. 일부 구현양태에서, 조성물은 수 난용성 제약학적 약제의 안정한 수성 현탁액을 형성하기 위해 동결건조된 조성물이 재구성 (또는 재현탁 또는 재수화)될 수 있는 건조 (예컨대 동결건조) 조성물이고, 수용액에서 조성물의 재구성 시간은 당을 갖지 않은 조성물에 대한 시간보다 적다. 일부 구현양태에서, 조성물 또는 조성물로부터 얻어진 재구성 현탁액 내에서 당의 농도는 약 50 mg/ml 초과이다. 일부 구현양태에서, 조성물은 항균제, 예컨대 여기에 기재된 항균제를 더욱 포함한다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 도세탁셀 또는 그의 유도체이다.

[0029] 일부 구현양태에서, 본 발명은 알부민 대 파클리탁셀의 중량비가 약 9:1 이하이고, 조성물 또는 조성물로부터 얻어진 재구성 현탁액 내에서 당의 농도가 약 50 mg/ml 초과인, 파클리탁셀, 알부민 및 당을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 구현양태에서, 조성물은 일반적으로 (1) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 (다양한 구현양태에서, 이들로 구성되거나 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자) 및 (2) 당을 포함하고, 조성물 내에서 알부민 대 파클리탁셀의 중량비는 약 18:1 이하 (예를 들어, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 및 약 9:1의 어느 것 포함)이고, 조성물 또는 조성물로부터 얻어진 재구성 현탁액 내에서 당은 약 50 mg/ml 초과이다.

[0030] 일부 구현양태에서, 당은 당을 갖지 않은 조성물에 비하여 조성물 내에서 수 불용성 제약학적 약제의 안정성을 증가시키기에 효과적인 양이다. 일부 구현양태에서, 당은 당을 갖지 않은 조성물에 비하여 조성물의 여과성을 개선하기에 효과적인 양이다. 일부 구현양태에서, 당은 당을 갖지 않은 조성물에 비하여 동결건조된 조성물의 재구성 동안에 발포를 감소시키기에 효과적인 양이다.

[0031] 또한, 여기에 기재된 조성물의 단위 투여 형태, 본 발명의 조성물 또는 단위 투여 형태를 적절한 포장 (예컨대 바이알 또는 용기 (밀봉된 바이알 또는 용기 및 멸균 밀봉된 바이알 또는 용기 포함) 내에 포함하는 제품, 및 조성물을 포함하는 키트가 제공된다. 본 발명은 또한 여기에 기재된 조성물의 제조 및 사용 방법을 제공한다.

[0032] 여기에 기재된 다양한 구현양태의 하나, 일부 또는 전부를 조합하여 본 발명의 다른 구현양태를 형성할 수도 있는 것으로 이해된다.

### 발명의 상세한 설명

[0033] 하나의 측면에서, 본 발명은 수 난용성 제약학적 약제, 담체 단백질, 및 항균제를 포함하는, 제약학적 조성물을 포함한 조성물을 제공한다. 조성물 내에서 담체 단백질은 일반적으로 수성 매질에서 수 난용성 제약학적 약제가 더욱 쉽게 현탁될 수 있고/있거나 담체 단백질을 포함하지 않는 조성물에 비해 현탁을 유지하는데 도움이 된다. 담체 단백질은 일반적으로 수성 현탁액 중에서 수 난용성 제약학적 약제를 안정화하기에 충분한 양으로 및/또는 수 난용성 제약학적 약제를 개체 (예컨대 인간)에 투여하는 하나 이상의 부작용을 감소시키기에 효과적인 양으로 존재한다. 항균제는 일반적으로 조성물에서 상당한 미생물 생육을 억제 (예컨대 지연, 감소, 감속 및/또는 방지)하기에 효과적인 양으로 존재한다. 바람직하게는, 조성물 내에서 항균제의 양은 독성학적 효과를 유지하는 수준 미만 또는 잠재적인 부작용이 제어되거나 허용될 수 있는 수준이다.

[0034] 다른 측면에서, 수 난용성 제약학적 약제, 담체 단백질 (예컨대 알부민) 및 당을 포함하는 조성물 (예컨대 동결 건조된 조성물 또는 동결건조될 수 있는 중간 액체 조성물)이 제공된다.

[0035] "조성물"이라는 일반적 표현은 본 발명의 조성물을 포함하고 이에 적용될 수 있다. 본 발명은 또한 여기에 기재된 성분들을 포함한 제약학적 조성물을 제공한다.

- [0036] 여기에서 파클리탁셀이라는 표현은 파클리탁셀 또는 그의 유도체에 적용되고 따라서 본 발명은 이러한 구현양태들을 양쪽 모두 포함한다. "파클리탁셀"이라는 표현은 설명을 단순화하기 위한 것이고 일례이다. 파클리탁셀의 유도체 또는 유사체는 이에 한정되지 않지만 파클리탁셀과 구조적으로 유사한 화합물을 포함하거나 파클리탁셀과 동일한 화학 부류, 예를 들어 도세탁셀에 존재한다. 일부 구현양태에서, 파클리탁셀의 유도체 또는 유사체는 파클리탁셀의 유사한 생물학적, 약리학적, 화학적 및/또는 물리적 성질 (예를 들어 기능성 포함)을 유지한다. 파클리탁셀 유도체 또는 유사체의 예는 도세탁셀 및 오르타탁셀을 포함한다. 동일한 설명 원리가 여기에 제공된 다른 약제, 예를 들어 항균제 및 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 탁산 (도세탁셀, 오르타탁셀 또는 기타 탁산 포함), 겔다나마이신, 17-알릴 아미노 겔다나마이신, 티오킨올린 및 그의 이량체, 라파마이신, 시클로스포린, 에포틸론, 라디시콜, 및 콤프레타스타틴 포함)에 적용된다.
- [0037] 여기에 기재된 본 발명의 측면 및 구현양태는 본 발명의 측면 및 구현양태로 "구성" 및/또는 "필수적으로 구성된" 것을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0038] **항균제**
- [0039] 여기에서 사용된 용어 "항균제"는 하나 이상의 미생물의 생육을 억제 (예컨대 지연, 감소, 감속 및/또는 방지)할 수 있는 약제를 가리킨다. 상당한 미생물 생육이란, 당 기술분야에 공지된 다양한 방법, 예컨대 다음 중의 하나 이상: (1) 조성물이 개체에 투여될 때 개체에 하나 이상의 부작용을 일으키기에 충분한 조성물에서의 미생물 생육; (2) 외부 오염 (예컨대 20 내지 25 °C의 온도에서 10 내지  $10^3$  콜로니 형성 단위로의 노출) 시에 특정한 기간 (예를 들어 24시간 이상)에 걸쳐 미생물 생육의 약 10배 이상의 증가에 의하여 측정되거나 표시될 수 있다. 상당한 미생물 생육에 대한 다른 지표도 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0040] 여기에 기재된 항균제는 하나 이상의 세균 (그람 양성 및 그람 음성 세균 양쪽 모두 포함), 진균 또는 곰팡이의 생육에 대해 효과적일 수도 있다. 예를 들어, 일부 구현양태에서, 항균제는 그람 양성 균 (예컨대 스탕필로코쿠스 아우레우스 및 스탕필로코쿠스 에피더미디스), 발효성 그람-음성 간균 (예컨대 클렙시엘라 뉴모니애, 엔테로박터 클로아시애, 에스케리키아 콜리, 프로테우스 종 및 엔테로박터 게르그비애), 비-발효성 그람-음성 간균 (예컨대 슈도모나스 애틀라지나, 슈도모나스 세파시아, 슈도모나스 플루오레센스, 슈도모나스 푸티다, 플라보박테리움, 및 액시네토박터 종) 및 포자-형성 세균 (예컨대 바실러스 섭틸리스)의 어느 하나 이상의 생육에 대해 효과적이다. 일부 구현양태에서, 항균제는 효모 (예컨대 칸디다 알비칸스, 칸디다 파라프실로시스) 및 곰팡이 (예컨대 아스페르길루스 니거 및 페니실리움 노타툼)의 어느 하나 이상의 생육에 대해 효과적이다.
- [0041] 생육이 억제될 수 있는 다른 세균은 예를 들어 비.세레우스(*B.cereus*), 비.코해렌스(*B.cohaerens*), 비.메가테리움(*B.megatherium*), 비.플라카투스(*B.plicatus*), 비.유비퀴타리우스(*B.ubiquitarius*), 코리네박테리움 니코티노보란스(*Corynebacterium nicotinovorans*), 엔테로박터 애로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 락토바실러스 아라비노수스(*Lactobacillus arabinosus*), 엘.아세이(*L.asei*), Ps.에퓨스(*Effuse*), 및 Ps.오발리스(*Ovalis*)를 포함한다. 생육이 억제될 수 있는 다른 진균은 예를 들어 칸디다 크루세이(*Candida krusei*), 씨.슈도트로피칼리스(*C.pseudotropicalis*), 한센룰라 아노말라(*Hansenula anomala*), 피키아 멤브라네파시엔스(*Pichia membranaefaciens*), 에스.아나멘시스(*S.anamensis*), 에스.세레비지애(*S.cerevisiae*) 에스.엘리프소이테우스(*S.ellipsoideus*), 에스.스펙(*S.spec*), 토룰라 리폴리티카(*Torula lipolytica*), 윌리아 아노말라(*Willia anomala*), 및 지.누스바우미이(*Z.nussbaumii*)를 포함한다. 생육이 억제될 수 있는 다른 곰팡이는 예를 들어 트리코테르마 리그눔(*Trichoderma lignum*), 푸사리움 스펙(*Fusarium spec*), 글리오클라디움 로세움(*Gliocladium roseum*), 무코르 스펙(*Mucor spec*) 및 페니실리움 글라우섬(*Penicillium glausum*)을 포함한다.
- [0042] 다양한 미생물에 대한 항균제의 효능은 당 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 USP/EP 보존 효능 시험 또는 그의 변형에 의해 측정될 수 있다. 문헌 [Sutton and Porter, PDA J. Pharm. Sci. Tech., 2002; 56:6, 300-311] 참조. 미국 특허 공개 2004/0009168호 참조. 예를 들어, 최종 조성물에서 항균제의 생육 억제 능력은 막 여과 기술 및 브로쓰 배양액을 사용하여 평가될 수 있다. 보존 효능 시험을 위해 미국 약전(USP)에 의해 추천된 4개의 표준 유기체 mL 당 대략 50-200 콜로니 형성 단위(CFU)를 각각의 제제에 접종할 수 있다. 4개의 유기체는 스탕필로코쿠스 아우레우스 (ATCC 6538), 에스케리키아 콜리 (ATCC 8739), 슈도모나스 애틀라지나 (ATCC 9027) 및 칸디다 알비칸스 (ATCC 10231)로서 동정된다. 이러한 유기체에 추가로, S.에피더미디스 (ATCC 12228) 및 S.아우레우스 (웅고효소 네가티브, ATCC 27734)를 시험할 수 있다. 시험 유기체의 접종 후에, 시험 제제를 30 내지 35°C에서 배양할 수 있다. 선택된 시점 (예컨대 접종 직후 및 30 내지 35 °C에서 배양 24시간 후)에서 시험 유기체를 위한 생체 수를 결정할 수 있다.



- [0043] 일부 구현양태에서, 항균제는 적어도 약 4, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 또는 108 또는 120시간 동안 상당한 미생물 생육을 억제하기에 효과적인 양이다.
- [0044] 예를 들어 조성물에서 미생물의 생육이 외부 오염 후 약 24시간에 약 1 로그 증가 (10배) 이하로 지연될 수 있다면 항균제가 효과적인 것으로 간주된다. 일부 구현양태에서, 항균제가 세균 시료 중에서 약 7일에 초기 수로부터의 적어도 약 1.0 로그 감소, 약 14일에 약 3.0 로그 감소, 및/또는 약 28일에 증가 없음을 일으킨다면 효과적이다. 일부 구현양태에서, 항균제가 세균 시료 중에서 약 6시간에 초기 수로부터 적어도 약 2.0 로그 감소, 약 24시간에 약 3.0 로그 감소, 및/또는 약 28일에 회복 없음을 일으킨다면 효과적이다. 일부 구현양태에서, 항균제가 효모 및 곰팡이 시료 중에서 약 7일에 초기 수로부터 약 2.0 로그 감소 및/또는 약 28일에 증가 없음을 일으킨다면 효과적이다. 일부 구현양태에서, 항균제가 세균 시료 중에서 약 24시간에 초기 수로부터 적어도 약 1.0 로그 감소, 약 7일에 약 3.0 로그 감소, 및/또는 약 28일에 증가 없음을 일으킨다면 효과적이다. 일부 구현양태에서, 항균제가 효모 및 곰팡이 시료 중에서 약 14일에 초기 수로부터 약 1.0 로그 감소 및 약 28일에 증가 없음을 일으킨다면 효과적이다.
- [0045] 일부 구현양태에서, 조성물 내의 항균제의 양은 독성학적 효과를 유도하는 수준 미만이거나 (다시 말해서, 독성의 임상적으로 허용가능한 수준 이상) 또는 조성물이 개체에 투여될 때 잠재적인 부작용이 제어되거나 허용될 수 있는 수준이다. 개체에 투여되는 약제의 독성 또는 부작용을 결정하는 방법은 당 기술분야에 공지되어 있고, 조성물에서 특정한 항균제에 의존된다. 예를 들어, 많은 칼슘-킬레이트화 항균제 (예컨대 EDTA)는 높은 수준으로 개체에 투여될 때 심장 문제 (예컨대 심장 부정맥)를 일으킬 수 있다. 칼슘-킬레이트화 제의 독성 효과를 평가하기 위해 심장 부정맥의 징후를 검사할 수 있다. 항균제의 최적 양을 결정하기 위해, 빈혈 (이온 킬레이터), 체중 손실 및 치사율과 같은 다른 징후를 동물 모델에서 평가할 수 있다.
- [0046] 일부 구현양태에서, 항균제는 조성물에서 담체 단백질의 안정성 또는 특징에 역효과를 일으키지 않는 양으로 존재한다. 일부 구현양태에서, 항균제 (예컨대 EDTA 및 산화방지제인 비-킬레이트화 항균제)는 조성물에서 산화를 억제하기에 효과적인 양으로 존재한다. 조성물에서 항균제의 특정한 양은 조성물 내에서 특정한 항균제 또는 항균제들에 의존하여 변할 것이고, 이하에서 더욱 상세히 설명된다.
- [0047] **킬레이트화 제**
- [0048] 일부 구현양태에서, 항균제는 킬레이트화 제이다. 킬레이트화 제는 필수적인 금속 이온 (예컨대 칼슘, 아연, 마그네슘 등)을 제거하여 필수 대사 과정에 이용할 수 없게 만듦으로써 주로 항균제로서 작용한다. 이러한 킬레이트화 제는 특정한 금속 이온 (예컨대 칼슘, 아연, 마그네슘 등)에 특이적이거나, 또는 금속 이온 특이성의 넓은 스펙트럼을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 여러자리이다. 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 하나 이상의 카르복실산 기를 포함한다. 일부 구현양태에서, 킬레이트화 제는 데페록사민이 아니다. 적절한 킬레이트화 제는 이에 한정되지 않지만 에데트산염, 펜테트산염, 트로메타민, 소르빈산염, 아스코르브산염, 그의 유도체 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0049] 여기에 의도된 하나의 항균제는 에데트산염, 즉 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 및 그의 유도체이다. 본 발명에서 사용하기 위해 적절한 유도체는 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 에데트산사나트륨 및 에데트산이나트륨칼슘을 포함한다. 연장된 시간 (예컨대 적어도 약 24시간) 동안 미생물의 상당한 생육을 억제하는 기능을 수행한다면, 에데트산염의 성질은 중요하지 않다. 일부 구현양태에서, 에데트산염은 예를 들어 약 0.01 mg/ml 내지 약 1 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.3 mg/ml, 약 0.02 mg/ml 내지 약 0.2 mg/ml, 약 0.03 mg/ml 내지 약 0.1 mg/ml, 및 약 0.05 mg/ml를 포함하여 약 0.001 mg/ml 내지 약 1 mg/ml의 농도로 조성물에 존재한다. 일부 구현양태에서, 에데트산염의 농도는 약 1 mg/ml 미만, 예컨대 약 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01, 0.009, 0.008, 0.007, 0.006, 0.005, 0.004, 0.003, 0.002 또는 0.001 mg/ml 미만이다. 일부 구현양태에서, 조성물에서 에데트산염 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 0.002:1 내지 약 0.1:1, 약 0.002:1 내지 약 0.06:1, 약 0.004:1 내지 약 0.04:1, 약 0.006:1 내지 약 0.02:1, 및 약 0.01:1을 포함하여 약 0.002:1 내지 약 0.2:1이다. 일부 구현양태에서, 조성물에서 에데트산염 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 0.2:1, 1.5:1, 0.1:1, 0.05:1, 0.01:1 및 0.005:1 미만이다.
- [0050] 여기에서 의도된 다른 항균제는 시트르산염, 예컨대 시트르산나트륨 및 시트르산이다. 시트르산염의 적절한 농도는 예를 들어 약 0.1 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 약 0.2 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 약 0.3 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 약 0.5 mg/ml 내지 약 10 mg/ml, 및 약 1 mg/ml 내지 약 5 mg/ml를 포함한다. 일부 구현양태에서, 시트르산염의 농도는 약 200 mg/ml 미만, 예컨대 약 100, 50, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.9,

0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 또는 0.2 mg/ml 미만이다. 일부 구현양태에서, 시트르산염 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 예를 들어 약 0.04:1 내지 약 20:1, 약 0.06:1 내지 약 10:1, 약 0.1:1 내지 약 2:1, 약 0.2:1 내지 약 1 mg/ml를 포함하여 약 0.02:1 내지 약 40:1이다. 일부 구현양태에서, 시트르산염 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0.5:1 및 0.1:1 미만이다. 다른 구현양태에서, 항균제는 시트르산염이 아니다 (즉, 시트르산염 이외의 것이다).

[0051] 항균제는 펜테트산염 (펜테트산칼슘삼나트륨 포함)일 수 있다. 일부 구현양태에서, 펜테트산염의 양은 약 3 mg/ml 미만이다 (예를 들어 2, 1.5, 1, 0.5, 0.3, 0.1, 0.09, 0.08, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1 및 0.05 mg/ml 미만 포함). 예를 들어, 펜테트산염은 약 0.005 내지 약 3 mg/ml, 약 0.005 내지 약 0.1 mg/ml 또는 약 0.005 내지 약 0.05 mg/ml의 범위로 존재할 수도 있다. 일부 구현양태에서, 펜테트산염 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 예를 들어 약 0.001:1 내지 약 0.2:1, 및 약 0.01:1 내지 약 0.1:1을 포함하여 약 0.001:1 내지 약 0.6:1이다. 일부 구현양태에서, 펜테트산염 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 0.6:1, 0.3:1, 0.1:1, 0.05:1 및 0.01:1 미만이다.

[0052] 여기에 의도된 다른 항균제는 트로메타민이다. 여기에서 사용된 트로메타민은 2-아미노-2-히드록시메틸-1,3-프로판디올 (TRIS로 공지됨)을 가리킨다. 일부 구현양태에서, 트로메타민이 약 2.5 mg/ml 이하의 양으로 조성물에 존재한다 (예를 들어 약 2.5, 2, 1.5 또는 1 mg/ml 미만 포함). 예를 들어, 트로메타민은 약 1.5 내지 약 2.5 mg/ml, 예컨대 약 2 mg/ml의 범위로 존재한다. 트로메타민의 다른 일례의 양은 약 2.4 mg/ml이다. 일부 구현양태에서, 트로메타민 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 예를 들어 약 0.2:1 내지 약 0.5:1, 및 약 0.2:1 내지 약 0.4:1을 포함하여 약 0.1:1 내지 약 0.5:1이다. 일부 구현양태에서, 조성물에서 트로메타민 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1 및 0.1:1 미만이다.

[0053] 일부 구현양태에서, 킬레이트화 항균제는 소르빈산염 (예컨대 소르빈산칼륨)이다. 일부 구현양태에서, 소르빈산염은 약 2.5 mg/ml 이하 (예를 들어, 약 2.5, 2, 1.5 또는 1mg/ml 미만 포함)의 양으로 조성물에 존재한다. 예를 들어, 소르빈산염은 약 0.5 mg/ml의 양으로 존재할 수도 있다. 일부 구현양태에서, 조성물에서 소르빈산염 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 0.5:1, 0.4:1, 0.2:1 또는 0.1:1 미만이다.

[0054] 일부 구현양태에서, 킬레이트화 항균제는 아스코르브산염 (예컨대 아스코르브산나트륨)이다. 일부 구현양태에서, 아스코르브산염은 약 5 mg/ml 이하 (예를 들어, 약 2.5, 2, 1.5 또는 1 mg/ml 미만 포함)의 양으로 조성물에 존재한다. 예를 들어, 아스코르브산염은 1 mg/ml의 양으로 존재할 수도 있다. 일부 구현양태에서, 조성물에서 소르빈산염 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 1:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.2:1 또는 0.1:1 미만이다.

[0055] 다른 적절한 금속 킬레이트화 항균제 및 그의 일례의 양은 이에 한정되지 않지만 소듐 포름알데히드 술폰실레이트 (0.1 mg/ml) 및 모노티오글리세롤 (5 mg/ml)을 포함한다.

#### [0056] 비-킬레이트화 제

[0057] 일부 구현양태에서, 항균제는 킬레이트화 제가 아니고 (다시 말해서, 비-킬레이트화 항균제이고), 이에 한정되지 않지만 아황산염, 벤조산, 벤질 알콜, 클로로부탄올 및 그의 유도체를 포함한다. 비-킬레이트화 항균제는 각종 메카니즘을 통해 작용한다. 일부 구현양태에서, 비-킬레이트화 항균제는 전구-산화제로서 작용한다. 일부 구현양태에서, 비-킬레이트화 항균제는 산화방지제로서 작용한다.

[0058] 여기에 의도된 하나의 항균제는 아황산염이다. 용어 "아황산염"은 황산 (오르소황산) 및 메타황산의 제약학적으로 허용가능한 모든 유도체를 가리킨다. 적절한 아황산염은 이에 한정되지 않지만 아황산나트륨, 아황산수소나트륨, 아황산칼륨, 아황산수소칼륨, 메타아황산수소나트륨, 메타아황산수소칼륨 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현양태에서, 아황산염은 예를 들어 약 0.075 내지 약 1 mg/ml 및 약 0.25 mg/ml를 포함하여 약 0.075 내지 약 6.6 mg/ml로 존재한다. 일부 구현양태에서, 아황산염은 약 5 mg/ml, 3 mg/ml 및 1 mg/ml 미만의 양으로 존재한다. 일부 구현양태에서, 아황산염 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 예를 들어 0.02:1 내지 약 1:1, 및 약 0.05:1 내지 약 0.5:1을 포함하여 약 0.01:1 내지 약 1.5:1이다. 일부 구현양태에서, 아황산염 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 약 1.5:1, 1:1, 0.5:1, 0.1:1 및 0.05:1 미만이다.

[0059] 일부 구현양태에서, 항균제는 벤조산, 벤질 알콜 또는 그의 유도체이다. 일부 구현양태에서, 항균제는 벤질 알콜, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤조산나트륨, 벤조산칼륨, 벤조산벤질, 또는 이들의 다양한 조합으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구현양태에서, 벤질 알콜의 양은 예를 들어 약 0.7 내지 약 4.5 mg/ml, 약 1.5 mg/ml 내지 약 1 mg/ml를 포함하여 약 0.175 내지 약 9 mg/ml의 범위이다. 일부 구현양태에서, 벤질 알콜의 양은 약 0.05 mg/ml의 EDTA를 임의로 포함하여 약 0.7 내지 약 9 mg/ml이다. 일부 구현양태에서, 조성물은 예를 들어 약 1

mg/ml 내지 약 20 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 10 mg/ml, 및 약 5 mg/ml를 포함하여 약 2 mg/ml 내지 약 50 mg/ml 범위의 벤조산 또는 그의 유도체를 포함한다. 일부 구현양태에서, 조성물은 약 0.5 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 약 1 mg/ml 내지 약 50 mg/ml 및 1 mg/ml를 포함하여 약 0.1 mg/ml 내지 약 460 mg/ml 범위의 벤조산벤질 또는 벤조산나트륨을 포함한다. 일부 구현양태에서, 조성물은 약 0.1 내지 약 1 mg/ml의 벤즈에토폴 클로라이드의 양을 포함한다. 일부 구현양태에서, 조성물에서 벤조산 또는 벤질 알콜 및 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는 예를 들어 약 0.1:1 내지 약 40:1, 약 0.2:1 내지 약 20:1, 및 약 0.2:1 내지 약 10:1를 포함하여 약 0.02:1 내지 약 150:1이다. 일부 구현양태에서, 조성물 내에서 벤조산 또는 벤질 알콜 및 수 난용성 약제의 중량비는 약 150:1, 100:1, 50:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0.5:1 및 0.1:1 미만이다.

[0060] 일부 구현양태에서, 항균제는 클로로부탄올 또는 그의 유도체 (예컨대 클로로부탄올 반수화물)이다. 클로로부탄올의 적절한 양은 예를 들어 약 2.5 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 약 5 mg/ml 내지 약 20 mg/ml를 포함한다. 일부 구현양태에서, 항균제는 페놀 또는 그의 유도체이다. 페놀 (또는 그의 유도체)의 적절한 양은 예를 들어 약 0.7 내지 약 25 mg/ml, 약 1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml를 포함한다. 일부 구현양태에서, 항균제는 크레졸 (예컨대 m-크레졸) 또는 그의 유도체이다. 크레졸 (또는 그의 유도체)의 적절한 양은 예를 들어 약 1.5 mg/ml 내지 약 31 mg/ml 및 약 5 mg/ml 내지 약 15 mg/ml를 포함한다.

[0061] 일부 구현양태에서, 비-킬레이트화 제는 파라벤이고, 이에 한정되지 않지만 메틸 파라벤, 부틸 파라벤 및 프로필 파라벤을 포함한다. 파라벤 (예컨대 메틸 파라벤)의 적절한 양은 예를 들어 약 0.05 mg/ml 내지 약 5 mg/ml, 약 0.08 mg/ml 내지 약 3 mg/ml, 약 0.1 mg/ml 내지 약 2 mg/ml, 약 0.2 mg/ml 내지 약 1.5 mg/ml, 및 약 1 mg/ml를 포함한다.

[0062] 다른 적절한 항균제는 이에 한정되지 않지만 질산염 및 아질산염 (예컨대 페닐 질산 제2수은), p-히드록시벤조산의 에스테르, 프로피온산 및 프로피오네이트, 이아세트산나트륨, 소르빈산 및 소르빈산염, 이산화황, 디에틸 피로카르보네이트(DEPC), 하이포아염소산나트륨, 요오드화나트륨, 티메로살 등을 포함한다.

[0063] 일부 구현양태에서, 여기에 기재된 조성물은 적어도 2개 (예를 들어 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 포함)의 상이한 항균제 (예컨대 여기에 기재된 적어도 2개의 항균제)를 포함한다. 이러한 항균제는 동일한 종류 (예, 상이한 아황산염) 또는 상이한 종류 (예, 아황산염 및 벤질 알콜)일 수 있다. 예를 들어, 메틸파라벤 및 프로필파라벤 (1 내지 2 mg/ml)의 조합이 진균에 대해 특히 양호한 것으로 밝혀졌다. 여러 개의 항균제가 조성물에 존재할 때, 각각의 항균제의 유효량은 항균제의 조합된 효과에 의존된다. 예를 들어, 항균제가 상승적으로 작용한다면, 각각의 항균제의 유효량은 항균제가 조성물에서 단독으로 존재할 때에 요구되는 것보다 훨씬 적을 수도 있다. 일부 구현양태에서, 조성물은 시트르산염 및 EDTA를 모두 포함한다. 시트르산염 및 EDTA는 이.콜리에 대해 특히 양호한 것으로 밝혀졌다. 일부 구현양태에서, 조성물은 200 mM 시트르산염 및 EDTA를 포함한다. 일부 구현양태에서, 조성물은 200mM 시트르산염 및 0.001%, 0.01%, 0.1% 및 0.2% (w/v) EDTA의 어느 것을 포함한다.

[0064] **수 난용성 제약학적 약제**

[0065] 여기에 기재된 조성물은 수 난용성 제약학적 약제를 포함한다. 예를 들어, 20 내지 25 °C에서 수 난용성 약제의 수중 용해도는 예를 들어 약 5, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.02 및 0.01 mg/ml 미만을 포함하여 약 10 mg/ml 미만일 수도 있다. 여기에 기재된 수 난용성 제약학적 약제는 예를 들어 항암 또는 항신생물제, 항미세관제, 면역억제제, 마취제, 호르몬, 심장혈관 질환에서 사용하기 위한 약제, 항부정맥제, 항생물질, 항진균제, 항고혈압제, 항천식제, 항-염증제, 항-관절염제, 혈관활성제, 진통제/해열제, 항우울제, 항당뇨병제, 항진균제, 항염증제, 항불안제, 면역억제제, 항편두통제, 진정제, 항협심증제, 항정신병제, 항조울제, 항관절염제, 항통풍제, 항혈액응고제, 혈전용해제, 항섬유소가용화제, 혈액유변제, 항혈소판제, 항경련제, 항파킨슨제, 항히스타민/가려움약, 갈습 조절을 위해 유용한 약제, 항바이러스제, 항균제, 항-감염제, 기관지확장제, 호르몬, 혈당강하제, 지질강하제, 항궤양/항역류제, 멀미약/항구토제, 지용성 비타민 (예, 비타민 A, D, E, K 등)일 수 있다.

[0066] 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 항신생물제이다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 화학요법 제이다.

[0067] 적절한 수 난용성 제약학적 약제는 이에 한정되지 않지만 탁산 (예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀, 오르타탁셀 및 기타 탁산), 에포티론, 캄프토신, 콜히친, 겔라다나마이신, 아미오다론, 갑상선 호르몬, 암포테리신, 코르티코스테로이드, 프로포폴, 멜라토닌, 시클로스포린, 라파마이신 (시롤리무스) 및 유도체, 타클로리무스, 미코페놀산, 이포스파미드, 비노렐빈, 반코마이신, 겐시타빈, SU5416, 티오테파, 블레오마이신, 진단용 방사조영제, 및

이들의 유도체를 포함한다. 본 발명의 조성물에서 유용한 기타 수 난용성 제약학적 약제는 예를 들어 미국 특허 5,916,596호, 6,096,331호, 6,749,868호 및 6,537,539호에 기재되어 있다. 수 난용성 제약학적 약제의 추가의 예는 수 난용성이고 문헌 ["Therapeutic Category and Biological Activity Index" of The Merck Index (제12판, 1996)]에 기재되어 있는 화합물을 포함한다.

[0068] 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 파클리탁셀, 도세탁셀, 오르타탁셀 또는 기타 탁산 또는 탁산 유사체, 17-알릴 아미노 겔다나마이신 (17-AAG), 18-유도체화 겔다나마이신, 캄프토테신, 프로포폴, 아미오다론, 시클로스포린, 에포틸론, 라디시콜, 콤브레타스타틴, 라파마이신, 암포테리신, 리오티로닌, 에포틸론, 콜히친, 티오킨 및 그의 이량체, 갑상선 호르몬, 혈관활성 펩티드, 코르티코스테로이드, 멜라토닌, 타크롤리무스, 미코페놀 산, 에포틸론, 라디시콜, 콤브레타스타틴, 및 그의 유사체 또는 유도체의 어느 것 (일부 구현양태에서 이들로 구성된 군에서 선택된 어느 것)이다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 파클리탁셀, 도세탁셀, 오르타탁셀 또는 기타 탁산, 겔다나마이신, 17-알릴 아미노겔다나마이신, 티오킨 및 그의 이량체, 라파마이신, 시클로스포린, 에포틸론, 라디시콜 및 콤브레타스타틴의 어느 하나 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나)이다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 라파마이신이다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 17-AAG이다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 티오킨 이량체 (예컨대 IDN5404)이다.

[0069] 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 탁산 또는 그의 유도체이고, 이것은 이에 한정되지 않지만 파클리탁셀, 도세탁셀 및 IDN5109 (오르타탁셀) 또는 그의 유도체를 포함한다. 일부 구현양태에서, 조성물은 비-결정성 및/또는 무정형 탁산 (예컨대 파클리탁셀 또는 그의 유도체)을 포함한다. 일부 구현양태에서, 조성물은 무수 탁산 (예컨대 무수 도세탁셀 또는 그의 유도체)을 사용함으로써 제조된다. 무수 도세탁셀은 도세탁셀 삼수화물 또는 반수화물과 같은 수화된 도세탁셀로 만들어질 수 있는 것에 비해 더욱 안정한 제제를 생성하는 것으로 밝혀졌다.

#### [0070] 담체 단백질

[0071] 여기에 기재된 조성물은 담체 단백질을 또한 포함한다. 용어 "단백질"은 직쇄이거나 분쇄될 수도 있는 어떠한 길이의 아미노산의 폴리펩티드 또는 중합체 (전체 길이 또는 단편 포함)를 가리키고, 변형된 아미노산을 포함하고/하거나 비-아미노산이 개재될 수 있다. 용어는 자연적으로 또는 중재에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포함하고, 예를 들어 디설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 다른 조작 또는 변형을 포함한다. 또한, 예를 들어 아미노산의 하나 이상의 유사체 (예를 들어, 비천연 아미노산 등을 포함) 뿐만 아니라 당 기술분야에 공지된 다른 변형을 함유하는 폴리펩티드가 이 용어에 포함된다. 여기에 기재된 단백질은 자연-발생할 수도 있고, 다시 말해서 천연 공급원 (예, 혈액)으로부터 수득되거나 유래되고, 또는 합성될 수도 있다 (예컨대, 화학적으로 합성되거나 재조합 DNA 기술에 의해 합성됨).

[0072] 적절한 담체 단백질의 예는 혈액 또는 혈장에서 일반적으로 발견된 단백질을 포함하고, 이것은 이에 한정되지 않지만 알부민, IgA를 포함한 면역글로블린, 지방단백질, 아포지방단백질 B,  $\alpha$ -산 당단백질,  $\beta$ -2-마크로글로블린, 티로글루블린, 트랜스페린, 피브로넥틴, 인자 VII, 인자 VIII, 인자 IX, 인자 X 등을 포함한다. 일부 구현양태에서, 담체 단백질은 비-혈액 단백질, 예컨대 카제인,  $\alpha$ -락트알부민,  $\beta$ -락토글로블린이다. 담체 단백질은 천연 유래될 수도 있거나 합성적으로 제조될 수 있다. 일부 구현양태에서, 제약학적으로 허용가능한 담체는 알부민, 예컨대 HSA를 포함한다. HSA는 Mr 65K의 고 용해성 공모양의 단백질이고 585개 아미노산으로 구성된다. HSA는 혈장에서 가장 풍부한 단백질이고, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70-80%에 달한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개 디설파이드 다리, 1개의 자유 티올 (Cys 34) 및 1개의 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. HSA 용액의 정맥내 사용은, 신생아 고빌리루빈혈증의 치료에서 교환수혈과 함께 (예를 들어, 문헌 [Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120 (1980)] 참조), 저혈량 쇼크의 예방 및 치료를 위해 지시된다 (예를 들어, 문헌 [Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463 (1977)] 및 [Houser 등, Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)] 참조). 소 혈청 알부민과 같은 다른 알부민이 의도된다. 이러한 비-인간 알부민의 사용은 예를 들어 비-인간 포유동물, 예컨대 가축 동물 (가정 애완동물 및 농업용 동물)에서 조성물의 용도와 관련하여 적절할 수 있다.

[0073] 인간 혈청 알부민(HSA)은 다수의 소수성 결합 부위 (지방산에 대해 전체 8개, HSA의 내인성 리간드)를 갖고 다양한 세트의 제약학적 약제, 특히 중성 및 음 하전 소수성 화합물에 결합한다 [Goodman 등, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 제9판, McGraw-Hill New York (1996)]. 2개의 고 친화력 결합 부위가 HSA의 서브도메인 IIA 및 IIIA에 제안되고, 이것은 극성 리간드 특징을 위한 부차 지점으로서 작용하는 표면



근처에서 하전된 리신 및 아르기닌 잔기를 가진 매우 연장된 소수성 포켓이다 (예를 들어 [Fehske 등, Biochem. Pharmacol. 30, 687-92 (1981), Vorum, Dan. Med. Bull. 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull. 1441, 131-40 (1990), Curry 등, Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998), Sugio 등, Protein. Eng., 12, 439-46, (1999), He 등, Nature, 358, 209-15 (1992), 및 Carter 등, Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)] 참조). 파클리탁셀 및 프로포폴은 HSA를 결합하는 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, [Paal 등, Eur. J. Biochem., 268 (7), 2187-91 (2001), Purcell 등, Biochim. Biophys. Acta, 1478(1), 61-8(2000), Altmayer 등, Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995)] 및 [Garrido 등, Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación, 41, 308-12 (1994)]). 또한, 도세탁셀은 인간 혈장 단백질에 결합하는 것으로 밝혀졌다 (예를 들어 문헌 [Urien 등, Invest. New Drugs, 14(2), 147-51 (1996)]).

[0074] 조성물 내에서 담체 단백질 (예컨대 알부민)은 일반적으로 수 난용성 제약학적 약제를 위한 담체로서 작용하고, 다시 말해서 조성물 내의 담체 단백질은 수 난용성 제약학적 약제가 수성 매질 중에서 더욱 쉽게 현탁될 수 있게 하거나 또는 담체 단백질을 포함하지 않는 조성물에 비하여 현탁을 유지하는 것을 돕는다. 이것은 수 난용성 제약학적 약제를 가용화하기 위한 독성 용매의 사용을 피할 수 있고, 이에 의해 개체 (예컨대 인간)에게 수 난용성 제약학적 약제의 투여 시에 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 구현양태에서, 여기에 기재된 조성물은 크레모포르, 예컨대 크로모포르 EL<sup>(R)</sup> (BASF)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대 함유하지 않는다). 일부 구현양태에서, 조성물은 계면활성제를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대 함유하지 않는다). 조성물을 개체에게 투여할 때 조성물 내의 크레모포르 또는 계면활성제의 양이 개체에서 하나 이상의 부작용(들)을 일으키기에 충분하지 않다면, 조성물은 "크레모포르를 실질적으로 함유하지 않거나" 또는 "계면활성제를 실질적으로 함유하지 않는다".

[0075] 일부 구현양태에서, 담체 단백질은 수 난용성 제약학적 약제와 조합되고, 다시 말해서 조성물은 담체 단백질-관련 수 난용성 제약학적 약제를 포함한다. "연합(association)" 또는 "연합된(associated)"은 일반적 의미로 사용되고, 수성 조성물에서 수 난용성 제약학적 약제의 거동 및/또는 성질에 영향을 미치는 담체 단백질을 가리킨다. 예를 들어, 담체 단백질 및 수 난용성 제약학적 약제는, 담체 단백질을 갖지 않은 조성물에 비하여, 담체 단백질이 수 난용성 가용성 제약학적 약제를 수성 매질 중에서 더욱 쉽게 현탁될 수 있게 만든다면 "연합"된 것으로 간주된다. 다른 예로서, 담체 단백질이 수성 현탁액 중에서 수 난용성 제약학적 약제를 안정화시킨다면 담체 단백질 및 수 난용성 제약학적 약제는 연합된 것이다. 예를 들어, 담체 단백질 및 수 난용성 제약학적 약제는 입자 또는 나노입자로 존재할 수 있고, 여기에서 더욱 설명된다.

[0076] 수 난용성 제약학적 약제는, 장 기간 동안, 예를 들어 적어도 약 0.1, 0.2, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 또는 72 시간 동안 수성 매질 중에서 현탁된 채로 유지된다면 (예를 들어, 눈에 보이는 침전 또는 침강없이) 수성 현탁액 중에서 "안정화"된다. 현탁액은 일반적으로, 반드시 그렇지는 않지만 개체 (예컨대 인간)에게 투여하기 위해 적절하다. 상기 기재된 바와 같이, 현탁액의 안정성은 일부 구현양태에서 보관온도 (예컨대, 실온 (예컨대 20 내지 25℃))에서 평가되거나 또는 냉장 조건 (예컨대 4℃)에서 평가된다. 예를 들어, 현탁액의 제조 후 약 15분에 육안으로 보이거나 1000배 배율의 광학 현미경 하에서 관찰될 때 응괴 또는 입자 응집을 나타내지 않는다면 현탁액을 저장 온도에서 안정하다. 가속화 시험 조건 하에서, 예컨대 약 40 °C 초과 온도에서 안정성을 평가할 수 있다.

[0077] 조성물 내에서 담체 단백질 및 수 난용성 제약학적 약제를 다양한 방식으로 연합될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현양태에서, 담체 단백질을 수 난용성 제약학적 약제와 혼합할 수 있다. 일부 구현양태에서, 담체 단백질이 수 난용성 제약학적 약제를 캡슐화하거나 포획한다. 일부 구현양태에서, 담체 단백질은 수 난용성 제약학적 약제에 결합된다 (예컨대 비-공유 결합). 일부 구현양태에서, 조성물은 하나 이상의 상기 측면을 나타낼 수도 있다.

[0078] 일부 구현양태에서, 조성물은 수 난용성 제약학적 약제 및 담체 단백질을 포함하는 (다양한 구현양태에서 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자)를 포함한다. 수 난용성 제약학적 약제가 액체 형태일 때, 입자 또는 나노입자는 또한 소적 또는 나노소적이라 일컬어진다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 약제를 담체 단백질로 코팅한다. 수 난용성 제약학적 약제의 입자 (예컨대 나노입자)는 예를 들어 미국 특허 5,916,596호; 6,506,405호 및 6,537,579호 및 미국 특허출원 공개 2005/0004002A1호에 개시되어 있다.

[0079] 일부 구현양태에서, 조성물은 약 1000 나노미터(nm) 이하의 평균 직경, 예컨대 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 및 100 nm 미만의 평균 직경을 가진 입자 (예컨대 나노입자)를 포함한다. 일부 구현양태에서, 입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이다. 일부 구현양태에서, 입자의 평균 직경은 약 20 내지 약 400 nm이다. 일부

구현양태에서, 입자의 평균 직경은 약 40 내지 약 200 nm 이하이다. 일부 구현양태에서, 입자는 멸균-여과가 가능하다.

[0080] 여기에 기재된 입자 (예컨대 나노입자)는 건조 제제 (예컨대 동결건조된 조성물)에 존재하거나 또는 생체적합성 매질에 현탁될 수도 있다. 적절한 생체적합성 매질은 이에 한정되지 않지만 물, 완충 수성 매질, 염수, 완충 염수, 아미노산의 임의로 완충된 용액, 단백질의 임의로 완충된 용액, 당의 임의로 완충된 용액, 비타민의 임의로 완충된 용액, 합성 중합체의 임의로 완충된 용액, 지질-함유 에멀전 등을 포함한다.

[0081] 여기에 기재된 조성물 중의 담체 단백질의 양은 조성물 내에서 수 난용성 제약학적 약제 및 기타 성분에 의존하여 변할 것이다. 일부 구현양태에서, 조성물은 수성 현탁액, 예를 들어 안정한 콜로이드성 현탁액 (예컨대 나노입자의 안정한 현탁액) 중에서 수 난용성 제약학적 약제를 안정화하기 위해 충분한 양으로 담체 단백질을 포함한다. 일부 구현양태에서, 담체 단백질은 수 난용성 제약학적 약제의 침강 속도를 수성 매질 중에서 감소시키는 양으로 존재한다. 입자-함유 조성물을 위하여, 담체 단백질의 양은 수 난용성 제약학적 약제의 입자 크기 및 밀도에 의존된다.

[0082] 일부 구현양태에서, 담체 단백질은 수 난용성 제약학적 약제를 수성 현탁액 중에서 특정한 농도로 안정화시키는 데 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물 내에서 수 난용성 제약학적 약제의 농도는 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 및 약 5 mg/ml의 어느 것을 포함하여 약 0.1 내지 약 100 mg/ml이다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제의 농도는 적어도 약 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 및 50 mg/ml이다. 일부 구현양태에서, 담체 단백질은 계면활성제 (예컨대 크레모포르)의 사용을 피하는 양으로 존재하고, 그 결과 조성물은 계면활성제 (예컨대 크레모포르)를 갖지 않거나 실질적으로 갖지 않는다.

[0083] 일부 구현양태에서, 액체 형태의 조성물은 약 0.1% 내지 약 50% (w/v) (예, 약 0.5 % (w/v), 약 5 % (w/v), 약 10 % (w/v), 약 15 % (w/v), 약 20 % (w/v), 약 30 % (w/v), 약 40 % (w/v), 또는 약 50 % (w/v))의 담체 단백질을 포함한다. 일부 구현양태에서, 액체 형태의 조성물은 약 0.5% 내지 약 5 % (w/v)의 담체 단백질을 포함한다.

[0084] 일부 구현양태에서, 담체 단백질, 예를 들어 알부민 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비는, 충분한 양의 수 난용성 제약학적 약제가 세포에 결합하거나 세포에 의해 운반되는 정도이다. 담체 단백질 대 제약학적 약제의 중량비는 상이한 담체 단백질 및 약물 조합을 위해 최적화되어야 하지만, 일반적으로 담체 단백질, 예를 들어 알부민 대 제약학적 약제의 중량비 (w/w)는 예를 들어 약 0.01:1 내지 약 100:1, 약 0.02:1 내지 약 50:1, 약 0.05:1 내지 약 20:1, 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 9:1이다. 일부 구현양태에서, 담체 단백질 대 제약학적 약제 중량비는 약 18:1 이하, 약 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하 및 3:1 이하의 어느 것이다.

[0085] 일부 구현양태에서, 담체 단백질은 조성물을 심각한 부작용 없이 개체 (예컨대 인간)에게 투여하는 것을 가능하게 한다. 일부 구현양태에서, 담체 단백질 (예컨대 알부민)은 수 난용성 제약학적 약제를 인간에게 투여하는 하나 이상의 부작용을 감소시키기에 효과적인 양이다. 용어 "수 난용성 제약학적 약제를 투여하는 하나 이상의 부작용을 감소시킨다"란, 수 난용성 제약학적 약제에 의해 유발되는 하나 이상의 좋지 못한 효과뿐만 아니라 수 난용성 제약학적 약제를 전달하기 위해 사용되는 전달 부형제 (예컨대 수 난용성 제약학적 약제를 주사를 위해 적절하게 만드는 용매)에 의해 유발되는 부작용을 감소, 경감, 제거 또는 회피하는 것을 가리킨다. 이러한 부작용은 예를 들어 골수억제, 신경독성, 과민성, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통풍, 피부 자극, 말초 신경병증, 호중구감소성 발열, 아나필락시스 반응, 정맥 혈전증, 혈관박출 및 이들의 조합을 포함한다. 그러나, 이러한 부작용은 단지 일례일 뿐이고 다양한 제약학적 약제와 조합된 다른 부작용 또는 부작용의 조합이 감소될 수 있다.

[0086] 일부 구현양태에서, 조성물은 수 난용성 제약학적 약제 및 알부민을 포함하는 (다양한 구현양태에서 이들로 구성되거나 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자)를 포함하고, 여기에서 조성물 내에서 알부민 대 수 난용성 제약학적 약제의 중량비 (w/w)는 약 0.01:1 내지 약 100:1, 약 0.02:1 내지 약 50:1, 약 0.05:1 내지 약 20:1, 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 9:1이다. 일부 구현양태에서, 담체 단백질 대 제약학적 약제 중량비는 약 18:1 이하, 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1

이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하, 및 3:1 이하의 어느 것이다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 타산 또는 그의 유도체, 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀, 오르타탁셀 또는 그의 유도체이다.

[0087] 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제를 알부민으로 코팅한다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제 및 알부민을 포함하는 입자 (예컨대 나노입자)를 수성 매질 (예컨대 알부민을 함유한 수성 매질)에 현탁시킨다. 예를 들어, 조성물은 수 난용성 제약학적 약제 입자 (예컨대 나노입자)의 콜로이드성 현탁액일 수 있다. 일부 구현양태에서, 조성물은 입자의 안정한 현탁액으로 재구성되거나 재현탁될 수 있는 건조 (예컨대 동결건조) 조성물이다. 액체 조성물 또는 재구성 조성물 내에서 수 난용성 제약학적 약제의 농도는 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 및 5 mg/ml를 포함하여 희석되거나 (0.1 mg/ml) 또는 농축될 수 있다 (100 mg/ml). 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제의 농도는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50 mg/ml이다. 일부 구현양태에서, 수 난용성 제약학적 약제는 타산 또는 그의 유도체, 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀, 오르타탁셀 또는 이들의 유도체)이다.

[0088] 일부 구현양태에서, 조성물은 파클리탁셀을 포함한 입자 (예컨대 나노입자), 예컨대 약 20 내지 약 400 nm의 평균 직경을 가진 입자를 포함한다. 일부 구현양태에서, 조성물은 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 (다양한 구현양태에서 이들로 필수적으로 구성된) 입자 (예컨대 나노입자)를 포함한다. 일부 구현양태에서, 파클리탁셀을 알부민으로 코팅한다. 일부 구현양태에서, 조성물 내에서 알부민 대 파클리탁셀의 중량비 (w/w)는 예를 들어 약 0.01:1 내지 약 100:1, 약 0.02:1 내지 약 50:1, 약 0.05:1 내지 약 20:1, 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 및 약 9:1의 어느 것이다. 일부 구현양태에서, 알부민 대 파클리탁셀 중량비 (w/w)는 약 18:1 이하, 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하, 또는 3:1 이하의 어느 것이다.

[0089] 일부 구현양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 입자 (예컨대 나노입자)를 수성 매질 (예컨대 알부민을 함유하는 수성 매질)에 현탁시킨다. 예를 들어, 조성물을 파클리탁셀-함유 입자 (예컨대 나노입자)의 콜로이드성 현탁액일 수 있다. 일부 구현양태에서, 조성물은 파클리탁셀-함유 입자의 수성 현탁액으로 재구성될 수 있는 건조 (예컨대 동결건조) 조성물이다. 일부 구현양태에서, 조성물 내에서 파클리탁셀의 농도는 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 및 약 5 mg/ml의 어느 것을 포함하여 약 0.1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml이다. 일부 구현양태에서, 파클리탁셀의 농도는 적어도 약 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, 및 50 mg/ml의 어느 것이다.

[0090] 일부 구현양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민-함유 나노입자 제제 (이하, Nab-파클리탁셀이라 일컬어짐)를 포함한다. 캡슐(Capxol)<sup>TM</sup> (또한, 아브락산<sup>TM</sup>으로 공지됨)과 같은 Nab-파클리탁셀이 미국 특허 6,096,331호에 기재되어 있다. 캡슐<sup>TM</sup>은 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 파클리탁셀의 제제이고, 직접적으로 주사가능한 생리학적 용액에 분산될 수 있다. 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 텍스트로스 주사액과 같은 적절한 수성 매질에 분산될 때, 캡슐<sup>TM</sup>은 파클리탁셀의 안정한 콜로이드성 현탁액을 형성한다. 콜로이드성 현탁액 중에서 입자의 크기 (즉, 평균 직경)은 20 nm 내지 8 마이크론의 범위일 수도 있고, 바람직한 범위는 약 20 내지 400 nm이다. HSA가 물에 자유롭게 용해되기 때문에, 캡슐<sup>TM</sup>이 예를 들어 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 5 mg/ml를 포함하여 묽은 농도 (0.1 mg/ml 파클리탁셀) 내지 진한 농도 (20 mg/ml 파클리탁셀) 범위의 넓은 농도 범위에서 재구성될 수 있다. 일부 구현양태에서, 파클리탁셀 농도는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 및 20 mg/ml의 어느 것이다.

#### [0091] 당 함유 조성물

[0092] 본 발명은 또한 수 난용성 약제, 담체 단백질 (예컨대 알부민) 및 당을 포함하는 조성물 (예컨대 제약학적 조성물)을 제공한다. 조성물은 여기에 기재된 것과 같은 항균제를 더욱 포함할 수도 있다. 여기에 기재된 조성물은 예를 들어 건조 (예컨대 동결건조) 조성물, 건조 조성물을 재구성하거나 재현탁함으로써 수득되는 액체 (예컨대 수성) 조성물, 또는 건조 (예컨대 동결건조)될 수 있는 중간 액체 (예컨대 수성) 조성물을 포함한다.

[0093] 여기에 기재된 "당"은 이에 한정되지 않지만 단당류, 이당류, 다당류 및 이들의 유도체 또는 변형을 포함한다.

여기에 기재된 조성물을 위해 적절한 당은 예를 들어 만니톨, 슈크로스, 프럭토스, 락토스, 말토스 및 트레할로스를 포함한다. 일부 구현양태에서, 당은 동결건조 조성물이 당을 갖지 않고 용해되는 속도보다 더욱 빠르게 물 및/또는 수용액 중에 용해 또는 현탁될 수 있도록 하는 재구성 증진제로서 작용한다. 예를 들어, 조성물은, 수 난용성 제약학적 약제의 안정한 수성 현탁액으로 재구성 (또는 재현탁 또는 재수화)될 수 있고 수용액 중에서 조성물의 재구성 시간이 당을 갖지 않은 조성물에 대해서보다 적은, 건조 (예컨대, 동결건조) 조성물일 수도 있다. 일부 구현양태에서, 조성물은 대략 8분, 5분 또는 2분 미만 이내에 재구성 (예컨대 혼합, 가볍게 두드리기 또는 와류에 의해)될 수 있다.

[0094] 일부 구현양태에서, 당은 조성물에서 수 난용성 제약학적 약제의 화학적 안정성을 증가시키기 위해 효과적인 양이다. 일부 구현양태에서, 당은 조성물의 여과성을 개선하기 위해 효과적인 양이다. 일부 구현양태에서, 당은 건조 (예컨대 동결건조) 조성물의 재구성 동안에 발포를 감소시키기 위해 효과적인 양이다. 이러한 개선은 당을 갖지 않은 조성물과 비교된다.

[0095] 일부 구현양태에서, 액체 현탁액 (예컨대 동결건조 이전의 현탁액 또는 재구성된 현탁액) 중의 당의 농도는 약 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg/ml 초과이다. 일부 구현양태에서, 당은 약 20 내지 약 100 mg/ml, 약 50 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 약 90 mg/ml의 어느 양으로 존재한다. 조성물 내에서 당 대 수 난용성 제약학적 약제의 비율(w/w)은 수 난용성 제약학적 약제에 의존하여 변할 수도 있다. 당 대 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 파클리탁셀)의 일례의 비율은 예를 들어 약 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1 또는 그 이상을 포함한다.

[0096] 일부 구현양태에서, 조성물은 (1) 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 타산 또는 그의 유도체) 및 알부민을 포함한 입자 (예컨대 나노입자) 및 (2) 당을 포함하고, 여기에서 알부민 대 제약학적 약제의 중량비(w/w)는 예를 들어 약 0.02:1 내지 약 50:1, 약 0.05:1 내지 약 20:1, 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 및 약 9:1의 어느 것을 포함하여 약 0.01:1 내지 약 100:1이다. 일부 구현양태에서, 알부민 대 제약학적 약제 중량비는 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하, 및 3:1 이하의 어느 것을 포함하여 약 18:1 이하이다. 수 난용성 제약학적 약제는 알부민으로 코팅될 수도 있다.

[0097] 일부 구현양태에서, 본 발명은 파클리탁셀, 알부민 및 당을 포함한 조성물을 제공하고, 여기에서 알부민 대 파클리탁셀의 중량비 (w/w)는 예를 들어 약 0.02:1 내지 약 50:1, 약 0.05:1 내지 약 20:1, 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 및 약 9:1의 어느 것을 포함하여 약 0.01:1 내지 약 100:1이다. 일부 구현양태에서, 알부민 대 파클리탁셀 중량비는 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하, 및 3:1 이하의 어느 것을 포함하여 약 18:1 이하이다. 일부 구현양태에서, 조성물은 (1) 파클리탁셀 및 알부민을 포함한 입자 (예컨대 나노입자) 및 (2) 당을 포함하고, 여기에서 알부민 대 파클리탁셀의 중량비 (w/w)는 예를 들어 약 0.02:1 내지 약 50:1, 약 0.05:1 내지 약 20:1, 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 및 약 9:1의 어느 것을 포함하여 약 0.01:1 내지 약 100:1이다. 일부 구현양태에서, 알부민 대 파클리탁셀 중량비는 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하, 및 3:1 이하의 어느 것을 포함하여 약 18:1 이하이다. 파클리탁셀을 알부민으로 코팅할 수도 있다. 일부 구현양태에서, 조성물은 수 난용성 제약학적 약제의 안정한 수성 현탁액을 형성하기 위해 재구성 (또는 재현탁 또는 재수화)될 수 있는 건조 (예컨대, 동결건조) 조성물이고, 여기에서 수용액 중에서 조성물의 재구성 시간은 당을 갖지 않은 조성물에 대한 시간보다 적다. 일부 구현양태에서, 조성물 또는 조성물로부터 얻어진 재구성 현탁액 중의 당의 농도는 약 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg/ml 초과이다. 일부 구현양태에서, 당은 약 20 내지 약 100 mg/ml, 약 50 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 또는 약 90 mg/ml의 어느 농도로 존재한다.

[0098] 여기에 기재된 당-함유 조성물은 하나 이상의 항균제, 예컨대 여기에 기재된 항균제를 더욱 포함할 수도 있다. 당에 추가로, 다른 재구성 증진제 (예컨대, 미국 특허출원 공개 2005/0152979호에 기재됨)를 조성물에 첨가할 수 있다.

[0099] **조성물 내의 다른 성분들**

[0100] 여기에 기재된 조성물은 조성물의 성질을 개선하기 위한 다른 약제, 부형제 또는 안정화제를 포함할 수 있다.



예를 들어, 나노입자의 네가티브 제타 포텐셜을 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위하여, 특정한 음 전하 성분을 첨가할 수도 있다. 이러한 음 전하 성분은 이에 한정되지 않지만 담즙 염, 담즙 산, 글리코콜린산, 콜린산, 케노데옥시콜린산, 타우로콜린산, 글리코케노데옥시콜린산, 타우로케노데옥시콜린산, 리토콜린산, 우르소 데옥시콜린산, 데히드로콜린산 등; 하기 포스파티딜콜린을 포함하는 레시틴 (난 노른자위) 기재 인지질을 포함 하는 인지질: 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파 티딜콜린, 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린, 및 디팔미토일포스파티딜콜 린을 포함한다. L- $\alpha$ -디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디스테아로일포스 파티딜콜린(DSPC), 수소화 대두 포스파티딜콜린(HSPC), 및 기타 관련된 화합물을 포함한다. 음 전하 계면활성 제 또는 유화제는 첨가제, 예를 들어 소듐 콜레스테릴 황산염 등으로서 적절하다.

[0101] 일부 구현양태에서, 조성물은 인간에게 투여하기 위해 적절하다. 일부 구현양태에서, 조성물은 포유동물, 예컨 대 가축 동물, 가정 애완동물 및 농업용 동물에게 투여하기 위해 적절하다. 본 발명의 조성물의 적절한 제형의 다양한 종류가 존재한다 (예를 들어, 미국 특허 5,916,596호 및 6,096,331호 참조). 하기 제제 및 방법은 단지 일례이고 비 제한적이다. 경구 투여를 위해 적절한 제제는 (a) 액체 용액, 예컨대 희석제, 예컨대 물, 염수 또는 오렌지 주스에 용해된 화합물의 유효량, (b) 고체 또는 과립으로서, 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 향낭 또는 정제, (c) 적절한 액체 중의 현탁액, (d) 적절한 에멀전 및 (e) 분말을 포함할 수 있다. 정제 형태 는 하나 이상의 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정성 셀룰로스, 아라비아고무, 젤라틴, 콜로이 드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 소듐, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 기타 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 보습제, 보존제, 향미제, 및 약리학적으로 상용성인 부형제를 포함할 수 있다. 함당정제 형태 는 향미를 가진 활성 성분, 예컨대 슈크로스 및 아라비아고무 또는 트라가칸트 뿐만 아니라 활성 성분에 추가로 당 기술분야에 공지된 부형제를 함유하는 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로스 및 아라비아 고무, 에멀전, 겔 등에 활성 성분을 포함하는 향정을 포함할 수 있다.

[0102] 비경구 투여를 위해 적절한 제제는 수성 및 비-수성, 등장 멸균 주사 용액을 포함하고, 이것은 산화방지제, 완 충제, 향균제 및 제제를 수용자의 혈액과 친화성으로 만드는 용질, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 함유할 수 있다. 제제는 단위-용량 또는 다-용량 밀 폐 용기, 예컨대 앰플 및 바이알에 존재할 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어 주사용 수의 첨 가 만을 필요로 하는 냉동-건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있다. 앞서 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 즉석 주사 용액 및 현탁액을 제조할 수 있다. 주사용 제제가 바람직하다.

[0103] 본 발명의 조성물을 포함하는 에어로졸 투여를 위해 적절한 제제는 수성 및 비-수성 등장성 멸균 용액을 포함하 고, 이것은 산화방지제, 완충제, 향균제 및 용질 뿐만 아니라 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 단독으로 또는 다른 적절한 성분과 함께 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 함유할 수 있으며, 이 것은 흡입을 통해 투여되는 에어로졸 제제로 만들어질 수 있다. 이러한 에어로졸 제제는 가압 허용가능한 추진 제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등에 넣을 수 있다. 이들은 비-가압 제제, 예컨대 분무기 (nebulizer) 또는 분무기(atomizer)를 위한 약제로서 제형될 수 있다.

[0104] 일부 구현양태에서, 조성물은 예를 들어 약 5.0 내지 약 8.0, 약 6.5 내지 약 7.5, 및 약 6.5 내지 약 7.0 범위 의 pH를 포함하여 약 4.5 내지 약 9.0 범위의 pH를 갖도록 제형된다. 일부 구현양태에서, 조성물의 pH를 약 6 이상, 예를 들어 약 6.5 이상, 7 이상 또는 8 이상의 어느 pH (예컨대 약 8)로 제형한다. 적절한 긴장성 개질 제, 예컨대 글리세롤의 첨가에 의하여 조성물을 혈액과 등장성으로 만들 수 있다.

[0105] 또한, 여기에 기재된 조성물을 적절한 포장에 포함하는 제품이 제공된다. 여기에 기재된 조성물을 위해 적절한 포장은 당 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 바이알 (예컨대 밀봉 바이알), 용기, 앰플, 병, 단지, 가요성 포장 (예를 들어, 밀봉된 마일라 또는 플라스틱 주머니) 등을 포함한다. 이러한 제품은 더욱 살균 및/또는 밀 봉될 수 있다. 또한, 여기에 기재된 조성물을 포함하는 단위 투여 형태가 제공된다. 이러한 단위 투여 형태는 단일 또는 다중 단위 용량으로 적절한 포장에 보관될 수 있고 더욱 멸균 및 밀봉될 수 있다.

[0106] 본 발명은 또한 여기에 기재된 조성물을 포함하는 키트 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제품)을 제공하고, 조성 물의 사용 방법에 관한 지시, 예컨대 여기에 기재된 용도를 더욱 포함할 수도 있다. 일부 구현양태에서, 본 발 명의 키트는 상기 기재된 포장을 포함한다. 다른 구현양태에서, 본 발명의 키트는 상기 기재된 포장 및 완충제 를 포함하는 두 번째 포장을 포함한다. 일부 구현양태에서, 본 발명은 (1) 수 난용성 제약학적 약제 및 담체 단백질질을 포함한 조성물; 및 (2) 향균제를 포함하는 키트를 제공하고, 여기에서 수 난용성 제약학적 약제/단백 질 조성물 및 향균제가 별개의 포장에 존재하고, 수 난용성 제약학적 약제/단백질 조성물에 향균제를 첨가할 때

조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 키트는 제약/단백질 조성물에 항균제를 첨가할 때의 지시를 더욱 포함한다. 여기에 기재된 키트는 여기에 기재된 방법을 수행하기 위한 지시와 함께 기타 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기 및 포장 삽입물을 포함하여 상업 및 사용자 관점으로부터 바람직한 다른 재료를 더욱 포함할 수도 있다.

[0107] 연장된 기간, 예컨대 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 그 이상 동안 개체를 위해 효과적인 치료를 제공하기 위하여 여기에 개시된 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 파클리탁셀)의 충분한 투여량을 함유하는 키트가 제공될 수도 있다. 키트는 수 난용성 제약학적 약제 및 제약학적 조성물의 다중 단위 용량 및 사용 지시를 포함할 수도 있고, 약국, 예를 들어 병원 약국 및 조제 약국에서 보관 및 사용하기 위해 충분한 양으로 포장된다.

#### [0108] 조성물의 제조 및 사용 방법

[0109] 또한, 여기에 기재된 조성물의 제조 및 사용 방법이 제공된다. 예를 들어, 수 난용성 제약학적 약제 및 담체 단백질을 함유하는 조성물을 항균제와 조합 (예컨대 혼합)하는 것을 포함하는, 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 탁산, 예를 들어 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 오르타탁셀), 담체 단백질 (예컨대 알부민) 및 항균제를 포함하는 조성물의 제조 방법이 제공되며, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다.

[0110] 담체 단백질 및 수 난용성 제약학적 약제를 함유한 조성물의 제조 방법이 당 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 파클리탁셀) 및 담체 단백질 (예컨대 알부민)을 함유한 나노입자는 고전단력 (예를 들어, 초음파처리, 고압 균질화 등)의 조건 하에서 제조될 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어 미국 특허 5,916,596호; 6,506,405호 및 6,537,579호에 개시되어 있고 또한 미국 특허 공개 2005/0004002A1에 개시되어 있다.

[0111] 간략하게, 수 난용성 제약학적 약제 (예컨대 도세탁셀)를 유기 용매에 용해시키고, 용액을 인간 혈청 알부민 용액에 첨가할 수 있다. 혼합물을 고압 균질화한다. 이어서 유기 용매를 증발에 의해 제거할 수 있다. 수득된 분산액을 더욱 동결건조할 수 있다. 적절한 유기 용매는 예를 들어 케톤, 에스테르, 에테르, 염산화 용매, 및 당 기술분야에 공지된 기타 용매를 포함한다. 예를 들어, 유기 용매는 염화메틸렌 또는 클로로포름/에탄올일 수 있다 (예를 들어 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 또는 9:1의 비율).

[0112] 항균제를 수 난용성 제약학적 약제/담체 단백질 조성물의 제조 동안에 수 난용성 제약학적 약제 및/또는 담체 단백질과 혼합할 수 있거나, 또는 수 난용성 제약학적 약제/담체 단백질 조성물을 제조한 후에 첨가할 수 있다. 예를 들어, 항균제를 수 난용성 제약학적 약제/담체 단백질 조성물을 재구성/현탁하기 위해 사용된 수성 매질과 함께 첨가할 수 있거나, 또는 담체 단백질-관련 수 난용성 제약학적 약제의 수성 현탁액에 첨가할 수 있다. 일부 구현양태에서, 동결건조에 앞서서 항균제를 수 난용성 제약학적 약제/담체 단백질 조성물과 혼합한다. 일부 구현양태에서, 동결건조된 제약학적 약제/담체 단백질 조성물에 항균제를 첨가한다.

[0113] 일부 구현양태에서, 항균제의 첨가가 조성물의 pH를 변화시킬 때, 조성물 내에서의 pH가 (반드시 필요하지는 않지만) 일반적으로 원하는 pH로 조절된다. 조성물의 일례의 pH 값은 예를 들어 약 5 내지 약 8.5의 범위를 포함한다. 일부 구현양태에서, 조성물의 pH를 예를 들어 약 6.5, 7 또는 8 이상 (예컨대 약 8)을 포함하여 약 6 이상으로 조절한다.

[0114] 또한, 여기에 기재된 조성물 (상기 기재된 것 포함)을 제약학적으로 허용가능한 부형제와 조합하는 것을 포함하는, 제약학적 조성물의 제조 방법이 제공된다.

[0115] 또한, 본 발명의 조성물의 사용 방법이 제공된다. 일부 구현양태에서, 유효량의 수 난용성 제약학적 약제, 담체 단백질 및 항균제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 수 난용성 제약학적 약제에 반응성인 질병 또는 병의 치료 방법이 제공되며, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 예를 들어, 일부 구현양태에서, 유효량의 수 난용성 항신생물제 (예컨대 탁산), 담체 단백질 및 항균제를 포함하는 조성물을 피험자에게 투여하는 것을 포함하는 개체 (예컨대 인간)에서 암의 치료 방법이 제공되며, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 일부 구현양태에서, 항균제는 조성물에서 상당한 미생물 생육을 억제하기 위해 충분한 양이다. 일부 구현양태에서, 조성물 내의 항균제는 조성물을 개체 (예컨대 인간)에게 투여할 때 독성학적 효과를 일으키지 않는 양이다.

[0116] 여기에서 사용된 용어 "유효량"이란 특정한 질환, 병 또는 질병을 치료하기 위해, 예컨대 그의 증상의 하나 이상을 경감시키거나, 완화하거나, 줄이거나 및/또는 지연시키기 위해 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 가리킨다.

다. 암 또는 기타 원하지 않는 세포 증식에 관하여, 유효량은 종양을 수축시키거나 및/또는 종양의 성장 속도를 감소시키기 위해 (예컨대 종양 성장을 억제하기 위하여) 충분한 양을 포함한다. 일부 구현양태에서, 유효량은 발생을 지연시키기에 충분한 양이다. 일부 구현양태에서, 유효량은 발생 및/또는 재발을 막기에 충분한 양이다. 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0117] 여기에 기재된 조성물 (예컨대 타산, 라파마이신 및 17-AAG와 같은 항신생물제를 포함하는 조성물)에 의해 치료되어지는 암은 이에 한정되지 않지만 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병을 포함한다. 여기에 기재된 조성물에 의해 치료될 수 있는 암의 예는, 이에 한정되지 않지만 편평세포 암, 폐암 (소 세포 폐암, 비-소 세포 폐암, 폐의 샘암종 및 폐의 편평세포 암종), 복막의 암, 간세포 암, 위 또는 위장 암 (위장관 암 포함), 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간암, 유방암, 결장암, 흑색종, 자궁내막 또는 자궁암종, 침샘 암종, 신장 또는 콩팥 암, 간암, 전립선암, 외음부 암, 갑상선 암, 간 암종, 두경부 암, 직장결장암, 직장암, 연질-조직 육종, 카포시 육종, B-세포 림프종 (저 등급/난포성 비-호지킨 림프종(NHL), 소 림프구(SL) NHL, 중간 등급/난포성 NHL, 중간 등급 광범위 NHL, 고 등급 면역모세포 NHL, 고 등급 림프모구 NHL, 고 등급 소 비-절단 세포 NHL, 거대 암 질병 NHL, 외투 세포 림프종, AIDS-관련 림프종, 및 발덴스트롬 마크로글로블린혈증), 만성 림프성 백혈병(CLL), 급성 림프모구 백혈병(ALL), 골수종, 모발상 세포 백혈병, 만성 골수모구 백혈병, 및 이식후 림프증식 질환(PTLD), 뿐만 아니라 모반증과 관련된 비정상 혈관 증식, 부종 (예컨대 뇌 종양과 관련된 부종), 및 메이그스 증후군을 포함한다. 일부 구현양태에서, 전이 암 (즉, 원발성 종양으로부터 전이된 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현양태에서, 세포 증식 및/또는 세포 이동의 감소 방법이 제공된다. 일부 구현양태에서, 과다형성의 치료 방법이 제공된다.

[0118] 일부 구현양태에서, 진행 단계(들)에서 암의 치료 방법이 제공된다. 일부 구현양태에서, 예를 들어 진행 유방암, 단계 IV 유방암, 국소 진행 유방암 및 전이 유방암을 포함하여 유방암 (HER2 양성 또는 HER2 음성일 수도 있음)의 치료 방법이 제공된다. 일부 구현양태에서, 암은 예를 들어 비-소 세포 폐암 (NSCLC, 예컨대 진행 NSCLC), 소 세포 폐암 (SCLC, 예컨대 진행 SCLC), 및 폐에서의 진행 고형 악성 종양을 포함한 폐암이다. 일부 구현양태에서, 암은 난소암, 두경부 암, 위 악성종양, 흑색종 (전이 흑색종 포함), 직장결장암, 췌장암 및 고형 종양 (예컨대 진행 고형 종양)을 포함한 암이다. 일부 구현양태에서, 암은 유방암, 직장결장암, 직장암, 비-소 세포 폐암, 비-호지킨 림프종(NHL), 콩팥 세포 암, 전립선암, 간암, 췌장암, 연질-조직 육종, 카포시 육종, 카르시노이드 암종, 두경부 암, 흑색종, 난소암, 중피종, 신경아교종, 교모세포종, 신경모세포종 및 다발 골수종 중의 어느 것 (일부 구현양태에서, 이들로 구성된 군에서 선택된 어느 것)이다. 일부 구현양태에서, 암은 고형 종양이다.

[0119] 조성물을 받기에 적절한 개체는 수 난용성 제약학적 약제의 성질 뿐만 아니라 치료 및/또는 예방되어질 질병/병/질환에 의존된다. 따라서, 용어 "개체"는 척추동물, 포유동물 및 인간의 어느 것을 포함한다. 일부 구현양태에서, 개체는 이에 한정되지 않지만 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류 또는 영장류를 포함한 포유동물이다. 일부 구현양태에서, 개체는 인간이다.

[0120] 여기에 기재된 조성물은 단독으로 또는 수 난용성 제약학적 약제를 포함한 다른 제약학적 약제와 조합하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물이 타산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함할 때, 이것은 이에 한정되지 않지만 카르보플라틴, 나벨빈<sup>(R)</sup> (비노렐빈), 안트라사이클린 (독실), 라파티닙(GW 57016), 헤르셉틴, 겐시타빈 (겐자르<sup>(R)</sup>), 카페시타빈(젤로다<sup>(R)</sup>), 알립타, 시스플라틴, 5-플루오로우라실, 에피루비신, 시클로포스파미드, 아바스틴, 벨케이드<sup>(R)</sup> 등을 포함한 하나 이상의 다른 화학요법제와 함께 공동-투여될 수 있다. 일부 구현양태에서, 타산 조성물을 항대사물질 (뉴클레오시드 유사물 포함), 백금-기초 약제, 알킬화 제, 티로신 키나아제 억제제, 안트라사이클린 항생물질, 빈카 알칼로이드, 프로테아좀 억제제, 마크롤리드 및 토포이소머라제 억제제로 구성된 군에서 선택되는 화학요법제와 공동-투여한다. 이러한 기타 제약학적 약제는 약물(예컨대 타산)과 동일한 조성물에 존재할 수 있거나 또는 약물(예컨대 타산)-함유 조성물과 동시에 또는 연속적으로 투여되는 별개의 조성물 중에서 존재할 수 있다. 기타 약제와 타산의 나노입자 체제를 사용한 조합 요법 방법 (또는 치료 방법)은 국제 특허출원 PCT/US2006/006167호에 기재되어 있다.

[0121] 개체 (예컨대 인간)에게 투여되는 본 발명의 조성물의 용량은 특정한 조성물, 투여 방법 및 치료되어지는 특정한 질병에 따라 다르다. 용량은 원하는 반응, 예컨대 특정한 질병에 대한 치료 또는 예방 반응을 일으키기에 충분해야 한다. 예를 들어, 조성물 내에서 파클리탁셀의 용량은 3주 스케줄로 제공될 때 약 100 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup>, 또는 주간 스케줄로 제공될 때 약 50 내지 약 250 mg/m<sup>2</sup>일 수 있다. 또한, 기계적 규칙 섭생법 (예를

들어 매일 또는 1주 수회)으로 주어질 때, 용량은 약 5 내지 75 mg/m<sup>2</sup>의 범위일 수 있다.

[0122] 여기에 기재된 조성물을 다양한 경로, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 허파내, 경구, 흡입, 소포내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 수막내, 경점막 및 경피 경로를 통해 개체 (예컨대 인간)에게 투여할 수 있다. 예를 들어, 호흡기의 병을 치료하기 위해 흡입에 의하여 본 발명의 조성물을 투여할 수 있다. 조성물은 폐 섬유증, 폐쇄성 세기관지염, 폐암, 기관지폐포 암종 등과 같은 호흡기 병을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0123] 또한, 수 난용성 제약학적 약제, 담체 단백질, 및 항균제를 포함하는 제약학적 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 수 난용성 제약학적 약제를 인간에게 투여하는 것과 연관된 부작용의 감소 방법이 제공되며, 조성물에서 상당한 미생물 생육이 억제된다. 예를 들어, 본 발명은 이에 한정되지 않지만 골수억제, 신경독성, 과민성, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 말초 신경병증, 호중구감소성 발열, 아나필락시스 반응, 혈액 독성, 및 뇌 또는 신경학적 독성, 및 이들의 조합을 포함하는 수 난용성 제약학적 약제의 투여와 관련된 다양한 부작용의 감소 방법을 제공한다. 일부 구현양태에서, 예를 들어 심각한 피부 발진, 두드러기성 구진, 홍조, 호흡곤란, 빈맥 등을 포함하는 수 난용성 제약학적 약제의 투여와 관련된 과민성 반응을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 구현양태에서, 항균제가 제약학적 조성물에서 상당한 미생물 생육을 억제하기 위해 효과적인 양으로 존재한다. 일부 구현양태에서, 조성물 내의 항균제는 독성학적 효과를 일으키지 않는 양이거나 또는 조성물을 개인에게 투여할 때 잠재적인 부작용이 제어되거나 허용될 수 있는 수준이다.

[0124] 또한, 수 난용성 제약학적 약제 및 담체 단백질을 포함한 액체 조성물의 저장 수명을 증가시키는 방법이 제공된다. 예를 들어, 일부 구현양태에서, 조성물에서 상당한 미생물 생육을 억제하기 위해 효과적인 양으로 항균제를 조성물에 첨가하는 것을 포함하는, 수 난용성 제약학적 약제 및 담체 단백질을 포함하는 조성물(예컨대 제약학적 조성물)을 미생물 생육을 막으면서 (다시 말해서, 멸균되거나 상당한 미생물 생육을 실질적으로 갖지 않음) 수성 매질 중에서 적어도 24시간 동안 유지하는 방법이 제공된다. 일부 구현양태에서, 항균제를 조성물에서 상당한 미생물 생육을 억제하기에 효과적인 양으로 조성물에 첨가하는 것을 포함하는, 담체 단백질 및 수 난용성 제약학적 약제를 포함한 조성물 (특히, 제약학적 조성물)에서 미생물 생육을 억제하는 방법이 제공된다.

[0125] 항균제를 수 난용성 제약학적 약제/담체 단백질 조성물의 제조 동안에 수 난용성 제약학적 약제 및/또는 담체 단백질과 혼합할 수 있거나, 또는 제약/담체 단백질 조성물을 재구성하기 위해 사용된 수성 매질과 함께 첨가한다. 일부 구현양태에서, 적어도 24, 36, 48, 60, 72, 84 또는 96시간 동안, 미생물 생육을 막으면서 조성물을 유지하는 방법 (즉, 멸균 또는 미생물 생육을 실질적으로 갖지 않음)이 제공된다.

[0126] 본 발명의 추가의 측면에서, 약제의 제조에서 여기에 기재된 조성물의 용도가 제공된다. 특히, 여기에 기재된 병의 치료에서 사용하기 위한 약제의 제조가 기재된다. 또한, 여기에 다양하게 기재된 제약학적 조성물은, 달리 언급되지 않는 한, 여기에 기재된 방법에 따라서 병의 치료에서 사용하기 위한 약제를 제조함에 있어서 사용이 의도된다.

[0127] 하기 실시예들은 본 발명을 예증하기 위해 주어지지만 본 발명을 제한하지 않는다.

## 실시예

### [0128] 실시예 1

[0129] 이 실시예는 파클리탁셀/알부민 및 보존제의 제제를 제공한다. 필수적으로 미국 특허 5,439,686호 및 5,916,596호에 기재된 바와 같이 조성물을 제조한다. 간략하게, 파클리탁셀을 유기 용매 (예컨대 염화메틸렌 또는 클로로포름/에탄올 혼합물)에 용해시키고, 용액을 인간 혈청 알부민 용액에 첨가하였다. 적절한 양의 항균제를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 낮은 RPM에서 5분 동안 균질화하여 조 에멀전을 형성한 다음 고압 균질 화기로 옮긴다. 적어도 5회 주기동안 에멀전을 순환시키면서 9000 내지 40,000psi에서 에멀전화를 수행하였다. 얻어진 시스템을 회전 증발장치로 옮기고 유기 용매를 감압 (30 mmHg) 하에 20 내지 30분 동안 40 °C에서 빠르게 제거하였다. 분산액을 48시간 동안 더욱 동결건조하였다. 추가의 항균제(들)를 함유할 수도 있는 멸균 수 또는 염수의 첨가에 의하여 얻어진 케이크를 원래의 분산액으로 용이하게 재구성할 수 있다.

[0130] 제조될 수 있는 조성물의 일례의 제제가 하기에 제공된다 (파클리탁셀, 인간 알부민 및 항균제의 농도 만이 제공된다):

[0131] 제제 1: 5 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민; 0.25 ml 메타아황산수소나트륨

[0132] 제제 2: 5 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민; 0.05 mg/ml 에테트산이나트륨



[0133] 제제 3: 5 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민; 0.5 mg/ml 소르빈산칼륨

[0134] 제제 4: 5 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민; 1 mg/ml 벤조산나트륨

[0135] 제제 5: 7 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민; 1 mg/ml 아스코르브산나트륨

[0136] 제제 6: 7 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민; 1 mg/ml 메틸 파라벤

[0137] 제제 7: 7 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민; 1 mg/ml 벤질알콜

## [0138] 실시예 2

[0139] 이 실시예는 실시예 1에 기재된 조성물 중에서 항균제의 효능을 결정하는 방법을 증명한다.

[0140] 막 여과 기술 및 브로쓰 배양을 사용하여 실시예 1에 기재된 제제 중에서 항균제의 생육 억제 능력을 평가한다. 보존제 효능 시험을 위하여, 미국 약전(USP)에 의해 추천된 4개의 표준 유기체 mL 당 대략 50-200 콜로니 형성 단위(CFU)를 각각의 제제에 접종하였다. 4개의 유기체는 스타필로코쿠스 아우레우스 (ATCC 6538), 에스케리키아 콜리 (ATCC 8739), 슈도모나스 에루기노사 (ATCC 9027) 및 칸디다 알비칸스 (ATCC 10231)으로 동정되었다. 이러한 유기체에 추가로, S.에피더미디스 (ATCC 12228) 및 S.아우레우스 (응고효소 네가티브, ATCC 27734)를 또한 시험할 수 있다. 시험 유기체의 접종 후에, 시험 제제를 30 내지 35℃에서 배양하였다. 선택된 시점 (예컨대 접종 직후 및 30 내지 35℃에서 배양 24시간 후)에서 시험 유기체의 생균 수를 결정하였다.

[0141] 항균제가 조성물 중에서 미생물의 생육을 외부 오염 후 24 시간에 1로그 증가 (10배) 이하로 지연시킬 수 있다면, 제제 중의 항균제는 효과적인 것으로 간주된다.

## [0142] 실시예 3

[0143] 이 실시예는 파클리탁셀 및 알부민의 당-함유 제제에서 개선된 재구성 시간을 증명한다. 당의 존재 또는 부재 하에서, 필수적으로 미국 특허 5,439,686호 및 5,916,596호에 기재된 바와 같이 조성물을 제조하였다. 간략하게, 파클리탁셀을 클로로포름/에탄올 (1:1) 혼합물에 용해시키고, 용액을 인간 혈청 알부민 용액에 첨가하였다. 혼합물을 낮은 RPM에서 5분 동안 균질화하여 조 에멀전을 형성하고 고압 균질화기로 옮겼다. 적어도 5회 주기 동안 에멀전을 순환시키면서 9000 내지 40,000psi에서 에멀전을 수행하였다. 얻어진 시스템을 회전 증발장치로 옮기고, 클로로포름/에탄올을 감압 (30 mmHg) 하에 20 내지 30분 동안 40℃에서 빠르게 제거하였다. 분산액을 48시간 동안 더욱 동결건조하였다. 추가의 항균제(들)를 함유할 수도 있는 멸균 수 또는 염수의 첨가에 의하여 얻어진 케이크를 원래의 분산액으로 용이하게 재구성하였다.

[0144] 당을 인간 혈청 알부민 용액 중에 첨가하거나 동결건조 이전의 분산액에 첨가하였다.

[0145] 항균제를 특별한 실험에 첨가하지 않았지만 첨가할 수도 있다.

[0146] 하기 제제를 제조하였다:

[0147] 제제 1: 동결건조 이전의 현탁액은 5 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민; 10 mg/ml 만니톨을 함유하였다. 현탁액을 바이알 당 250 mg 파클리탁셀과 함께 바이알 내에 충전하였다.

[0148] 제제 2: 동결건조 이전의 현탁액은 5 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민; 10 mg/ml 슈크로스를 함유하였다. 현탁액을 바이알 당 250 mg 파클리탁셀과 함께 바이알 내에 충전하였다.

[0149] 제제 3: 동결건조 이전의 현탁액은 7 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민; 90 mg/ml 슈크로스를 함유하였다. 현탁액을 바이알 당 300 mg 파클리탁셀과 함께 바이알 내에 충전하였다.

[0150] 제제 4: 동결건조 이전의 현탁액은 7 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민; 50 mg/ml 만니톨을 함유하였다. 현탁액을 바이알 당 300 mg 파클리탁셀과 함께 바이알 내에 충전하였다.

[0151] 제제 5: 동결건조 이전의 현탁액은 7 mg/ml 파클리탁셀; 56 mg/ml 인간 알부민을 함유하였다. 현탁액을 바이알 당 300 mg 파클리탁셀과 함께 바이알 내에 충전하였다.

[0152] 제제 3 및 4의 동결건조된 생성물은 2분 미만에 재구성되었다. 제제 1, 2 및 5의 동결건조된 생성물에 대한 재구성 시간은 유사하고 약 8 내지 12분이었다. nab-파클리탁셀의 재구성 시간을 상당히 감소시키기 위해서는 10 mg/ml 당이 충분하지 않다는 것을 놀랍게도 알아내었다. 재구성 시간을 감소시키기 위해 약 50-90 mg/ml 당이 요구되었다.

[0153] **실시예 4**

[0154] 이 실시예는 당-함유 파클리탁셀/알부민 제제의 유리한 성질을 더욱 증명한다.

[0155] 하나의 실험에서, 상기 기재된 바와 같이 당의 존재하에서 및 당의 존재 없이 파클리탁셀 및 알부민 (nab-파클리탁셀)의 조성물을 제조하였다. 제제에 대해 바이알 당 300 mg을 함유하는 알부민-파클리탁셀의 동결건조 바이알을 제조하였다. 당-기재 제제는 90 mg/ml의 농도로 슈크로스를 함유하였다. 동결건조된 생성물을 55 °C에서 30일 이하 동안 가속화 안정성 조건으로 처리하였다. 각각의 제제의 경우에 % 불순물 7-에피탁솔을 결정하였으며 0 시간에서 대략 0.1%였다. 55 °C에서 15일 및 30일에 당-비함유 제제에 대한 불순물의 수준은 각각 0.6% 및 0.8%인 것으로 밝혀졌으며, 당-기재 제제의 불순물 수준은 각각 0.4% 및 0.6%인 것으로 밝혀졌다. 당-기재 제제에서 놀랍게 낮은 불순물 생성을 기초로 하여, 그의 저장 수명은 당-비함유 제제에 비해 실질적으로 더 길어야 한다.

[0156] 다른 실험에서, 0.2 $\mu$ m 최종 필터 (200 cm<sup>2</sup> EKV 캡슐)를 가진 일련의 필터를 통해, 대략 7 mg/ml의 파클리탁셀, 56 mg/ml의 인간 알부민, 및 90 mg/ml 슈크로스를 함유하는 각각의 제제의 액체 현탁액 대략 1500 ml를 여과하였다. 필터를 통해 여과가능한 나노입자 현탁액의 부피량을 기준으로 하여 각각의 제제의 여과성을 평가하였다. 당-비함유 제제를 위하여, 여과 압력이 필터 막의 영김 또는 포화를 나타내는 25 psi 너머까지 증가되는 시점에서 여과가능한 최대 부피는 1300 ml였다. 당-기재 제제를 위하여, 여과된 1500 ml에 대해 압력 증가 없이 실질적으로 증가된 여과성이 주목되었다. 놀랍게도, 당을 갖지 않은 제제에 비하여 당-기재 nab-파클리탁셀 제제가 최소의 효능 손실과 함께 더욱 쉽게 여과된다는 것이 증명되었다.

[0157] **실시예 5**

[0158] 이 실시예는 nab-제제가 우발적인 오염의 경우에 미생물에 대해 생육 매질로서 작용할 수 있음을 증명한다. 제제는 각각 5 mg/ml 도세탁셀, 파클리탁셀 및 17-AAG를 함유하였다.

[0159] 4개의 미생물 균주를 실험에서 사용하였다: 이.콜리 (ATCC 로트 #97-08/로트 #483284); 에스.아우레우스 (ATCC 로트 #1836394/로트 #485823); 씨.알비칸스 (ATCC 로트 #98-01A/로트 #443131); 피.에루기노사 (ATCC 로트 #378667/로트 #484882).

[0160] 100 내지 600  $\mu$ l (대략 100 내지 200 CFU/ml)의 각각의 균주를 2 ml의 희분 시료 시험관 (표 1 참조, 각각의 시료는 2개이다) 및 대조로서 2 ml TSB에 접종하였다. 트립신 대두 한천(TSA) 플레이트에 10%의 시료 (10 $\mu$ l 멸균 일회용 루프의 20방울)로 접종하고 각각의 시료에 대해 중복하였다. TSA 플레이트를 온도 제어 배양기에서 25°C $\pm$ 1°C에서 호기성으로 배양하였다. 미생물 접종 후 0시간, 24시간 및 48시간에 시험 유기체에 대한 콜로니 수 및 CFU/ml를 결정하였다.

[0161] 제제가 24시간 또는 48시간에 걸쳐 미생물 생육에서 10배 이하의 증가를 나타낸다면, 제제는 "예"로서 등급이 매겨진다 (즉, 제제가 시험을 통과하였다).

**표 1**

[0162]

| 접종 후 48시간에서 미생물 생육                                  |      |         |          |        |
|---|------|---------|----------|--------|
| 제제  | 이.콜리 | 피.에루기노사 | 에스.아우레우스 | 씨.알비칸스 |
| Nab-도세탁셀<br>w/시트르산염<br>(200mM 시트르산염,<br>300mM NaCl) | N    | Y       | Y        | Y      |
| Nab-도세탁셀<br>w/o 시트르산염                               | N    | N       | N        | N      |
| 아브락산  | N    | N       | N        | N      |
| Nab-17-AAG  | N    | N       | Y        | N      |
| 통과 = 예(Y) 또는 아니오 (N)                                |      |         |          |        |

[0163] 항균제 (아브락산)을 갖지 않은 Nab-파클리탁셀 (파클리탁셀의 나노입자 알부민 제제), 항균제를 갖지 않은 Nab-도세탁셀 (도세탁셀의 나노입자 알부민 제제) 및 항균제를 갖지 않은 Nab-17AAG (17-AAG의 나노입자 알부민 제제)는 모두 시험된 4개 균주의 적어도 3개에서 24시간 또는 48시간에 걸쳐 상당한 세균 생육 (10배 이상)을 나타내었다. 표 1 참조. 이것은, 생육 억제제를 갖지 않은 Nab-제제의 우발적인 오염이 24 또는 48시간에 걸

쳐 미생물 생육에서 10배 이상의 증가를 가져올 수 있음을 입증한다.

[0164] 다른 한편, 200mM 시트르산염을 가진 Nab-도세탁셀은 이.콜리의 경우를 제외하고는 24 및 48시간에서 미생물 억제제를 나타내었다. 이것은 EDTA의 첨가로 교정되었다. 시트르산염을 가진 Nab-도세탁셀에 0.001%, 0.01%, 0.1% 및 0.2% (w/v)로 EDTA를 보충하면 이.콜리 생육을 완전히 억제하였다.

[0165] 분명한 이해를 위해 예증 및 일례로서 상기 본 발명이 어느 정도 상세히 설명되었으나, 어느 정도의 약간의 변화 및 변형을 실행할 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 상세한 설명 및 실시예가 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.