



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년08월02일  
(11) 등록번호 10-1875245  
(24) 등록일자 2018년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/70 (2006.01)  
A61K 39/15 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2013-7016881  
(22) 출원일자(국제) 2011년12월02일  
심사청구일자 2016년12월02일  
(85) 번역문제출일자 2013년06월28일  
(65) 공개번호 10-2013-0121899  
(43) 공개일자 2013년11월06일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/063040  
(87) 국제공개번호 WO 2012/075379  
국제공개일자 2012년06월07일  
(30) 우선권주장  
61/419,032 2010년12월02일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20050186225 A1\*  
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자  
온콜리틱스 바이오테크 인코포레이티드  
캐나다 알버타 티2엔 1엑스7 칼개리 켄싱턴 크레  
센트 엔.더블유. 1167 스위트 210  
(72) 발명자  
코페이 매튜 씨  
캐나다 알버타 티2엔 3엘4 칼개리 엔더블유 보우  
니스 로드 2231  
셀 사라  
캐나다 알버타 티2더블유 2티7 칼개리 엔더블유  
브룩미어 로드 5-310  
파블리브 레오  
미국 노스 캐롤라이나주 27519 캐리 왈코트 웨이  
707  
(74) 대리인  
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 48 항

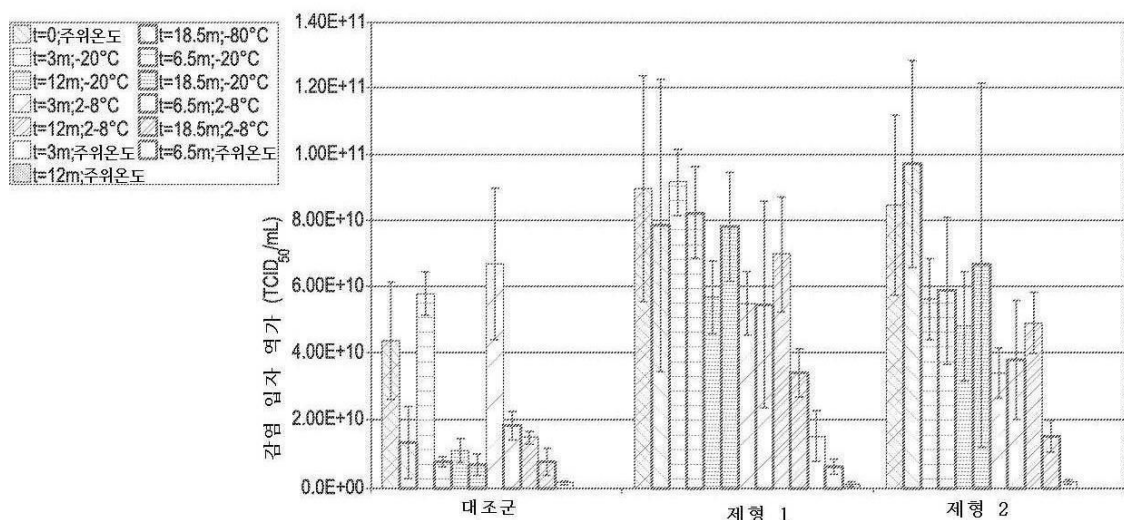
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 액체 바이러스 제형

(57) 요약

바이러스의 안정화 및 저장에 유용한 액체 바이러스 제형 및 이들 제형의 제조 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 기재된 액체 바이러스 제형은 바이러스(예를 들어, 정제된 바이러스)와, 부형제 및 액체 담체를 포함하는 비-바이러스 조성물을 포함한다. 제형을 사용하여, 예를 들어, 저장 기간 동안 바이러스의 감염성 또는 면역원성을 유지할 수 있다.

대표도



(56) 선행기술조사문헌

KR1020030016312 A

KR1020040077878 A

KR1020070083964 A

WO2009133413 A1

JP2004505924 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

바이러스 제형으로서,

(a) 정제된 레오바이러스; 및

(b) (i) 만니톨,

(ii) 비-바이러스 조성물(non-viral composition)의 중량을 기준으로 0% 초과 3% 미만의 농도의 솔비톨,

(iii) 히스티딘,

(iv)  $Mg^{2+}$ , 및

(v) 바이러스 제형의 pH를 5 내지 8.5로 유지하기 위한 pH 완충액을 포함하는 수성 담체를 포함하는 비-바이러스 조성물을 포함하되,

상기 비-바이러스 조성물에는 상기 수성 담체를 제외하고, 1가 양이온 염이 없는, 바이러스 제형.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 만니톨 및 솔비톨의 배합 농도가 상기 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 0 중량% 초과 10 중량% 미만인, 바이러스 제형.

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 비-바이러스 조성물이 폴리솔베이트 80을 추가로 포함하는, 바이러스 제형.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 바이러스 제형에는  $Zn^{2+}$ 가 없는, 바이러스 제형.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

상기 바이러스 제형에는 트레할로스가 없는, 바이러스 제형.

#### 청구항 8

바이러스 제형으로서,

(a) 정제된 레오바이러스; 및

(b) (i) 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 0.1중량% 이상 5중량% 미만의 농도의 수크로스,

(ii)  $Mg^{2+}$ ,

(iii) 폴리솔베이트 80, 및

(iv) 바이러스 제형의 pH를 5 내지 8.5로 유지하기 위한 pH 완충액을 포함하는 수성 담체를 포함하는 비-바이러스 조성물을 포함하되,

상기 비-바이러스 조성물에는 상기 수성 담체를 제외하고, 1가 양이온 염, 비-수크로스 폴리올 및 카복실레이트가 없는, 바이러스 제형.

#### 청구항 9

바이러스 제형으로서,

(a) 정제된 레오바이러스; 및

(b) (i) 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 0.1중량% 이상 5중량% 미만의 농도의 수크로스,

(ii)  $Mg^{2+}$ ,

(iii) 폴리솔베이트 80, 및

(iv) 바이러스 제형의 pH를 5 내지 8.5로 유지하기 위한 pH 완충액을 포함하는 수성 담체를 포함하는 비-바이러스 조성물로 본질적으로 이루어진, 바이러스 제형.

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 레오바이러스가 포유류 레오바이러스인, 바이러스 제형.

#### 청구항 14

제13항에 있어서,

상기 포유류 레오바이러스가 인간 레오바이러스인, 바이러스 제형.

#### 청구항 15

제14항에 있어서,

상기 인간 레오바이러스가 혈청형 3 바이러스인, 바이러스 제형.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,

상기 혈청형 3 바이러스가 디어링 스트레인(Dearing strain)인, 바이러스 제형.

#### 청구항 17

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 레오바이러스가 재조합(recombinant) 또는 재배열(reassorted) 레오바이러스인, 바이러스 제형.

**청구항 18**

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 레오바이러스가 IDAC #190907-01인, 바이러스 제형.

**청구항 19**

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
Mg<sup>2+</sup>가 염화마그네슘으로 존재하는, 바이러스 제형.

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 수성 담체가 물인, 바이러스 제형.

**청구항 23**

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 바이러스 제형이 주위 온도의 온도에서 안정한, 바이러스 제형.

**청구항 24**

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 바이러스 제형이 주위 온도의 온도에서 적어도 1일 동안 안정한, 바이러스 제형.

**청구항 25**

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 바이러스 제형이 4℃ 이하의 온도에서 적어도 3개월 동안 안정한, 바이러스 제형.

**청구항 26**

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 바이러스 제형이 4℃ 이하의 온도에서 적어도 6개월 동안 안정한, 바이러스 제형.

**청구항 27**

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 바이러스 제형이 4℃ 이하의 온도에서 적어도 12개월 동안 안정한, 바이러스 제형.

**청구항 28**

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 바이러스 제형이 4℃ 이하의 온도에서 적어도 18개월 동안 안정한, 바이러스 제형.

**청구항 29**

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  
투여 전의 회석에 적절한, 바이러스 제형.

**청구항 30**

바이러스 제형의 제조 방법으로서,

- (a) 레오바이러스를 제공하는 단계; 및
- (b) 상기 레오바이러스와 비-바이러스 조성물을 배합하여, 바이러스 제형을 형성하는 단계를 포함하되,  
상기 비-바이러스 조성물이,
  - (i) 만니톨,
  - (ii) 상기 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 0% 초과 3% 미만의 농도의 솔비톨,
  - (iii) 히스티딘,
  - (iv)  $Mg^{2+}$ , 및
  - (v) 바이러스 제형의 pH를 5 내지 8.5로 유지하기 위한 pH 완충액을 포함하는 수성 담체를 포함하고,  
상기 비-바이러스 조성물에는 상기 수성 담체를 제외하고, 1가 양이온 염이 없는, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 31**

제30항에 있어서,

상기 비-바이러스 조성물 중의 만니톨 및 솔비톨의 배합 농도가 상기 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 0 중량% 초과 10 중량% 미만인, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

제30항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

비이온성 계면활성제를 상기 비-바이러스 조성물에 첨가하는 단계를 추가로 포함하는, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 35**

제30항에 있어서,

상기 바이러스 제형에는  $Zn^{2+}$ 가 없는, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 36**

제30항에 있어서,

상기 바이러스 제형에는 트레할로스가 없는, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 37**

바이러스 제형의 제조 방법으로서,

- (a) 레오바이러스를 제공하는 단계; 및
- (b) 상기 레오바이러스와 비-바이러스 조성물을 배합하여, 바이러스 제형을 형성하는 단계를 포함하되, 상기 비-바이러스 조성물이,
  - (i) 상기 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 0.1중량% 이상 5중량% 미만의 농도의 수크로스,
  - (ii)  $Mg^{2+}$ ,
  - (iii) 폴리술페이트 80, 및
  - (iv) 바이러스 제형의 pH를 5 내지 8.5로 유지하기 위한 pH 완충액을 포함하는 수성 담체를 포함하고, 상기 비-바이러스 제형에는 상기 수성 담체를 제외하고, 1가 양이온 염, 비-수크로스 폴리올 및 카복실레이트가 없는, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 38**

바이러스 제형의 제조 방법으로서,

- (a) 레오바이러스를 제공하는 단계; 및
- (b) 상기 레오바이러스와 비-바이러스 조성물을 배합하여, 바이러스 제형을 형성하는 단계를 포함하되, 상기 비-바이러스 조성물이,
  - (i) 상기 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 0.1중량% 이상 5중량% 미만의 농도의 수크로스,
  - (ii)  $Mg^{2+}$ ,
  - (iii) 폴리술페이트 80, 및
  - (iv) 바이러스 제형의 pH를 5 내지 8.5로 유지하기 위한 pH 완충액을 포함하는 수성 담체로 본질적으로 이루어진, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 39**

제30항, 제37항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

주입을 위해 상기 바이러스 제형을 희석시키는 단계를 추가로 포함하는, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

제30항, 제37항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 레오바이러스가 포유류 레오바이러스인, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 44**

제43항에 있어서,

상기 포유류 레오바이러스가 인간 레오바이러스인, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서,  
상기 인간 레오바이러스가 혈청형 3 바이러스인, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 46**

제45항에 있어서,  
상기 혈청형 3 바이러스가 디어링 스트레인인, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 47**

제30항, 제37항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 레오바이러스가 재조합 또는 재배열 레오바이러스인, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 48**

제30항, 제37항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 레오바이러스가 IDAC #190907-01인, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 49**

제30항, 제37항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서,  
Mg<sup>2+</sup>가 염화마그네슘으로 존재하는, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 50**

삭제

**청구항 51**

삭제

**청구항 52**

제30항, 제37항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 수성 담체가 물인, 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 53**

제30항, 제37항 및 제38항 중 어느 한 항에 따른 제조 방법에 따라 제조된 바이러스 제형.

**청구항 54**

바이러스의 보존 또는 안정화 방법으로서,  
제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 따른 바이러스 제형을 준비하는 단계; 및  
상기 바이러스 제형을 저장하는 단계를 포함하는, 바이러스의 보존 또는 안정화 방법.

**청구항 55**

제54항에 있어서,  
상기 바이러스가 주위 온도 또는 주위 온도 미만의 온도에서 저장되는, 바이러스의 보존 또는 안정화 방법.

**청구항 56**

제55항에 있어서,

상기 온도가 주위 온도인, 바이러스의 보존 또는 안정화 방법.

**청구항 57**

제55항에 있어서,

상기 온도가 2℃ 내지 8℃인, 바이러스의 보존 또는 안정화 방법.

**청구항 58**

제57항에 있어서,

상기 온도가 4℃인, 바이러스의 보존 또는 안정화 방법.

**청구항 59**

제55항에 있어서,

상기 온도가 -20℃인, 바이러스의 보존 또는 안정화 방법.

**청구항 60**

제55항에 있어서,

상기 온도가 -60℃ 내지 -80℃인, 바이러스의 보존 또는 안정화 방법.

**청구항 61**

제1항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 따른 바이러스 제형을 제조하는 단계를 포함하는, 비-응집(non-aggregating) 바이러스 제형의 제조 방법.

**청구항 62**

제61항에 있어서,

상기 바이러스 제형이 비경구 주입 또는 주사에 의한 투여에 적절한, 비-응집 바이러스 제형의 제조 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은 본 명세서에 전문이 참고로 포함되는 미국 가출원 제61/419,032호(출원일: 2010년 12월 2일)를 우선권 주장한다.

[0002] 바이러스의 안정화 및 저장에 유용한 액체 바이러스 제형 및 이들 제형의 제조 방법이 본 명세서에 제공된다. 제형은 예를 들어, 저장 기간 동안 바이러스를 보존하기 위하여(다시 말하면, 바이러스의 감염성 또는 면역원성을 유지하기 위하여) 사용될 수 있다. 제형은 예를 들어 더 낮은 수준의 미립자(particulate)를 갖는 바이러스 제형을 제조하기 위해 사용될 수 있고, 따라서 비경구 주입 또는 주사에 의한 투여에 적절하다.

**배경 기술**

[0003] 바이러스는 예를 들어, 바이러스 요법 및 백신 생성을 비롯한 몇몇 치료적 응용에서 중요하다. 이들 치료적 응용에서, 바이러스가 바이러스의 감염성 또는 면역원성을 유지하는 것이 바람직할 수 있다. 그러나, 바이러스는 종종 최적이지 아닌 제형 또는 적절하지 않은 저장 조건 때문에, 연장된 기간 후에 감염성 또는 면역원성을 손실한다.

**발명의 내용**

[0004] 본 명세서에 기재된 액체 바이러스 제형은 바이러스(예를 들어, 정제된 바이러스) 및 부형제 및 액체 담체를 포함하는 비-바이러스 조성물(non-viral composition)을 포함한다. 일부 예에서, 바이러스 제형은 정제된 바이러스, 및 만니톨, 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 3% 미만의 농도의 솔비톨, 히스티딘, Mg<sup>2+</sup>, 및 액체 담체를 포함하는 비-바이러스 조성물을 포함한다. 이들 예에서, 액체 담체를 제외하고 액체 비-바이러스 조성물에는

1가 양이온 염이 실질적으로 없을 수 있다. 일부 예에서, 만니톨 및 솔비톨의 배합 농도는 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 10% 미만일 수 있다.

[0005] 일부 예에서, 바이러스 제형은 정제된 바이러스, 및 만니톨, 솔비톨, 히스티딘,  $Mg^{2+}$ , 및 액체 담체를 포함하는 비-바이러스 조성물을 포함한다. 이들 예에서, 비-바이러스 조성물 내 당의 농도는 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 7.5 중량% 미만일 수 있다. 일부 예에서, 만니톨 및 솔비톨의 배합 농도는 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 7 중량% 미만일 수 있다.

[0006] 일부 예에서, 바이러스 제형에는  $Zn^{2+}$  및/또는 트레할로스가 실질적으로 없다. 임의로, 비-바이러스 조성물은 비이온성 계면활성제를 추가로 포함한다.

[0007] 본 명세서에 기재된 바이러스 제형은 정제된 바이러스, 및 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 5% 미만의 농도의 수크로스,  $Mg^{2+}$ , 비이온성 계면활성제 및 액체 담체를 포함하는 비-바이러스 조성물을 포함할 수 있다. 이들 예에서, 액체 담체를 제외하고 비-바이러스 조성물은 1가 양이온 염, 비-수크로스 폴리올 및 카복실레이트가 실질적으로 없을 수 있다. 추가로, 본 명세서에 제공되는 바이러스 제형은 본질적으로, 정제된 바이러스, 및 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 5% 미만의 농도의 수크로스,  $Mg^{2+}$ , 비이온성 계면활성제 및 액체 담체를 포함하는 비-바이러스 조성물로 이루어질 수 있다.

[0008] 임의로,  $Mg^{2+}$ 는 염화마그네슘으로 존재한다. 비이온성 계면활성제는 임의로 폴리솔베이트(polysorbate) 80이다. 액체 담체는 물과 같은 수성 담체일 수 있다. 본 명세서에 기재된 바이러스 제형에 포함되는 바이러스는 예를 들어, 종양용해(oncolytic) 바이러스 및/또는 비-외피 바이러스(non-enveloped virus)일 수 있다. 바이러스가 레오바이러스(reovirus), 예를 들어, 포유류 레오바이러스인 제형이 본 명세서에 제공된다. 포유류 레오바이러스의 일 예는 인간 레오바이러스, 예를 들어, 혈청형 3 바이러스(예를 들어, 디어링 스트레인(Dearing strain) 레오바이러스)이다. 레오바이러스는 임의로 재조합 레오바이러스, 재배열(reassorted) 레오바이러스 또는 IDAC #190907-01이다.

[0009] 임의로, 바이러스 제형은 대략 주위 온도에서 소정의 기간(예를 들어, 적어도 1일) 동안 안정하다. 임의로, 바이러스 제형은 약 4°C 이하의 온도에서 적어도 3개월(예를 들어, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 또는 3개월 초과)의 임의의 시간 동안 안정하다. 임의로, 바이러스 제형은 투여 전의 희석에 적절하다.

[0010] 또한, 바이러스 제형의 제조 방법이 본 명세서에 제공된다. 상기 방법은 바이러스를 제공하는 단계, 및 바이러스와 본 명세서에 기재된 바와 같은 부형제 및 액체 담체를 포함하는 비-바이러스 조성물을 배합하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 임의로 비이온성 계면활성제를 조성물에 첨가하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 예에서, 상기 방법은 주입을 위한 바이러스 제형을 희석시키는 단계를 추가로 포함한다. 또한, 이들 방법에 따라 제조된 바이러스 제형이 본 명세서에 기재된다.

[0011] 바이러스를 보존하거나 안정화시키는 방법이 본 명세서에 추가로 기재된다. 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 바이러스 제형을 제조하는 단계 및 바이러스 제형을 저장하는 단계를 포함한다. 일부 예에서, 바이러스는 주위 온도에서, 또는 주위 온도 미만의 온도에서 저장한다. 예를 들어, 온도는 주위 온도 또는 2°C 내지 8°C(예를 들어, 4°C)일 수 있다. 일부 예에서, 온도는 -20°C, 또는 -60°C 내지 -80°C이다.

[0012] 추가로, 낮은 수준의 미립자를 갖는 바이러스 제형, 예를 들어, 비-응집(non-aggregating) 바이러스 제형의 제조 방법이 본 명세서에 기재된다. 임의로, 바이러스 제형은 용기당 입자 크기가 10 μm 이상인 6,000개 미만의 입자(예를 들어, 용기당 10 μm 이상의 3,000개 미만의 입자, 2,000개 미만의 입자, 1,000개 미만의 입자, 500개 미만의 입자, 300개 미만의 입자 또는 100개 미만의 입자)를 포함한다. 임의로, 바이러스 제형은 입자 크기가 25 μm 이상인 600개 미만의 입자(예를 들어, 용기당 25 μm 이상의 500개 미만의 입자, 400개 미만의 입자, 300개 미만의 입자, 200개 미만의 입자, 100개 미만의 입자, 50개 미만의 입자 또는 10개 미만의 입자)를 포함한다. 이들 바이러스 제형은 비경구 주입 또는 주사에 의한 투여에 적절할 수 있다.

[0013] 하나 이상의 태양의 상세사항은 첨부된 도면 및 하기의 설명에 기재되어 있다. 다른 특징, 목적 및 이점이 설명 및 도면으로부터, 그리고 특허청구범위로부터 명백할 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0014] 도 1은 주위 온도에서의 저장 전에(t=0), 그리고 주위 온도, 2 내지 8°C, -20°C 및 -80°C에서 3개월(t=3m), 6.5

개월(t=6.5m), 12개월(t=12m) 및 18.5개월(t=18.5m) 후에 액체 레오바이러스 제형에 대한 밀리리터당 TCID<sub>50</sub>으로 나타낸 조직 배양 감염량 중간값을 보여주는 막대 그래프이다. 각 제형에 대하여, 좌측으로부터 우측으로: 주위 온도에서 t=0; -80℃에서 t=18.5m; -20℃에서 t=3m; -20℃에서 t=6.5m; -20℃에서 t=12m; -20℃에서 t=18.5m; 2 내지 8℃에서 t=3m; 2 내지 8℃에서 t=6.5m; 2 내지 8℃에서 t=12m; 2 내지 8℃에서 t=18.5m; 주위 온도에서 t=3m; 주위 온도에서 t=6.5m; 주위 온도에서 t=12m이다. 대조군에 대해, 인산염 완충 식염수-용리 레오바이러스를  $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>/mℓ의 바이러스 역가로 인산염 완충 식염수 중에서 희석시켰다. 제형 1에 대해, 인산염 완충 염수로 용리된 레오바이러스를 30mg/ml 만니톨, 20mg/ml 히스티딘, 0.01% v/v 폴리솔베이트 80, 20 mg/ml 솔비톨 및 2mM MgCl<sub>2</sub>를 사용하여  $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>/mℓ의 바이러스 역가(viral titer)로 희석하였다. 제형 2를 위하여, 인산염 완충 염수로 용리된 레오바이러스를 40mg/ml 수크로스, 0.05% v/v 폴리솔베이트 80 및 2mM MgCl<sub>2</sub>를 사용하여  $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>/mℓ의 바이러스 역가로 희석하였다.

도 2는 주위 온도에서의 저장 전에(t=0), 그리고 주위 온도, 2 내지 8℃, -20℃ 및 -80℃에서 3개월(t=3m), 6.5개월(t=6.5m), 12개월(t=12m) 및 18.5개월(t=18.5m) 후에 액체 레오바이러스 제형에 대한 밀리리터당 TCID<sub>50</sub>으로 나타낸 조직 배양 감염량 중간값의 백분율에 기초한 감염 입자의 회복을 보여주는 막대 그래프이다. 각 제형에 대하여, 좌측으로부터 우측으로: 주위 온도에서 t=0; -80℃에서 t=18.5m; -20℃에서 t=3m; -20℃에서 t=6.5m; -20℃에서 t=12m; -20℃에서 t=18.5m; 2 내지 8℃에서 t=3m; 2 내지 8℃에서 t=6.5m; 2 내지 8℃에서 t=12m; 2 내지 8℃에서 t=18.5m; 주위 온도에서 t=3m; 주위 온도에서 t=6.5m; 주위 온도에서 t=12m이다.

도 3은 주위 온도에서 저장 전에(t=0), 그리고 37℃, 주위 온도, 2 내지 8℃, -20℃ 및 -80℃에서 2주(시간 = 2wk), 1개월(시간 = 1m), 2개월(시간 = 2m), 3개월(시간 = 3m), 6.5개월(시간 = 6.5m), 12개월(시간 = 12m) 및 18.5개월(시간 = 18.5m)의 저장 후에 액체 레오바이러스 대조군 제형에 대한 밀리리터당 바이러스 입자로 나타낸, HPLC로 측정된 정규화된 총 바이러스 역가의 변화를 보여주는 막대 그래프이다. 각 온도에 대하여, 좌측에서 우측으로: 시간 = 0, 시간 = 2wk, 시간 = 1m, 시간 = 2m, 시간 = 3m, 시간 = 6.5m, 시간 = 12m 및 시간 = 18.5m이다.

도 4는 주위 온도에서 저장 전에(t=0), 그리고 37℃, 주위 온도, 2 내지 8℃, -20℃ 및 -80℃에서 2주(시간 = 2wk), 1개월(시간 = 1m), 2개월(시간 = 2m), 3개월(시간 = 3m), 6.5개월(시간 = 6.5m), 12개월(시간 = 12m) 및 18.5개월(시간 = 18.5m)의 저장 후에 액체 레오바이러스 제형 1에 대한 밀리리터당 바이러스 입자로 나타낸, HPLC로 측정된 정규화된 총 바이러스 역가의 변화를 보여주는 막대 그래프이다. 각 온도에 대하여, 좌측에서 우측으로: 시간 = 0, 시간 = 2wk, 시간 = 1m, 시간 = 2m, 시간 = 3m, 시간 = 6.5m, 시간 = 12m 및 시간 = 18.5m이다.

도 5는 주위 온도에서 저장 전에(t=0), 그리고 37℃, 주위 온도, 2 내지 8℃, -20℃ 및 -80℃에서 2주(시간 = 2wk), 1개월(시간 = 1m), 2개월(시간 = 2m), 3개월(시간 = 3m), 6.5개월(시간 = 6.5m), 12개월(시간 = 12m) 및 18.5개월(시간 = 18.5m)의 저장 후에 액체 레오바이러스 제형 2에 대한 밀리리터당 바이러스 입자로 나타낸, HPLC로 측정된 정규화된 총 바이러스 역가의 변화를 보여주는 막대 그래프이다. 각 온도에 대하여, 좌측에서 우측으로: 시간 = 0, 시간 = 2wk, 시간 = 1m, 시간 = 2m, 시간 = 3m, 시간 = 6.5m, 시간 = 12m 및 시간 = 18.5m이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0015] 바이러스의 저장에 유용한 바이러스 제형 및 이들 제형의 제조 방법이 본 명세서에 기재된다. 제형은 예를 들어, 저장 기간 동안 바이러스의 감염성 또는 면역원성을 유지하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바이러스 제형은 바이러스, 및 부형제 및 액체 담체를 포함한 비-바이러스 조성물을 포함한다.

[0016] 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 바이러스에는 외피 및 비-외피 바이러스가 포함된다. 외피 및 비-외피 바이러스는 DNA 바이러스, RNA 바이러스 또는 레트로바이러스일 수 있다. 임의로, 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 바이러스는 비-외피 바이러스이다. 비-외피 바이러스에는 예를 들어, 아데노비리과(Adenoviridae)(예를 들어, 아데노바이러스), 피코르나비리과(Picornaviridae)(예를 들어, 폴리오 바이러스), 레오비리과(Reoviridae)(예를 들어, 레오바이러스), 파필로마비리과(Papillomaviridae)(예를 들어, 파필로마 바이러스), 폴리오마비리과(Polyomaviridae)(예를 들어, 폴리오마바이러스), 파보비리과(Parvoviridae)(예를 들어, 킬함 랫트(Kilham rat) 바이러스) 및 이리도비리과(Iridoviridae)(예를 들어, 티풀라 이리데스트(tipula

iridescent) 바이러스)의 과에 속하는 바이러스가 포함된다.

- [0017] 임의로, 바이러스는 중앙용해 바이러스이다. 본 명세서에 기재된 제형 및 방법에 사용하기에 적절한 바이러스에는 미오비리대(myoviridae), 시포비리대(siphoviridae), 포도비리대(podoviridae), 텍티비리대(tectiviridae), 코르티코비리대(corticoviridae), 플라스마비리대(plasmaviridae), 리포트릭스비리대(lipothrixviridae), 푸셀로비리대(fuselloviridae), 폭스비리대(poxviridae), 이리도비리대, 피코드나비리대(phycodnaviridae), 배쿨로비리대(baculoviridae), 헤르페스비리대(herpesviridae), 아데노비리대, 파포바비리대(papovaviridae), 폴리드나비리대(polydnviridae), 이노비리대(inoviridae), 마이크로비리대(microviridae), 제미니비리대(geminiviridae), 시르코비리대(circoviridae), 파보비리대, 헤파드나비리대(hepadnaviridae), 레트로비리대(retroviridae), 시스토비리대(cystoviridae), 레오비리대, 비르나비리대(birnaviridae), 파라믹소비리대(paramyxoviridae), 라브도비리대(rhabdoviridae), 필로비리대(filoviridae), 오르토믹소비리대(orthomyxoviridae), 부니아비리대(bunyaviridae), 아레나비리대(arenaviridae), 레비비리대(leviviridae), 피코르나비리대, 세퀴비리대(sequiviridae), 코모비리대(comoviridae), 포티비리대(potyviridae), 칼리시비리대(caliciviridae), 아스트로비리대(astroviridae), 노다비리대(nodaviridae), 테트라비리대(tetraviridae), 톰부스비리대(tombusviridae), 코로나비리대(coronaviridae), 플라비비리대(flaviviridae), 토가비리대(togaviridae), 바르나비리대(barnaviridae) 및 보르나비리대(bornaviridae) 바이러스가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.
- [0018] 제형은 임의로 레오바이러스를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 레오바이러스는 천연 발생 및 재조합 레오바이러스를 포함하는 레오바이러스 속으로 분류된 임의의 바이러스를 지칭한다. 레오바이러스는 이중-가닥의 분절된(segmented) RNA 게놈이 있는 바이러스이다. 비리온은 직경이 60 내지 80nm이며, 2개의 20면체 중심의 캡시드 셸(capsid shell)을 갖는다. 게놈은 10 내지 12개의 분리된 분절 내의 이중-가닥 RNA로 이루어지며, 총 게놈 크기는 16 내지 27 킬로베이스 쌍(kbp)이다. 개별 RNA 분절은 크기가 다양하다. 3가지의 별개이나 관련된 유형의 레오바이러스가 많은 종으로부터 회수되었다. 모든 3가지 유형은 공통의 보체-고정 항원(complement-fixing antigen)을 공유한다. 인간 레오바이러스는 3가지 항원형으로 이루어진다: 1형(스트레인 랑(Lang) 또는 T1L), 2형(스트레인 존스(Jones), T2J) 및 3형(스트레인 디어링 또는 스트레인 아브네이(Abney), T3D 또는 T3A).
- [0019] 상기 기재된 바와 같이, 레오바이러스는 재조합 레오바이러스일 수 있으며, 이는 천연 발생 또는 비-천연 발생일 수 있다. 레오바이러스는 그것이 천연의 공급원으로부터 분리될 수 있고 실험실에서 인간에 의해 의도적으로 변형되지 않은 경우, 천연 발생으로 기재된다. 예를 들어, 레오바이러스는 현장의 공급원으로부터의(다시 말하면, 레오바이러스로 감염된 인간으로부터의) 것일 수 있다. 또한, 레오바이러스는 증진된 활성(예를 들어, 중앙용해 활성)을 위해 선택되거나 돌연변이 유발될 수 있다. 특정 레오바이러스의 예는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2008/0226602호 및 제2008/0292594호에서 찾을 수 있다.
- [0020] 레오바이러스는 변형될 수 있으나, 여전히 활성 ras 경로를 갖는 포유류 세포를 용해에 의해 감염시킬 수 있다. 레오바이러스는 증식 세포로의 투여 전에, 화학적으로 또는 생화학적으로 사전처리될 수 있다(예를 들어, 프로테아제, 예컨대 키모트립신 또는 트립신으로의 처리에 의해). 프로테아제에 의한 사전처리에 의해, 바이러스의 외측 코트 또는 캡시드가 제거되며, 바이러스의 감염성이 증가될 수 있다. 레오바이러스는 리포솜(liposome) 또는 미셀(micelle)로 덮일 수 있다(문헌[Chandran and Nibert, Journal of Virology, 72(1):467-75 (1998)]). 예를 들어, 비리온을 미셀-형성 농도의 알킬 설페이트 계면활성제의 존재 하에 키모트립신으로 처리하여, 신규한 감염성 서브바이러스 입자(infectious subviral particle, ISVP)를 생성할 수 있다.
- [0021] 레오바이러스는 둘 이상의 유전적으로 별개의 레오바이러스로부터의 게놈 분절의 재조합/재배열로부터 야기되는 재조합 또는 재배열 레오바이러스일 수 있다. 레오바이러스 게놈 분절의 재조합/재배열은 숙주 유기체의 적어도 2개의 유전적으로 별개의 레오바이러스로의 감염 후에 천연에서 발생할 수 있다. 또한, 재조합 비리온은, 예를 들어, 허용 숙주 세포의 유전적으로 상이한 레오바이러스로의 공동-감염에 의해, 세포 배양물에서 생성될 수도 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 재조합 레오바이러스는 인간 레오바이러스, 예를 들어, 1형(예를 들어, 스트레인 랑), 2형(예를 들어, 스트레인 존스) 및 3형(예를 들어, 스트레인 디어링 또는 스트레인 아브네이), 비-인간 포유류 레오바이러스, 또는 조류 레오바이러스를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 둘 이상의 유전적으로 별개의 레오바이러스로부터의 게놈 분절의 재배열로부터 야기될 수 있다. 일부 예에서, 재조합 레오바이러스는 둘 이상의 유전적으로 별개의 레오바이러스로부터의 게놈 분절의 재배열로부터 야기될 수 있으며, 여기서, 적어도 하나의 모 바이러스는 유전적으로 엔지니어링되거나, 하나 이상의 화학적으로 합성된 게놈 분절을 포함하거나, 화학적 또는 물리적 돌연변이원으로 처리되거나, 그 자체가 재조합 사건의 결과이

다. 재조합 레오바이러스는 예를 들어, 다이메틸 설페이트 및 에티디움 브로마이드를 포함하나 이들에 한정되지 않는 화학적 돌연변이원, 또는 자외선광 및 다른 형태의 방사선을 포함하나 이들에 한정되지 않는 물리적 돌연변이원의 존재 하에 재조합을 겪을 수 있다.

[0022] 적절한 재조합 레오바이러스의 다른 예에는 숙주 세포 계능과의 재조합의 결과로서 추가의 유전 정보를 포함하거나 합성 유전자를 포함하는 하나 이상의 계능 분절 내에 결실 또는 중복을 포함하는 것이 포함된다. 또한, 레오바이러스는 돌연변이된 코트 단백질, 예를 들어,  $\sigma 1$ 의 비리온 외측 캡시드로의 혼입에 의해 변형될 수 있다. 단백질은 치환, 삽입 또는 결실에 의해 돌연변이될 수 있다. 치환은 천연 아미노산을 대신하는 상이한 아미노산의 삽입을 포함한다. 삽입은 하나 이상의 위치에서의 추가의 아미노산 잔기의 단백질로의 삽입을 포함한다. 결실은 단백질 내의 하나 이상의 아미노산 잔기의 결실을 포함한다. 이러한 돌연변이는 당업계에 공지되어 있는 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 코트 단백질 중 하나를 암호화하는 유전자의 올리고뉴클레오타이드 위치 지정 돌연변이유발에 의해 원하는 돌연변이 코트 단백질의 생성이 야기될 수 있다. 일 실시형태에서, 레오바이러스는 IDAC #190907-01이다.

[0023] 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 바이러스는 정제된 바이러스일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 정제된 바이러스는 천연에서 바이러스와 동반하는 세포 성분으로부터 분리된 바이러스를 말한다. 전형적으로, 바이러스는 건조 중량 기준으로, 바이러스의 적어도 70%(예를 들어, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99%)에 단백질, 및 천연에서 바이러스가 회합되는 다른 세포 성분이 없는 경우 정제된 것으로 고려된다. 바이러스는 예를 들어, 본 명세서에 그들 전문이 참고로 포함되는 미국 특허 출원 공개 제2002/0168764호; 제2004/0005693호; 제2005/0095692호; 제2006/0088869호; 및 제2007/0269856호에 기재된 방법에 따라 정제될 수 있다. 예를 들어, 바이러스는 밀도 구배 원심분리, 한외여과, 정용여과(diafiltration), 이온 교환 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피 또는 이들의 조합의 기술을 사용하여 다른 입자로부터 분리될 수 있다.

[0024] 상기 논의된 바와 같이, 액체 바이러스 제형은 부형제 및 액체 담체를 포함하는 비-바이러스 조성물을 포함한다. 임의로, 적어도 2가지의 부형제(예를 들어, 2가지, 3가지 또는 그 이상의 부형제)가 비-바이러스 조성물에 포함된다. 비-바이러스 조성물에 사용하기 위한 부형제에는 당, 아미노산, 2가 양이온 및 계면활성제가 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 이들 부형제는 액체 담체 중에서 바이러스의 안정성에 기여할 수 있다. 일부 예에서, 비-바이러스 조성물에서, 그리고 이에 따라 액체 바이러스 제형에서의 이들 부형제의 사용은 바이러스 감염성의 손실 없이, 바이러스의 장기간 저장(예를 들어, 12개월 이상 동안의 저장)을 가능하게 한다.

[0025] 본 명세서에 기재된 비-바이러스 조성물에 사용하기에 적절한 당에는 예를 들어, 단당류 및 이당류가 포함된다. 일부 예에서, 비-바이러스 조성물에는 만니톨, 솔비톨, 수크로스 또는 이들의 조합이 포함된다. 적절한 당의 추가의 예에는 락토스, 텍스트로스, 프룩토스, 글루코스 및 말토스가 포함된다. 임의로, 비-바이러스 조성물 및/또는 바이러스 제형에는 트레할로스가 실질적으로 없다. 실질적으로 없다는 것은 비-바이러스 조성물 또는 바이러스 제형이 제형의 중량을 기준으로 0.1% 미만, 0.01% 미만, 0.001% 미만, 0.0001% 미만, 또는 0%의 트레할로스를 포함할 수 있음을 의미한다. 일부 예에서, 비-바이러스 조성물 및/또는 바이러스 제형에는 수크로스를 제외한 당이 실질적으로 없다(다시 말하면, 비-바이러스 조성물 및/또는 바이러스 제형에는 비-수크로스 폴리올이 실질적으로 없다).

[0026] 비-바이러스 조성물에 사용하기 위한 당은 하나의 당 또는 둘 이상의 당의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비-바이러스 조성물은 제형에 존재하는 당으로서 수크로스를 포함하거나, 제형에 존재하는 당으로서 만니톨 및 솔비톨의 조합을 포함할 수 있다. 비-바이러스 조성물에 존재하는 당(들)의 총 농도는 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 10 중량% 이하일 수 있다. 예를 들어, 당의 총 농도는 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 7.5 중량% 미만(예를 들어, 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로, 7.4 중량% 미만, 7.3 중량% 미만, 7.2 중량% 미만, 7.1 중량% 미만, 7 중량% 미만, 6 중량% 미만, 5 중량% 미만, 4 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만)일 수 있다. 예를 들어, 수크로스는 제형의 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 5 중량%, 1 중량% 내지 4.5 중량%, 또는 2 중량% 내지 4 중량%(예를 들어, 3 중량%) 범위의 농도로 비-바이러스 조성물에 존재할 수 있다. 임의로, 만니톨 및 솔비톨은 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 7.5%(예를 들어, 7%) 미만의 배합 농도로 비-바이러스 조성물에 포함될 수 있다. 예를 들어, 당의 배합 농도가 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 7.5% 미만이라도, 만니톨은 0.01% 내지 7.4%(예를 들어, 0.1% 내지 7%, 1% 내지 6%, 2% 내지 5%, 또는 3% 내지 4%) 범위의 농도로 포함될 수 있으며, 솔비톨은 0.01% 내지 7.4%(예를 들어, 0.1% 내지 7%, 1% 내지 6%, 2% 내지 5%, 또는 3% 내지 4%) 범위의 농도로 포함될 수 있다.

- [0027] 또한, 아미노산도 본 명세서에 기재된 비-바이러스 조성물에 포함될 수 있다. 적절한 아미노산에는 예를 들어, 히스티딘, 아르기닌, 라이신, 메티오닌, 글루탐산 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 하나 이상의 아미노산은 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 5% 이하의 농도로 비-바이러스 조성물에 존재할 수 있다. 예를 들어, 아미노산의 농도는 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로, 4.5% 이하, 4.0% 이하, 3.5% 이하, 3.0% 이하, 2.5% 이하, 2.0% 이하, 1.5% 이하, 1.0% 이하, 또는 0.5% 이하일 수 있다.
- [0028] 2가 양이온도 또한 본 명세서에 기재된 비-바이러스 조성물에 포함될 수 있다. 비-바이러스 조성물에 사용하기에 적절한 2가 양이온에는 마그네슘 양이온(다시 말하면,  $Mg^{2+}$ )이 포함된다.  $Mg^{2+}$ 는 염, 예를 들어  $MgCl_2$ 로서 음이온과 함께 비-바이러스 조성물에 도입될 수 있다. 임의로, 비-바이러스 조성물 및/또는 바이러스 제형에는 실질적으로  $Zn^{2+}$ 가 없다. 2가 양이온은 0.01mM 내지 5mM 범위의 농도로 비-바이러스 조성물에 존재할 수 있다. 예를 들어,  $Mg^{2+}$ 는 0.1mM 내지 4.5mM, 0.5mM 내지 4mM, 또는 1mM 내지 3mM(예를 들어, 2mM) 범위의 농도로  $MgCl_2$ 로서 바이러스 제형에 존재할 수 있다. 임의로, 액체 담체를 제외하고, 비-바이러스 제형에 존재하는 부형제에는 1가 양이온 염, 예를 들어, 나트륨( $Na^+$ ), 리튬( $Li^+$ ), 칼륨( $K^+$ ) 및 암모니아( $NH_4^+$ ) 함유 염이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0029] 본 명세서에 기재된 비-바이러스 조성물에 사용하기 위한 추가의 부형제에는 예를 들어, 계면활성제가 포함될 수 있다. 계면활성제는 조합하여 친수성 부분 및 소수성 부분을 갖는 물질을 말한다. 본 명세서에서 사용되는 계면활성제에는 예를 들어, 세제가 포함된다. 본 명세서에 기재된 비-바이러스 조성물에 사용하기에 적절한 계면활성제에는 이온성 및 비이온성 계면활성제가 포함된다. 일부 예에서, 폴리솔베이트 80이 임의로 비-바이러스 조성물 중의 비이온성 계면활성제로서 포함된다. 하나 이상의 계면활성제가 임의로, 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 1 중량% 미만의 양으로, 비-바이러스 조성물에 존재할 수 있다. 예를 들어, 계면활성제(들)는 0.5 중량% 미만, 0.1 중량% 미만, 또는 0.05 중량% 미만(예를 들어, 0.01 중량%)의 양으로 비-바이러스 조성물에 존재할 수 있다.
- [0030] 임의로, 비-바이러스 조성물 및/또는 바이러스 제형에는 카복실레이트가 실질적으로 없다. 카복실레이트의 예에는 석시네이트 및 시트레이트가 포함된다.
- [0031] 본 명세서에 기재된 비-바이러스 조성물에 액체 담체가 추가로 포함된다. 적절한 액체 담체는 수성 또는 비-수성 담체일 수 있다. 적절한 비-수성 담체의 예에는 프로필렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜, 및 석유, 동물성 오일, 식물성 오일 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어, 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름, 올리브 오일 등을 포함하는 오일이 포함된다. 유기 에스터, 예를 들어, 에틸 올레이트도 또한 적절한 비-수성 담체이다. 수성 담체에는 염수 및 완충 매질을 포함하여, 물, 에탄올, 글라이세롤, 알콜성/수성 용액, 에멀전 또는 현탁액이 포함된다. 약학 조성물이 정맥내로 투여되는 경우 물 또는 수성 담체가 바람직하다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글라이세롤 용액도 또한 특히 주사가 가능한 용액을 위한 액체 담체로 사용될 수 있다. 필요에 따라, 조성물은 또한 습윤화제 또는 유화제, 유허제, 활택제, 완화제, 보습제, 농후제, 향미제, 보존제 또는 pH 완충액을 함유할 수 있다. pH 완충액은 비-바이러스 조성물 및 이에 따라 바이러스 제형의 pH를 조절하기 위해 포함될 수 있다. 일부 예에서, 완충액은 바이러스 제형의 pH를 5 내지 8.5로 유지하기 위해 포함된다. 예를 들어, 완충액은 바이러스 제형의 pH를 6.8 내지 8.0 또는 7.0 내지 7.8(예를 들어, 7.4)로 유지하기 위해 포함될 수 있다. 적절한 완충액의 예에는 인산염 완충액, 예를 들어, 인산염 완충 염수(PBS), 예를 들어, 0.01 내지 0.1M, 바람직하게는 0.05M 인산염 완충액, 아세트산염 완충액, 벤조산염 완충액, 시트르산염 완충액, 락트산염 완충액, 말레인산염 완충액 및 타르타레이트 완충액이 포함된다. 헝크 용액(Hanks's solution), 링거 용액(Ringer's solution), 텍스트로스 용액, 5% 인간 혈청 알부민, 링거 텍스트로스, 텍스트로스 및 염화나트륨, 락테이트 링거 및 고정유, 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리비닐 피롤리돈 또는 레시틴과 같은 완충된 담체가 사용될 수 있다. 모노에탄올아민, 다이에탄올아민, 트로메타민 및 글라이신 용액도 또한 적절한 완충액으로 사용될 수 있다. 리포솜 및 비-수성 비히클, 예를 들어, 고정유도 또한 담체로 사용될 수 있다. 적절한 담체의 추가의 예는 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin]에 기재되어 있다. 제형은 투여 방식에 편리해야 한다.
- [0032] 바이러스 제형을 형성하기 위한 바이러스, 및 비-바이러스 조성물(부형제 및 액체 담체를 포함)의 예시적인 조합에는 정제된 바이러스, 만니톨, 솔비톨, 히스티딘,  $Mg^{2+}$ , 및 액체 담체가 포함된다. 솔비톨은 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 3% 미만의 농도로 존재할 수 있다. 예를 들어, 솔비톨은 2.9% 미만, 2.8% 미만, 2.7%

미만, 2.6% 미만, 2.5% 미만, 2.4% 미만, 2.3% 미만, 2.2% 미만, 2.1% 미만, 2% 미만, 1.9% 미만, 1.8% 미만, 1.7% 미만, 1.6% 미만, 1.5% 미만, 1.4% 미만, 1.3% 미만, 1.2% 미만, 1.1% 미만, 또는 1% 미만의 농도로 존재할 수 있다. 일부 예에서, 만니톨 및 솔비톨의 배합 농도는 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 10% 미만이다. 예를 들어, 만니톨의 농도는 3%일 수 있고, 히스티딘의 농도는 2%이어서 5%의 배합 농도를 제공할 수 있다. 또한, 제형은 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 0.1% 미만(예를 들어, 0.01%)의 양으로 비이온성 계면활성제, 예를 들어, 폴리솔베이트 80을 포함할 수 있다. 추가로, 비-바이러스 조성물 및/또는 바이러스 제형에는 1가 양이온 염,  $Zn^{2+}$  및/또는 트레할로스가 실질적으로 없을 수 있다.

[0033] 다른 적절한 바이러스 제형은 정제된 바이러스, 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 5% 미만의 농도의 수크로스,  $Mg^{2+}$ , 비이온성 계면활성제 및 액체 담체를 포함한다. 임의로, 수크로스는 비-바이러스 조성물의 중량을 기준으로 4.5% 이하, 4% 이하, 3.5% 이하, 3% 이하, 2.5% 이하, 또는 2% 이하의 농도로 존재한다. 추가로, 비-바이러스 조성물 및/또는 바이러스 제형에는 1가 양이온 염, 비-수크로스 폴리올 및 카복실레이트(예를 들어, 석시네이트 및 시트레이트)가 실질적으로 없을 수 있다.

[0034] 또한, 액체 바이러스 제형의 제조 방법이 본 명세서에 기재된다. 상기 방법은 바이러스(예를 들어, 정제된 바이러스)를 제공하는 단계, 및 바이러스를 액체 담체 중에서 부형제를 포함하는 비-바이러스 조성물과 배합하는 단계를 포함한다. 일부 예에서, 적절한 양의 바이러스를 제공하여, 밀리리터 당  $1 \times 10^5$  내지  $4 \times 10^{12}$  개 바이러스 입자(VP/mL) 범위의 역가로 바이러스 제형을 제조한다. 대안적으로, 액체 담체 중에서 부형제를 함유하는 비-바이러스 조성물이 바이러스로 감염된 세포 배양물에 첨가될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 세포 배양물은 그것의 배양 조건(예를 들어, 바이러스로 감염된 세포 및 배양 배지)에서 발견되는 바와 같은 배양 세포의 집단을 지칭한다. 더 나아가, 바이러스로 감염된 세포의 용액 또는 현탁액은 액체 담체 중에서 부형제를 함유하는 비-바이러스 조성물로 희석되어 액체 바이러스 제형을 생성할 수 있다.

[0035] 추가로, 낮은 수준의 미립자가 있는 바이러스 제형, 예를 들어, 저-응집 또는 비-응집 바이러스 제형의 제조 방법이 본 명세서에 기재된다. 이들 방법에 따라 제조된 바이러스 제형은 낮은 수준의 미립자를 포함하며, 이에 따라 비경구 주입 또는 주사에 의한 투여에 적절하다. 일부 예에서, 상기 방법에서 미립자의 수준은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함되는 USP <788>에 따른 광 방해 입자 계수 시험(light obscuration particle count test) 및/또는 현미경 입자 계수 시험을 사용하여 결정된다. 임의로, 바이러스 제형은 용기당 입자 크기가 10  $\mu m$  이상인 6,000개 미만의 입자를 포함한다. 예를 들어, 바이러스 제형은 용기당 10  $\mu m$  이상의 5,000개 미만의 입자, 4,000개 미만의 입자, 3,000개 미만의 입자, 2,000개 미만의 입자, 1,000개 미만의 입자, 900개 미만의 입자, 800개 미만의 입자, 700개 미만의 입자, 600개 미만의 입자, 500개 미만의 입자, 400개 미만의 입자, 300개 미만의 입자, 200개 미만의 입자, 또는 100개 미만의 입자를 포함할 수 있다. 임의로, 바이러스 제형은 입자 크기가 25  $\mu m$  이상인 600개 미만의 입자(예를 들어, 용기당 25  $\mu m$  이상의 500개 미만의 입자, 400개 미만의 입자, 300개 미만의 입자, 200개 미만의 입자, 100개 미만의 입자, 50개 미만의 입자 또는 10개 미만의 입자)를 포함한다.

[0036] 본 명세서에 기재된 액체 바이러스 제형을 사용하여, 연장된 저장 기간을 포함하는 소정의 기간 동안 바이러스를 보존하고 안정화시킬 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 제형에 따라 제조된 바이러스는 바이러스 감염성의 손실 없이, 최대 12개월(예를 들어, 1일, 1주, 1개월, 3개월, 6개월, 9개월 또는 12개월) 동안 저장될 수 있다. 본 명세서에 기재된 액체 바이러스 제형은 대략 주위 온도에서 안정하며, 대략 주위 온도보다 낮은 온도에서 증가된 안정성을 나타낼 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 주위 온도는 약 10°C 내지 약 30°C의 온도를 지칭한다. 바이러스는 감염성의 상당한 손실 없이, 주위 온도 이하의 온도에서 바이러스 제형에 저장될 수 있다. 일부 예에서, 액체 바이러스 제형은 대략 주위 온도에서 저장된다. 다른 예에서, 액체 바이러스 제형은 9°C 이하(예를 들어, 8°C 이하, 7°C 이하, 6°C 이하, 5°C 이하, 4°C 이하, 3°C 이하, 2°C 이하 및 1°C 이하)의 온도에서 저장된다. 예를 들어, 저장 온도는 2°C 내지 8°C(예를 들어, 4°C) 범위일 수 있다. 추가로, 액체 바이러스 제형은 0°C 미만, 예를 들어, -20°C 또는 -60°C 내지 -80°C의 온도에서 바이러스 감염성을 유지하면서 저장될 수 있다.

[0037] 바이러스 제형은 예를 들어, 소정의 기간(예를 들어, 적어도 1일) 동안 대략 주위 온도의 온도에서 안정하다. 일부 예에서, 바이러스 제형은 적어도 3개월(예를 들어, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 13개월, 적어도 14개월, 적어도 15개월, 적어도 16개월, 적어도 17개월, 적어도 18개월 또는 3개월 초과)의 임의의 시간 동안 약

4℃ 이하의 온도에서 안정하다.

- [0038] 액체 바이러스 제형을 포함하는 약학 조성물이 본 명세서에 추가로 제공된다. 본 명세서에 제공되는 조성물은 약학적으로 허용되는 담체 중에, 시험관 내에서 또는 생체 내에서 투여될 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 액체 바이러스 제형을 위한 비히클, 담체, 또는 매질로 작용할 수 있는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 액체 바이러스 제형은 정제, 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐, 현탁제, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸(액체 매질 중의) 및 멸균 주사가 가능한 용액의 형태일 수 있다. 임의로, 액체 바이러스 제형은 주입에 적절하다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이 미립자의 수준이 더 낮은 비-응집 액체 바이러스 제형은 비경구 주입 또는 주사에 의한 투여에 적절할 수 있다. 임의로, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 제조된 액체 바이러스 제형은 주입에 적절하게 추가로 희석될 수 있다.
- [0039] 약학 조성물은 추가로 제한 없이, 운할제, 예컨대 활석, 마그네슘 스테아레이트, 및 광유; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 보존제, 예컨대 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제를 포함할 수 있다. 약학 조성물은 당업계에 공지된 절차의 이용에 의한 투여 후 액체 바이러스 제형에 포함되는 바이러스의 신속 방출, 지속 방출 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 후술되는 대표적인 제형에 더하여, 약학 조성물에 사용하기에 적절한 다른 제형은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (21th ed.) ed. David B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, 2005]에서 찾을 수 있다.
- [0040] 경구 투여 또는 주사를 위한 액체 바이러스 제형을 포함하는 액체 제형은 일반적으로 수용액, 적절하게는 착향된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액 및 식용 오일, 예를 들어, 옥수수유, 면실유, 참기름, 코코넛 오일 또는 땅콩유로 착향된 에멀전뿐 아니라 엘릭시르(elixir) 및 유사 약학적 비히클을 포함한다.
- [0041] 본 개시내용의 방법에 임의로 사용되는 다른 제형은 경피 전달 장치(예를 들어, 패치(patch))를 포함한다. 이러한 경피 전달을 사용하여 본 명세서에 기재되는 바와 같은 액체 바이러스 제형에 포함되는 바이러스의 연속 또는 불연속 주입을 제공할 수 있다. 약제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 해당 분야에 널리 알려져 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,023,252호를 참조한다. 이러한 패치는 바이러스의 연속 전달, 박동성 전달 또는 요구형 전달을 위해 구성될 수 있다.
- [0042] 제공된 방법에서, 액체 바이러스 제형은 바이러스가 궁극적으로 표적 세포, 예를 들어 전신과 접촉할 수 있는 방식으로 투여된다. 액체 바이러스 제형이 투여되는 경로는 표적 세포의 위치뿐 아니라 유형에 좌우된다. 매우 다양한 투여 경로가 사용될 수 있다. 백신에 있어서, 바이러스는 항원 제시 세포를 표적화하도록 전신, 경피 또는 피하 투여되어, 면역 반응을 유도할 수 있다. 표적이 접근가능한 고형 종양인 종양용해 바이러스에 있어서, 액체 바이러스 제형은 종양으로의 직접적인 주사에 의해 또는 정맥내로 투여될 수 있다. 예를 들어, 조혈 종양에 있어서, 액체 바이러스 제형은 재구성되고 정맥내 또는 혈관내로 투여될 수 있다. 중심부로 용이하게 접근가능하지 않은 종양, 예를 들어, 전이에 있어서, 액체 바이러스 제형은 그것이 포유류의 몸체의 도처에 전신으로 수송되고 이에 의해 종양에 도달될 수 있는 방식으로(예를 들어, 정맥내 또는 근육내) 투여될 수 있다. 대안적으로, 액체 바이러스 제형은 단일의 고형 종양에 직접 투여될 수 있으며, 이어서, 이는 중심부로부터 전이까지 전신으로 전달된다. 백신 또는 종양용해 요법에 있어서, 액체 바이러스 제형은 또한 피하, 복강내, 척추강내(예를 들어, 뇌 종양의 경우), 국소(예를 들어, 흑색종의 경우), 경구(예를 들어, 구강암 또는 식도암의 경우), 직장(예를 들어, 결장직장암의 경우), 질(예를 들어, 자궁경부암 또는 질암의 경우), 비강, 흡입 분무에 의해 또는 에어로졸 제형에 의해(예를 들어, 폐암의 경우) 투여될 수 있다.
- [0043] 임의로, 액체 바이러스 제형은 소정의 기간 동안 연속일 동안, 1일 적어도 1회 또는 최대 종일까지 대상체에게 지속적으로 투여된다. 백신 투여에 있어서, 전형적으로 프라임(prime) 및 하나 이상의 부스트(boost) 투여가 필요하다. 따라서, 액체 바이러스 제형은 예를 들어, 소정의 기간에 걸쳐 또는 간헐적으로, 약리학적으로 허용되는 용액(예를 들어, 정맥내 투여 또는 주입에 의한) 중에서 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 제형은 주사에 의해(예를 들어, 근육내 또는 피하) 전신 투여되거나 1일 적어도 1회 매일 경구로 취하거나, 대상체의 조직 또는 혈류로의 매일의 전달을 야기하는 방식의 주입에 의해 투여될 수 있다. 액체 바이러스 제형이 소정의 기간에 걸친 주입에 의해 투여되는 경우, 소정의 기간은 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 또는 24시간 또는 1시간 내지 24시간 이상의 임의의 시간이다. 임의로, 소정의 기간은 5, 15, 30, 60, 90, 120, 150 또는 180분, 또는 5 내지 180분 이상의 시간이다. 따라서, 예를 들어, 액체 바이러스 제형은 주입에 의해 60분 동안 투여된다. 투여는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 21, 28일 또는 2일 내지 28일 이상의 임의의 날수 동안 매일 반복될 수 있다.
- [0044] 임의로, 바이러스 제형은 면역 반응을 유도하기 위해 사용하는 경우 보조제(adjuvant)를 포함한다. 보조제에는

예를 들어, 알루미늄 염, 광유, 미립자, 지질다당류, 사포닌 등이 포함된다. 임의로, 제형은 투여 전 희석에 적합하다.

[0045] 본 명세서에 개시된 바와 같은 액체 바이러스 제형은 증식 장애를 치료하거나 면역 반응을 유도하기에 충분한 양(다시 말하면, 유효량)으로 투여될 수 있다. 선택적으로, 제형은 투여 전 희석에 적합하다. 액체 바이러스 제형의 증식 세포로의 투여가 이환 세포의 용해(예를 들어, 중앙용해)에 영향을 미쳐, 비정상적으로 증식하는 세포의 수의 감소, 신생물 크기의 감소 및/또는 증식 장애와 관련된 징후(예를 들어, 통증)의 감소 또는 제거를 야기하는 경우 증식 장애가 치료된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "중앙용해"는 증식 세포의 적어도 10%가 용해(예를 들어, 세포의 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 또는 75%가 용해)되는 것을 의미한다. 용해 백분율은 예를 들어, 포유류에서의 신생물의 크기의 감소 또는 증식 세포의 개수의 감소를 측정함으로써, 또는 시험관 내에서(예를 들어, 증식 세포의 생검으로부터) 세포의 용해량을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0046] 액체 바이러스 제형의 유효량은 개체를 기준으로 결정될 것이고, 적어도 부분적으로 액체 바이러스 제형에 사용되는 특정 바이러스; 개체의 크기, 연령, 성별; 치료의 목적(예를 들어, 증식 질환을 치료하거나 면역 반응을 유도하기 위한); 및 비정상적으로 성장하는 표적 세포의 크기 및 다른 특징에 기초할 수 있다. 액체 바이러스 제형 중의 바이러스 농도는 플라크 기반의 검정법에서 플라크 형성 유닛(PFU)의 수를 결정함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 증식 질환이 있는 인간의 치료에 있어서, 증식 세포의 유형, 크기 및 개수 또는 존재하는 신생물에 따라 약  $10^3$  내지  $10^{12}$  PFU의 바이러스가 바이러스 제형에 포함되어 사용된다. 유효량은 예를 들어, 약 1.0 PFU/kg(체중) 내지 약  $10^{15}$  PFU/kg(체중)(예를 들어, 약  $10^2$  PFU/kg(체중) 내지 약  $10^{13}$  PFU/kg(체중))일 수 있다. 예를 들어, 매일 투여되는 바이러스 제형의 유효량은  $1 \times 10^{10}$  PFU일 수 있으며, 바이러스 제형은 5일에 걸쳐 투여되어, 총  $5 \times 10^{10}$ 의 처치량으로 이어질 수 있다. 임의로, 액체 바이러스 제형 중의 바이러스 농도는 바이러스로 감염된 세포의 50%에서 세포변성 효과를 생성하는데 필요한 바이러스의 양인 50% 조직 배양 감염량(TCID<sub>50</sub>)을 결정함으로써 측정될 수 있다. 일부 예에서, TCID<sub>50</sub>과 PFU 간의 비는 약 3:1이다. 증식 질환이 있는 인간을 치료하기 위한 바이러스 제형의 유효량은 1일 약  $1 \times 10^8$  내지 약  $1 \times 10^{15}$  TCID<sub>50</sub>일 수 있다. 유효량의 바이러스 제형은 본 명세서에서 사이클(cycle)로 지칭되는 소정의 기간 동안 투여될 수 있다. 사이클은 예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일 또는 10일을 나타낼 수 있으며, 여기서, 동일하거나 상이한 양의 바이러스 제형이 매일 투여될 수 있다. 예를 들어, 1일  $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>이 5일에 걸쳐 투여되어, 사이클당  $1.5 \times 10^{11}$  TCID<sub>50</sub>의 총량으로 이어질 수 있다. 임의로, 유효량은 1일 약  $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>이다. 임의로, 액체 바이러스 제형은 1시간 정맥내 주입으로 투여된다.

[0047] 액체 바이러스 제형의 최적의 용량은 다양한 인자에 좌우된다. 필요한 정확한 양은 대상체의 종, 연령, 체중 및 일반적 조건, 치료할 질환의 중증도, 액체 제형에 사용되는 특정 바이러스 및 그의 투여 방식에 따라, 대상체마다 다양할 것이다. 따라서, 모든 제형에 대한 정확한 양을 명시하는 것은 불가능하다. 그러나, 적절한 양이 본 명세서에 제공된 지침을 고려하여, 오직 일상적인 실험만을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0048] 제형의 투여를 위한 용량 범위는 질환의 징후가 영향을 받는 원하는 효과를 생성하기에 충분히 크거나, 면역 반응을 유도하기에 충분히 큰 용량이다. 용량은 해로운 부작용, 예를 들어, 원치않는 교차 반응 및 과민성 반응을 야기할 정도로 크지 않아야 한다. 용량은 금기가 있는 경우 각 내과의에 의해 조정될 수 있다.

[0049] 용량은 달라지며, 1일 또는 수일 동안 1일 1회 이상의 용량 투여로 투여된다. 제공된 액체 바이러스 제형은 단일 용량 또는 다수 용량(예를 들어, 2, 3, 4, 6회 이상의 용량)으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여가 주입에 의한 것인 경우, 주입은 단일 지속 투여이거나 다수의 주입에 의해 전달될 수 있다. 치료는 수일부터 수개월 또는 질환의 저하가 달성될 때까지 지속될 수 있다.

[0050] 액체 바이러스 제형의 조합은 공동으로(concomitantly)(예를 들어, 혼합물로서), 따로, 그러나 동시에(예를 들어, 동일한 대상체 내로의 개별 정맥 라인(line)을 통하여) 또는 순차적으로(예를 들어, 제형의 하나를 먼저 제공하고, 두번째로 이어짐) 투여될 수 있다. 따라서, 용어 "조합"은 2개 이상의 제제의 공동 투여, 동시 투여, 또는 순차 투여를 지칭하기 위해 사용된다.

[0051] 제공된 바이러스 제형이 다른 종양 요법, 예를 들어, 화학요법, 방사선요법, 외과술, 호르몬 요법 및/또는 면역요법과 병용될 수 있는 것으로 고려된다. 따라서, 액체 바이러스 제형은 외과술 또는 신생물의 제거와 함께 투

여될 수 있다. 이에 따라, 신생물의 외과적 제거 및 신생물 부위에서의 또는 그 근처에서의 액체 바이러스 제형의 투여를 포함하는 고형 신생물의 치료 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0052]

제공된 방법에서 액체 바이러스 제형이 임의로 공지되어 있는 항암 화합물 또는 화학치료제와 병용하여 또는 그에 더하여 투여되는 것이 추가로 고려된다. 화학치료제는 종양의 성장을 저해할 수 있는 화합물이다. 이러한 제제에는 항신생물제, 예를 들어, 아시비신(Acivicin); 아클라루비신(Aclarubicin); 아코다졸 하이드로클로라이드(Acodazole Hydrochloride); 아크르큐닌(AcrQnine); 아도젤레신(Adozelesin); 알데스류킨(Aldesleukin); 알트레타민(Altretamine); 암보마이신(Ambomycin); 아메탄트론 아세테이트(Ametantrone Acetate); 아미노글루테티미드(Aminoglutethimide); 암사크린(Amsacrine); 아나스트로졸(Anastrozole); 안트라마이신(Anthramycin); 아스파라기나아제(Asparaginase); 아스페린(Asperlin); 아자시티딘(Azacitidine); 아제테파(Azetepa); 아조토마이신(Azotomycin); 바티마스타트(Batimastat); 벤조데파(Benzodepa); 비칼루타미드(Bicalutamide); 비산트렌 하이드로클로라이드(Bisantrene Hydrochloride); 비스나피드 다이메실레이트(Bisnafide Dimesylate); 비젤레신(Bizelesin); 블레오마이신 설페이트(Bleomycin Sulfate); 브레퀴나르 소듐(Brequinar Sodium); 브로피리민(Bropirimine); 부숄판(Busulfan); 카티노마이신(Cactinomycin); 칼루스테론(Calusterone); 카라세미드(Caracemide); 카르베티메르(Carbetimer); 카르보플라틴(Carboplatin); 카르무스틴(Carmustine); 카루비신 하이드로클로라이드(Carubicin Hydrochloride); 카르젤레신(Carzelesin); 세데핀골(Cedefingol); 클로람부실(Chlorambucil); 시롤레마이신(Cirolemycin); 시스플라틴(Cisplatin); 클라드리빈(Cladribine); 크리스나톨 메실레이트(Crisnatol Mesylate); 사이클로포스파미드; 사이타라빈(Cytarabine); 다카르바진(Dacarbazine); 닥티노마이신(Dactinomycin); 다우노루비신 하이드로클로라이드(Daunorubicin Hydrochloride); 데시타빈(Decitabine); 텍소르마플라틴(Dexormaplatin); 데자구아닌(Dezaguanine); 데자구아닌 메실레이트(Dezaguanine Mesylate); 디아지쿠온(Diaziquone); 도세탁셀(Docetaxel); 독소루비신(Doxorubicin); 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜(Droloxifene); 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트(Dromostanolone Propionate); 두아조마이신(Duazomycin); 에다트렉세이트(Edatrexate); 에플로미틴 하이드로클로라이드(Eflomithine Hydrochloride); 엘사미트루신(Elsamitrucin); 엔로플라틴(Enloplatin); 엔프로메이트(Enpromate); 에피프로피딘(Epipropidine); 에피루비신(Epirubicin); 에피루비신 하이드로클로라이드; 에르불로졸(Erbulozole); 에소루비신 하이드로클로라이드(Esorubicin Hydrochloride); 에스트라무스틴(Estramustine); 에스트라무스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸(Etanidazole); 에티오다이즈드 오일(Ethiodized Oil) I 131; 에토포시드(Etoposide); 에토포시드 포스페이트; 에토프린(Etoprine); 파드로졸 하이드로클로라이드(Fadrozole Hydrochloride); 파자라빈(Fazarabine); 펜레티니드(Fenretinide); 플록수리딘(Floxuridine); 플루다라빈 포스페이트(Fludarabine Phosphate); 5-플루오로우라실; 플루오로시타빈(Fluorocitabine); 포스퀴돈(Fosquidone); 포스트리엔신 소듐(Fostriecin Sodium); 겐시타빈(Gemcitabine); 겐시타빈 하이드로클로라이드; 골드(Gold) Au 198; 하이드록시우레아; 이다루비신 하이드로클로라이드(Idarubicin Hydrochloride); 이포스파미드(Ifosfamide); 일모포신(Ilmofoesine); 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴(Iproplatin); 이리노테칸 하이드로클로라이드(Irinotecan Hydrochloride); 란레오타이드 아세테이트(Lanreotide Acetate); 레트로졸(Letrozole); 류프롤리드 아세테이트(Leuprolide Acetate); 리아로졸 하이드로클로라이드(Liarozole Hydrochloride); 로메트렉솔 소듐(Lometrexol Sodium); 로무스틴(Lomustine); 록속산트론 하이드로클로라이드(Losoxantrone Hydrochloride); 마소프로콜(Masoprocol); 마이탄신(Maytansine); 메클로레타민 하이드로클로라이드(Mechlorethamine Hydrochloride); 메게스트롤 아세테이트(Megestrol Acetate); 멜렌게스트롤 아세테이트(Melengestrol Acetate); 멜팔란(Melphalan); 메노가릴(Menogaril); 메르캅토피린(Mercaptopurine); 메토트렉세이트(Methotrexate); 메토트렉세이트 소듐; 메토프린(Metoprine); 메투레데파(Meturedepa); 미틴도미드(Mitindomide); 미토카르신(Mitocarcin); 미토크로민(Mitocromin); 미토길린(Mitogillin); 미토말신(Mitomalcin); 미토마이신(Mitomycin) C; 미토스페르(Mitosper); 미토탄(Mitotane); 미톡산트론(Mitoxantrone); 미톡산트론 하이드로클로라이드; 마이코페놀산; 노코다졸(Nocodazole); 노갈라마이신(Nogalamycin); 오르마플라틴(Ormaplatin); 옥시수란(Oxisuran); 파클리탁셀(Paclitaxel); 페가스파르가아제(Pegaspargase); 펠리오마이신(Peliomycin); 펜타무스틴(Pentamustine); 페플로마이신 설페이트(Peplomycin Sulfate); 페르포스파미드(Perfosfamide); 피포브로만(Pipobroman); 피포숄판(Piposulfan); 피록산트론 하이드로클로라이드(Piroxantrone Hydrochloride); 플리카마이신(Plicamycin); 플로메스탄(Plomestane); 포르피메르 소듐(Porfimer Sodium); 포르피로마이신(Porfiromycin); 프레드니무스틴(Prednimustine); 프로카르바진 하이드로클로라이드(Procarbazine Hydrochloride); 푸로마이신(Puromycin); 푸로마이신 하이드로클로라이드; 피라조푸린(Pyrazofurin); 리보프린(Riboprine); 로글레티미드(Rogletimide); 사팜골(Safmgol); 사핀골 하이드로클로

라이드(Safingol Hydrochloride); 세무스틴(Semustine); 심트라젠(Simtrazene); 스파르포세이트 소듐(Sparfosate Sodium); 스파르소마이신(Sparsomycin); 스피로게르마늄 하이드로클로라이드(Spirogermanium Hydrochloride); 스피로무스틴(Spiromustine); 스피로플라틴(Spiroplatin); 스트렙토니그린(Streptonigrin); 스트렙토조신(Streptozocin); 스트론튬 클로라이드 Sr 89; 술로페누르(Sulofenur); 탈리소마이신(Talisomycin); 탁산(Taxane); 탁소이드(Taxoid); 테코갈란 소듐(Tecogalan Sodium); 테가푸르(Tegafur); 텔록산트론 하이드로클로라이드(Teloxantrone Hydrochloride); 테모포르핀(Temoporfin); 테니포시드(Teniposide); 테록시론(Teroxirone); 테스톨락톤(Testolactone); 티아미프린(Thiamiprine); 티오구아닌(Thioguanine); 티오테파(Thiotepa); 티아조푸린(Tiazofurin); 티라파자민(Tirapazamine); 토폠테칸 하이드로클로라이드(Topotecan Hydrochloride); 토레미펜 시트레이트(Toremifene Citrate); 트레스톨론 아세테이트(Trestolone Acetate); 트리시리빈 포스페이트(Triciribine Phosphate); 트리메트렉세이트(Trimetrexate); 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트(Trimetrexate Glucuronate); 트리프로텔린(Triptorelin); 투불로졸 하이드로클로라이드(Tubulozole Hydrochloride); 우라실 머스타드(Uracil Mustard); 우레데파(Uredepa); 바프레오티드(Vapreotide); 베르테포르핀(Verteporfin); 빈블라스틴 설페이트(Vinblastine Sulfate); 빈크리스틴 설페이트(Vincristine Sulfate); 빈데신(Vindesine); 빈데신 설페이트(Vindesine Sulfate); 비네피딘 설페이트(Vinepidine Sulfate); 빈글라이시네이트 설페이트(Vinglycinate Sulfate); 빈류로신 설페이트(Vinleurosine Sulfate); 비노렐빈 타르트레이트(Vinorelbine Tartrate); 빈로시딘 설페이트(Vinrosidine Sulfate); 빈졸리딘 설페이트(Vinzolidine Sulfate); 보로졸(Vorozole); 제니플라틴(Zeniplatin); 지노스타틴(Zinostatin); 조루비신 하이드로클로라이드(Zorubicin Hydrochloride)가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0053]

항-신생물 화합물의 추가의 예에는 20-에피-1,25 다이하이드록시 비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론(abiraterone); 아클라루비신; 아실풀벤(acylfulvene); 아데사이페놀(adecyphenol); 아도젤레신; 알테스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴(ambamustine); 아미독스(amidox); 아미포스틴(amifostine); 아미노레블린산(aminolevulinic acid); 암루비신(amrubicin); 아트르사크린(atrsacrine); 아나그렐리드(anagrelide); 아나스트로졸; 안드로그라폴리드(andrographolide); 혈관형성 저해제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스(antarelix); 안트라사이클린(anthracycline); 항-등쪽 형태형성 단백질-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1); 안티안드로젠(antiandrogen), 전립선 암종; 안티에스트로젠(antiestrogen); 안티네오플라스토(antineoplaston); 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아피디콜린 글라이시네이트(aphidicolin glycinate); 아포토시스 유전자 조절제; 아포토시스 조절제; 아푸린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나아제; 아로마타아제 저해제(aromatase inhibitor); 아술라크린(asulacrine); 아타메스탄(atamestane); 아트리무스틴(atrimustine); 악시나스타틴(axinastatin) 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론(azasetron); 아자톡신(azatoxin); 아자타이로신(azatyrosine); 바카틴(baccatin) III 유도체; 발라놀(balanol); 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린(benzochlorin); 벤조일스타우로스포르린(benzoylstauosporine); 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴(beta-alethine); 베타클라마이신(betaclamycin) B; 베툴린산(betulinic acid); bFGF 저해제; 비칼루타미드(bicalutamide); 비산트렌; 비스아지리디닐스페르민(bisaziridinylspermine); 비스나피드; 비스트라텐 A(bistratene A); 비젤레신; 브레플레이트(breflate); 브로피리민; 부도티탄(budotitane); 부티오닌 술폭시민(buthionine sulfoximine); 칼시포트리올(calcipotriol); 칼포스틴 C(calphostin C); 캄토테신 유도체(camptothecin derivative); 카나리폭스(canarypox) IL-2; 카페시타빈(capecitabine); 카복사미드-아미드-트라이아졸; 카복시아미도트라이아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유도성 저해제; 카르젤레신; 카제인 키아나제 저해제(ICOS); 카스타노스페르민(castanospermine); 세크로핀 B(cecropin B); 세트로렐릭스(cetorelix); 클로린(chlorin); 클로로퀴녹살린 설페아미드(chloroquinoxaline sulfonamide); 시카프로스트(cicaprost); 시스-포르피린(cis-porphyrin); 클라드리빈; 클로미펜 유사체(clomifene analogue); 클로트리마졸(clotrimazole); 콜리스마이신(collismycin) A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴(combretastatin) A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나제닌(conagenin); 크람베시딘(crambescidin) 816; 크리스나톨; 크립토피신(cryptophycin) 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신(curacin) A; 사이클로펜탄트라퀴논(cyclopentanthraquinone); 사이클로플라탐(cycloplatom); 사이페마이신(cypemycin); 사이타라빈 옥스포세이트(cytarabine ocfosfate); 세포용해 인자(cytolytic factor); 사이토스타틴(cytostatin); 다클릭시맵(dacliximab); 데시타빈; 데하이드로디덴민(dehydrodidemnin) B; 데슬로렐린(deslorelin); 텍시포스파미드(dexifosfamide); 텍스라족산(dexrazoxane); 텍스베라파밀(dexverapamil); 디아지쿤; 디덴민(didemnin) B; 디독스(didox); 다이에틸노르스페르민(diethylnorspermine); 다이하이드로-5-아자사이티딘; 다이하이드로탁솔, 9-; 다이옥사마이신(dioxamycin); 다이페닐 스피로무스틴(diphenyl spiromustine); 도코사놀(docosanol); 돌라세트론(dolasetron); 독시플루리딘(doxifluridine); 드롤록시펜; 드로나비놀(dronabinol); 두오카나이신(duocannycin) SA; 에브셀렌(ebselen); 에코무스틴(ecomustine); 에델포신

(edelfosine); 에드레콜로맵(edrecolomab); 에플로르니틴(eflornithine); 엘레멘(elemene); 에미테푸르(emitofur); 에피루비신(epirubicin); 에프리스테리드(epristeride); 에스트라무스틴 유사체; 에스트로젠 효능제; 에스트로젠 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄(exemestane); 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스티움(filgrastim); 프마스테리드(fmasteride); 플라보피리돌(flavopiridol); 플레젤라스틴(flezelastine); 플루아스테론(flusterone); 플루다라빈(fludarabine); 플루오다우노루니신 하이드로클로라이드(fluorodaunorubicin hydrochloride); 포르페니멕스(forfenimex); 포르메스탄(formestane); 포스트리에신; 포테무스틴(fotemustine); 가돌리늄 텍사피린(gadolinium texaphyrin); 갈륨 니트레이트(gallium nitrate); 갈로시타빈(galocitabine); 가니렐릭스(ganirelix); 젤라티나아제(gelatinase) 저해제; 쟈프시타빈; 글루타티온 저해제; 헵수팜(hepsulfam); 헤레굴린(heregulin); 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 호르몬 요법; 하이페리신(hypericin); 이반드론산(ibandronic acid); 이다루비신; 이독시펜(idoxifene); 이드라만톤(idramantone); 일모포신; 일로마스타트(ilomastat); 이미다조아크리돈(imidazoacridone); 이미퀴모드(imiquimod); 면역자극 펩타이드; 인슐린형 성장 인자-1 수용체 저해제; 인터페론 효능제; 인터페론; 인터유킨; 아이오벤구안(iobenguane); 요오도독소루비신(iodoxorubicin); 이포메아놀(ipomeanol), 4-; 이리노테칸; 이로플라트(iroplact); 이르소글라딘(irsogladine); 이소벤가졸(isobengazole); 이소호모할리콘드린(isohomohalicondrin) B; 이타세트론(itasetron); 자스플라키놀리드(jasplakinolide); 카할랄리드(kahalalide) F; 라멜라린(lamellarin)-N 트리아아세테이트; 란레오티드(lanreotide); 레이나마이신(leinamycin); 레노그라스티움(lenograstim); 렌티난 설페이트(lentinan sulfate); 렙톨스타틴(leptolstatin); 레트로졸(letrozole); 백혈병 저해 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드+에스트로젠+프로게스테론; 류프로렐린(leuprorelin); 레바미솔(levamisole); LHRH 유사체; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩타이드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드(lissoclinamide) 7; 로바플라틴(lobaplatin); 롬브리신(lombricine); 로메트렉솔; 로니다민(lonidamine); 로속산트론; 로바스타틴(lovastatin); 록소리빈(loxoribine); 루르토테칸(lurtotecan); 루테튬 텍사피린(lutetium texaphyrin); 리소필린(lysofylline); 용해 펩타이드; 마이탄신(maitansine); 만노스타틴(mannostatatin) A; 마리마스타트(marimastat); 마소프로콜(masoprocol); 마스핀(maspin); 매트릴리신(matrilysin) 저해제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제; 메노가릴; 메르바론(merbarone); 메테렐린(meterelin); 메티오니아아제(methioninase); 메토클로프라미드(metoclopramide); MIF 저해제; 미페프리스톤(mifepristone); 밀테포신(miltefosine); 미리모스틴(mirimostim); 미스매치 이중 가닥 RNA; 미토구아존(mitoguazone); 미토락톨(mitolactol); 미토마이신 유사체; 미토나피드(mitonafide); 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐(mofarotene); 몰그라모스틴(molgramostim); 모노클로날 항체, 인간 융모성 고나도트로핀(human chorionic gonadotrophin); 모노포스포릴 지질 A+마이오박테리움 세포벽 sk; 모피다몰(mopidamol); 다중 약물 내성 유전자 저해제; 다중 종양 억제자 1-기반 요법; 머스타드 항암제; 미카페록시드(mycaperoxide) B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론(myriaporone); N-아세틸디날린; N-치환 벤즈아미드; 나파렐린(nafarelin); 나그레스티프(nagrestip); 날록손(naloxone)+펜타조신(pentazocine); 나파빈(napavin); 나프테르핀(naphterpin); 나르토그라스티움(nartograstim); 네다플라틴(nedaplatin); 네모루비신(nemorubicin); 네리드론산(neridronic acid); 중성 엔도펩티다아제(neutral endopeptidase); 니룰타미드(nilutamide); 니사마이신(nisamycin); 산화질소 조절제; 니트록시드 산화방지제; 니트룰린(nitruillyn); O6-벤질구아닌; 옥트레오티드(octreotide); 오키세논(okicenone); 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤(onapristone); 온단세트론(ondansetron); 오라신(oracin); 경구용 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론(osaterone); 옥살리플라틴(oxaliplatin); 옥사우노마이신(oxaunomycin); 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도제; 팔라우아민(palauamine); 팔미토일리족신(palmitoylrhizoxin); 파미드론산(pamidronic acid); 파낙시트리올(panaxytriol); 파노미펜(panomifene); 파라박틴(parabactin); 파젤리프틴(pazelliptine); 페가스파르가아제(pegaspargase); 펠데신(peldesine); 펜토산 폴리설페이트 소듐(pentosan polysulfate sodium); 펜토스타틴(pentostatatin); 펜트로졸(pentrozole); 페르플루브론(perflubron); 페르포스파미드; 페릴릴 알코올(perillyl alcohol); 페나지노마이신(phenazinomycin); 페닐아세테이트; 포스파타아제 저해제; 피시바닐(picibanil); 필로카르핀 하이드로클로라이드(pilocarpine hydrochloride); 피라루비신(pirarubicin); 피리트렉심(piritrexim); 플라세틴(placetin) A; 플라세틴 B; 플라스미노젠 활성화제 저해제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피메르 소듐(porfimer sodium); 포르피로마이신; 프레드니손(prednisone); 프로게스테론 제제; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 저해제; 단백질 A-기반 면역 조절제; 단백질 키나아제 C 저해제; 단백질 키나아제 C 저해제, 미세조류(microalgal); 단백질 타이로신 포스파타아제 저해제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라아제 저해제; 푸르푸린(purpurin); 피라졸로아크리딘(pyrazoloacridine); 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 컨쥬게이트; raf 길항제; 랄티트렉스드(raltitrexed); 라모세트론(ramosetron); ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라아제 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 탈메틸화된 레텔리프

틴(reteliptine demethylated); 레늄 Re 186 에티드로네이트(rhenium Re 186 etidronate); 리족신(rhizoxin); 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티미드; 로히투킨(rohitukine); 로무르타이드(romurtide); 로퀴니멕스(roquinimex); 루비기논(rubiginone) B1; 루복실(ruboxyl); 사인핀; 사인토피(saintopin); SarCNU; 사르코피톨(sarcophytol) A; 사르그라모스틴(sargramostim); Sdi 1 모방체; 세무스틴; 세네센스(senescence) 유도성 저해제 1; 슌솔리고뉴클레오타이드; 신호 전달 저해제; 신호 전달 조절제; 단일 사슬 항원 결합 단백질; 시조피란(sizofiran); 소부족산(sobuzoxane); 소듐 보로카프테이트(sodium borocaptate); 소듐 페닐아세테이트; 솔베롤(solverol); 소마토메딘(somatomedin) 결합 단백질; 소네르민(sonermin); 스파르포스산(sparfosic acid); 스피카마이신(splicamycin) D; 스피로무스틴(spiromustine); 스플레노펜틴(splenopentin); 스포기스타틴(spongistatin) 1; 스쿠알라민(squalamine); 줄기 세포 저해제; 줄기 세포 분열 저해제; 스티피아미드(stipiamide); 스토멜리신 저해제(stromelysin inhibitor); 술포모신(sulfmosine); 슈퍼액티브 혈관작용성 소장 펩타이드 길항제(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist); 수라디스타(suradista); 수라민(suramin); 스와인소닌(swainsonine); 합성 글라이코사미노글리칸; 탈리무스틴(tallimustine); 타목시펜(tamoxifen); 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴(tauromustine); 타자로텐(tazarotene); 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔루라피릴륨(tellurapyrylium); 텔로머라아제 저해제(telomerase inhibitor); 테모포르핀; 테모졸로미드(temozolomide); 테니포시드(teniposide); 테트라클로로데카옥시드(tetrachlorodecaoxide); 테트라조민(tetrazomine); 탈리블라스틴(thaliblastine); 탈리도미드(thalidomide); 티오코랄린(thiocoraline); 트롬보포이에틴(thrombopoietin); 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신(thymalfasin); 티모포이에틴(thymopoietin) 수용체 효능제; 티모트리난(thymotrivan); 흉선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오프루린; 티라과자민; 티타노오센 다이클로라이드(titanocene dichloride); 토포데칸; 탑센틴(topsentin); 토레미펜; 전능성 줄기 세포 인자; 번역 저해제; 트레티노인(tretinoin); 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트리프트렐린; 트로피세트론(tropisetron); 투로스테리드(turosteride); 타이로신 키나아제 저해제; 티르포스틴(tryphostin); UBC 저해제; 우베니멕스(ubenimex); 비노생식동-유도성 성장 저해 인자; 유로키나아제(urokinase) 수용체 길항제; 바프레타이드(vapreotide); 바리올린(variolin) B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 요법; 벨라레솔(velaresol); 베라민(veramine); 베르딘스(verdins); 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈잘틴(vinxaltine); 비탁신(vitaxin); 보로졸(vorozole); 자노테론(zanoterone); 제니플라틴(zeniplatin); 질라스코르브(zilascorb); 및 지노스타틴 스티말라머(zinostatin stimalamer)가 포함된다.

[0054] 본 명세서에서 기재된 바이러스 제형에 사용하기에 적절한 화학치료제의 추가의 예에는 트라이사이클릭 항우울 약물(예를 들어, 이미프라민(imipramine), 데시프라민(desipramine), 아미트립틸린(ami-tryptiline), 클로미프라인(clomipramine), 트리미프라민(trimipramine), 독세핀(doxepin), 노르트립틸린(nortriptyline), 프로트립틸린(protriptyline), 아목사핀(amoxapine) 및 마프로틸린(maprotiline)); 비-트라이사이클릭 항우울 약물(예를 들어, 세르트랄린(sertraline), 트라조돈(trazodone) 및 시탈로프람(citalopram)); VEGF를 인식하거나 차단하는 작용제(예를 들어, 아바스틴(Avastin)); Ca<sup>2+</sup> 길항제(예를 들어, 베라파밀(verapamil), 니페디핀(nifedipine), 니트렌디핀(nitrendipine) 및 카로베린(caroverine)); 칼모듈린(Calmodulin) 저해제(예를 들어, 프레닐아민(prenylamine), 트라이플루오로페라진(trifluoroperazine) 및 클로미프라민(clomipramine)); 암포테리신(Amphotericin) B; 트리파라놀(Triparanol) 유사체(예를 들어, 타목시펜(tamoxifen)); 항부정맥 약물(예를 들어, 퀴니딘(quinidine)); 항고혈압 약물(예를 들어, 레세르핀(reserpine)); 수용체에 대한 항체, 예를 들어, 헤르셉틴(herceptin); 티올 고갈제(예를 들어, 부티오닌(buthionine) 및 설펝시민(sulfoximine)); 및 다중 약물 내성 저감제, 예를 들어, 크레마포르(Cremaphor) EL을 비롯한 항암 보충 강화제가 포함된다. 또한, 본 명세서에 기재된 바이러스 제형은 사이토카인, 예를 들어, 과립구 콜로니 자극 인자와 함께 투여될 수 있다.

[0055] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "증식 장애"는 세포가 정상의 조직 성장보다 더욱 빠르게 증식하는 임의의 세포 장애를 말한다. 증식 장애에는 종양으로도 지칭되는 신생물이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 신생물에는 횡장암, 유방암, 뇌암(예를 들어, 교모세포종), 폐암, 전립선암, 결장직장암, 갑상선암, 신장암, 부신암, 간암, 신경섬유종증 1 및 백혈병이 포함될 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 신생물은 고형 신생물(예를 들어, 육종 또는 암종) 또는 조혈계에 영향을 미치는 암의 성장일 수 있다(예를 들어, 림프종 또는 백혈병). 다른 증식 장애에는 신경섬유종증이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0056] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료", "치료하다", "치료하는" 또는 "개선"이란, 질환 또는 병상, 또는 질환 또는 병상의 징후의 영향을 감소시키는 방법을 말한다. 따라서, 개시된 방법에서, 치료는 정착된 질환 또는 병상의 중증도, 또는 질환 또는 병상의 징후의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 감소 또는 개선을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 암의 치료 방법은 대조군에 비하여, 대상체에서의 질환의 하나 이상의 징후

의 10% 감소가 존재한다면, 치료인 것으로 고려된다. 따라서, 감소는 천연 또는 대조군 수준에 비하여, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100%, 또는 10 내지 100의 임의의 백분율의 감소일 수 있다. 치료가 본질적으로 질환, 병상, 또는 질환 또는 병상의 징후의 치유 또는 완전한 제거를 의미하지 않는 것이 이해된다.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체"는 척추동물, 더욱 구체적으로 포유류(예를 들어, 인간, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 비-인간 영장류, 소, 고양이, 기니아 돼지 또는 설치류), 어류, 조류 또는 파충류 또는 양서류일 수 있다. 상기 용어는 특정 연령 또는 성별을 나타내는 것이 아니다. 따라서, 수컷이든 암컷이든 성체 및 신생 대상체를 포괄하고자 한다. 본 명세서에서 사용되는 환자 또는 대상체는 상호교환가능하게 사용될 수 있으며, 질환 또는 장애가 있는 대상체를 지칭할 수 있다. 용어 "환자" 또는 "대상체"는 인간 및 수의적 대상체를 포함한다.

[0058] 본원에서, 다양한 공개문헌이 참조된다. 이들 공개문헌의 개시내용은 이들 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0059] 수많은 태양이 기재된다. 그럼에도 불구하고, 다양한 변형이 이루어질 수 있는 것이 이해될 것이다. 더욱이, 하나의 특징 또는 단계가 기재되는 경우, 조합이 명시적으로 기재되지 않더라도, 이는 본 명세서의 임의의 다른 특징 또는 단계와 조합될 수 있다. 따라서, 다른 태양은 특허청구범위의 범주 내에 있다.

[0060] **실시예**

[0061] *실시예 1: 비-바이러스 조성물 제조*

[0062] 조성물 1 및 2는 표 1에 나타난 성분을 혼합함으로써 제조하였다.

**표 1**

	조성물 1		조성물 2	
	성분	양	성분	양
당(들)	만니톨 소르비톨	30 mg/ml 20 mg/ml	수크로스	40 mg/ml
아미노산	히스티딘	20 mg/ml	해당 없음	해당 없음
2 가 양이온	MgCl <sub>2</sub> (2mM)	2 mM	MgCl <sub>2</sub>	2 mM
계면활성제	폴리솔베이트 80	0.01%	폴리솔베이트 80	0.05%
담체	인산염 완충 염수(PBS)		인산염 완충 염수(PBS)	

[0063]

[0064] 사용되는 PBS에는 0.20mg/ml의 염화칼륨, 8.00mg/ml의 염화나트륨, 0.24mg/ml의 제1 인산칼륨 및 2.71mg/ml의 제2 인산칼륨 7수화물이 함유되어 있다.

[0065] *실시예 2: 액체 바이러스 제형 제조*

[0066] 대조군 레오바이러스 제형(대조군 제형)을 인산염 완충 식염수(PBS) 중에 레오바이러스를 제공하고, 혼합물을 추가적인 PBS로 희석시켜 3×10<sup>10</sup> TCID<sub>50</sub>/ml의 표적 총 바이러스 입자 역가를 얻음으로써 제조하였다. 제형 1을 PBS 중에 레오바이러스를 제공하고, 혼합물을 조성물 1로 희석시켜 3×10<sup>10</sup> TCID<sub>50</sub>/ml의 표적 총 바이러스 입자 역가를 획득함으로써 제조하였다. 제형 2를 PBS 중에서 레오바이러스를 제공하고, 혼합물을 조성물 2로 희석시켜 3×10<sup>10</sup> TCID<sub>50</sub>/ml의 표적 총 바이러스 입자 역가를 획득함으로써 제조하였다. 각 제형에 대한 희석률은 분석 HPLC에 의해 결정하였다.

[0067] *실시예 3: 액체 바이러스 제형 저장*

[0068] 실시예 2에서 제조된 바와 같은 대조군 제형, 제형 1 및 제형 2에 대한 감염 입자 역가(TCID<sub>50</sub>/ml)를 주위 온도에서 결정하였다. 제형을 37℃, 주위 온도, 2℃ 내지 8℃ 범위의 온도, -20℃ 및 -80℃를 포함하는 상이한 온도에서 0, 3, 6.5, 12 및 18.5개월 동안 저장하였다. 저장 기간 후에, 상이한 온도에서 각 제형에 대한 TCID<sub>50</sub> 데이터를 3별로 측정하였다. 대조군 제형, 제형 1 및 제형 2에 대한 평균 데이터는 도 1에 나타내었다. 대조군 제형, 제형 1 및 제형 2에 대한 감염 입자 역가의 회복은 도 2에 나타내었다. 바이러스 역가를 정규화시켜, 대조

균 역가에서의 분석간 변이를 고려하였다. HPLC로 측정된 정규화된 총 바이러스 역가를 대조군 제형에 대해서는 도 3에, 제형 1에 대해서는 도 4에, 그리고 제형 2에 대해서는 도 5에 나타내었다.

[0069] 2 내지 8℃에서 저장한 제형 1 및 2는 6.5, 12 및 18.5개월 후 대조군 제형과 비교하여 감염에서 상당히 더 적은 손실을 나타내었다. -20℃에서, -20℃에 저장한 제형 1 및 2는 또한 6.5, 12 및 18.5개월 후 대조군 제형과 비교하여 감염에서 상당히 더 적은 손실을 나타내었다. -80℃에서, 대조군 제형은 18.5 후 감염 역가에서 상당한 손실을 나타낸 반면, 제형 1 및 2는 18.5개월 후 본질적으로 손실 없이 안정하게 남아있었다.

[0070] 실시예 4: 비-응집 바이러스 제형

[0071] 상기 기재된 바와 같은 대조군 제형 및 조성물 1의 시료를 USP <788> 광 방해 입자 계수 시험을 사용하여 미립자 물질에 대하여 시험하였다. 표 2에 나타낸 결과는 조성물 1로 제조된 바이러스 제형이 대조군 제형을 사용한 바이러스 제형보다 훨씬 더 적은 입자를 가졌음을 보여준다.

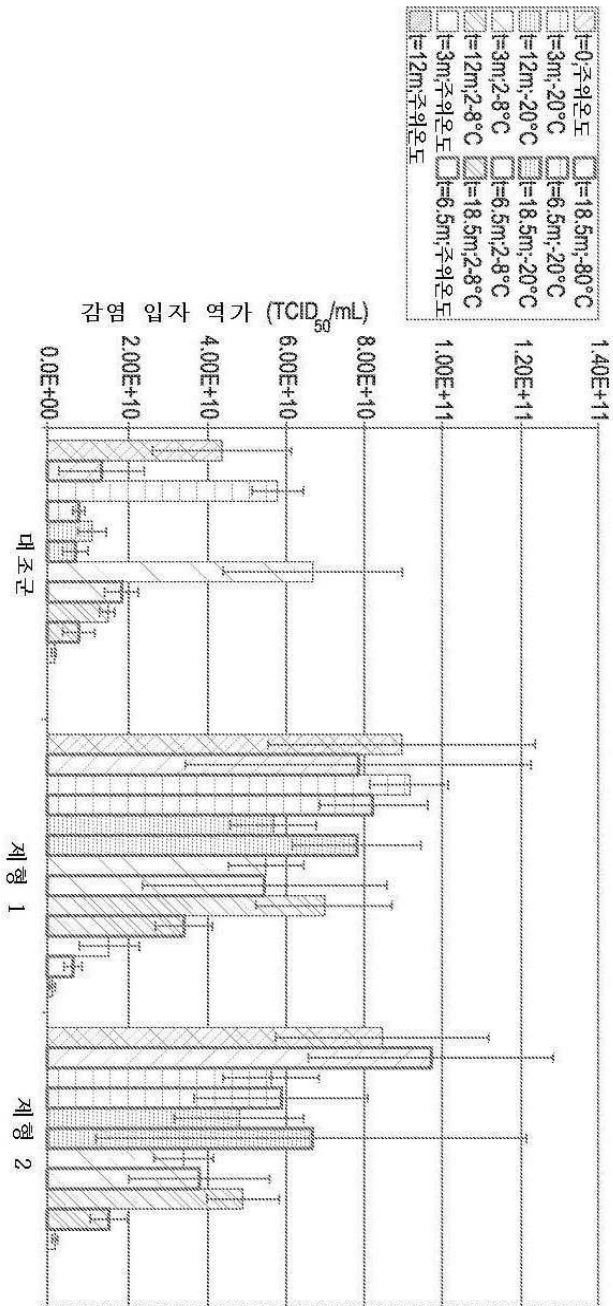
표 2

#	최종 충전 롯트 번호	벌크 롯트 번호	제형	평균 입자 직경 (nm)	용기당 10 µm 이상의 미립자 물질 개수	용기당 25 µm 이상의 미립자 물질 개수
1	122-08002	160-08001	대조군	122.3	2349	32
2	122-08003	160-08001	대조군	114.3	2490	53
3	160-10006	160-10004	화합물 1	121.8	50	4
4	160-10011	160-10008	화합물 1	124.9	20	1

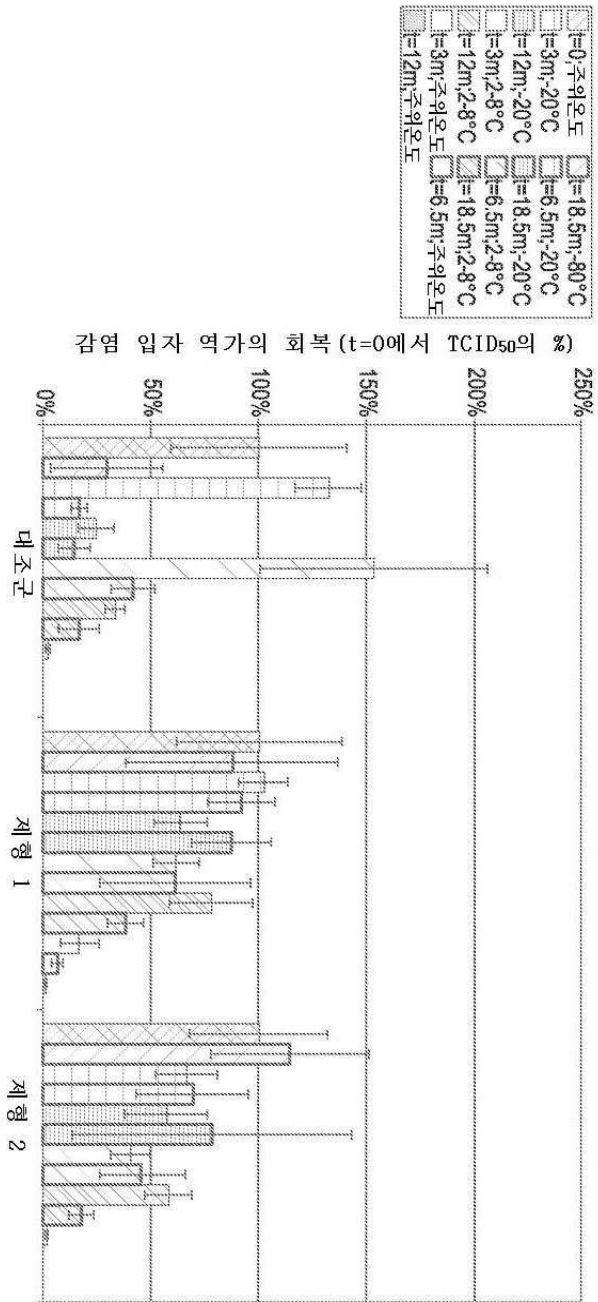
[0072]

도면

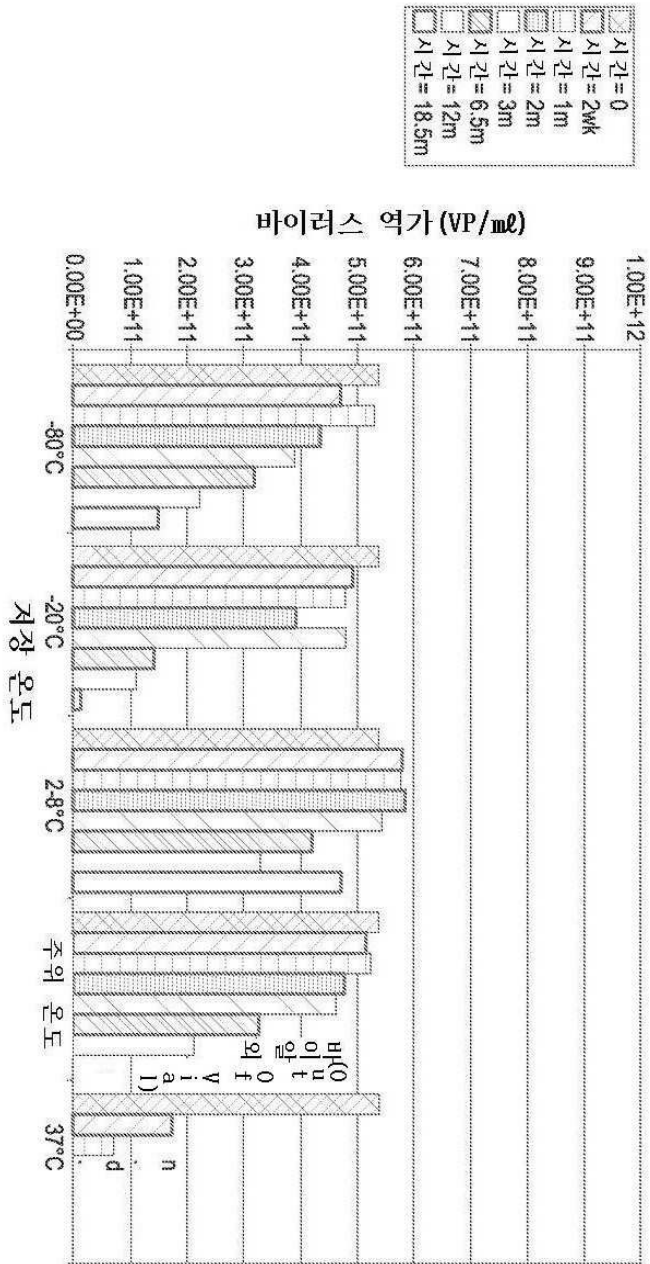
도면1



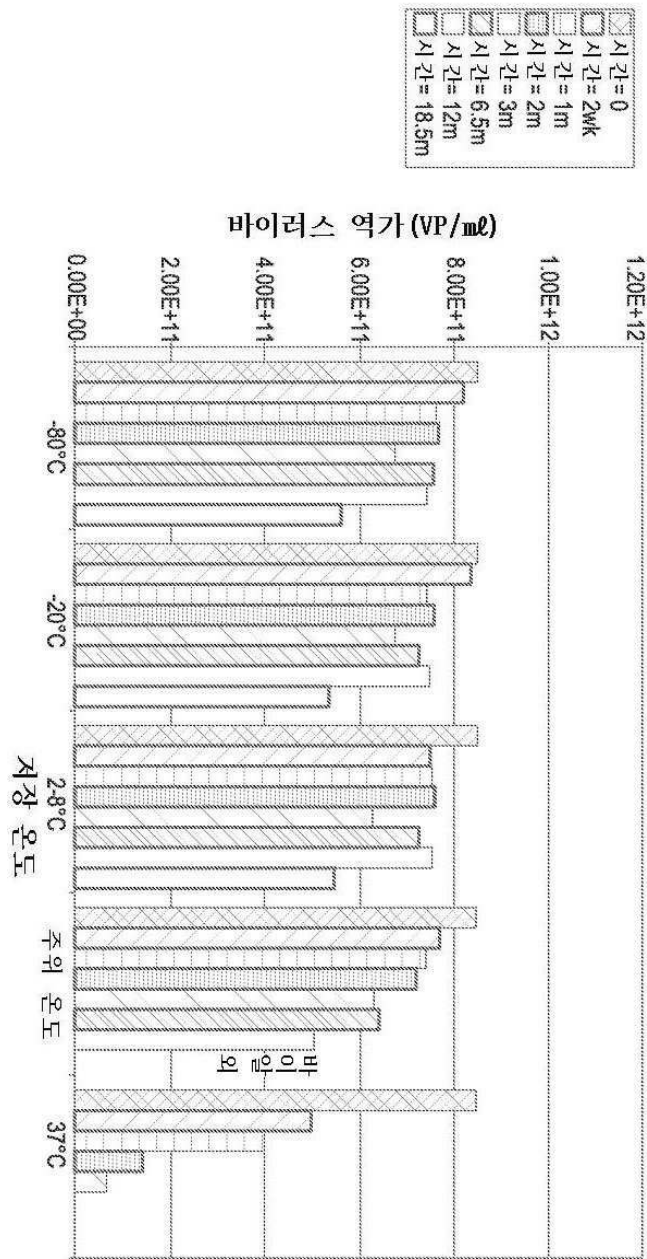
도면2



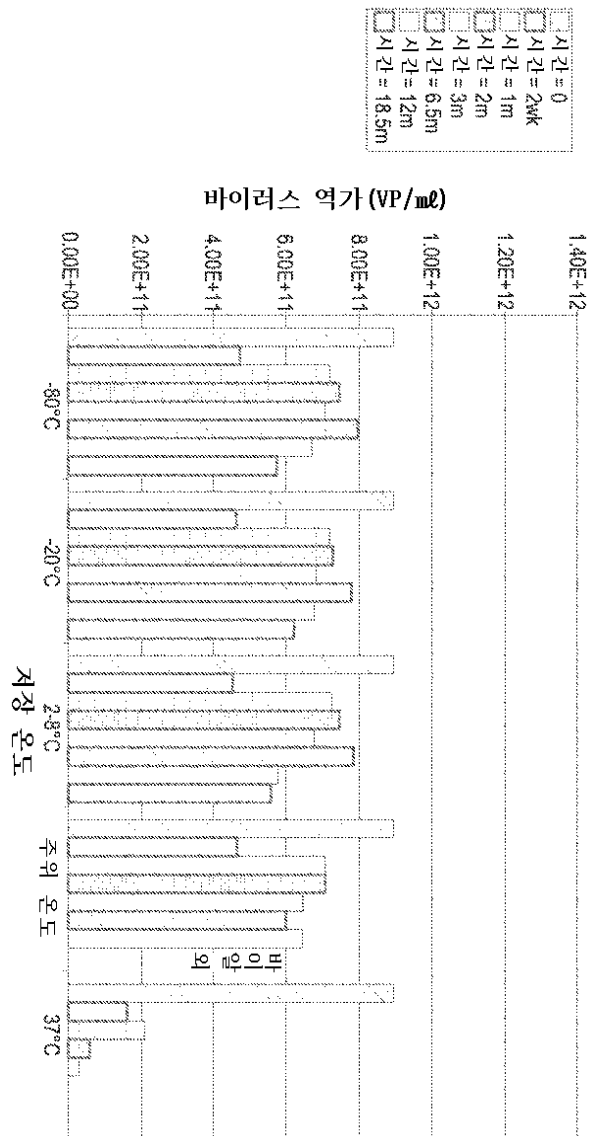
도면3



도면4



도면5



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 제34항

【변경전】

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 비이온성 계면활성제를 상기 비-바이러스 조성물에 첨가하는 단계를 추가로 포함하는, 바이러스 제형의 제조 방법.

【변경후】

제30항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 비이온성 계면활성제를 상기 비-바이러스 조성물에 첨가하는 단계를 추가로 포함하는, 바이러스 제형의 제조 방법.