



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년07월03일

(11) 등록번호 10-1752944

(24) 등록일자 2017년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/337 (2006.01) A61K 47/26 (2017.01)

A61K 47/44 (2017.01) A61K 9/107 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7030345

(22) 출원일자(국제) 2011년04월29일

심사청구일자 2016년02월24일

(85) 번역문제출일자 2012년11월20일

(65) 공개번호 10-2013-0092992

(43) 공개일자 2013년08월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/034586

(87) 국제공개번호 WO 2011/139899

국제공개일자 2011년11월10일

(30) 우선권주장

61/330,705 2010년05월03일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

WO2009107983 A2

CN101244053 A

US7030155 B2

US20030099674 A1

(73) 특허권자

테이코쿠 팔마 유에스에이, 인코포레이티드

미국, 캘리포니아 95131-1711, 샌호세, 링우드 애비뉴1718

(72) 발명자

나베타, 키이치로

일본 158-0093 도쿄도 세타가야구 카미노게

2-23-30-201

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 비수성의 탁산 프로에멀젼 제제, 및 그의 제조 및 사용 방법

**(57) 요약**

비수성의 탁산 프로에멀젼 제제가 제공된다. 본 발명의 실시양태의 프로에멀젼 제제는, 탁산, 오일 성분, 계면활성제 성분, 및 임의로 비수성 용매 성분을 포함한다. 상기 프로에멀젼 제제의 제조 방법 및 사용 방법 뿐만 아니라, 상기 프로에멀젼 제제를 포함하는 키트가 또한 제공된다.

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

무수 도세탁셀(docetaxel) 또는 그의 수화물로부터 선택되고, 0.1 내지 5% w/w 범위의 양으로 존재하는 도세탁셀;

식물성 오일, 중쇄 트리글리세리드, 토코페롤, 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 0.5 내지 5% w/w 범위의 양으로 존재하는 오일 성분;

평균 분자량 1,000 달톤 이하의 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜이고, 15 내지 65% w/w 범위의 양으로 존재하는 비수성 용매 성분;

0.3 내지 3% w/w 범위의 양으로 존재하는 유기 산 성분; 및

폴리소르베이트 80인 계면활성제 성분

을 포함하고,

정맥내 주사가능 조성물의 제조에 적합하며,

에탄올 또는 이소프로필 알코올을 포함하지 않는,

비수성의 도세탁셀 액체 프로에멀젼(pro-emulsion) 제제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 도세탁셀 및 오일 성분의 양이 50% w/w 이하만큼 차이나는 것인 프로에멀젼 제제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 계면활성제 성분이 10 내지 84.1% w/w 범위의 양으로 존재하는 것인 프로에멀젼 제제.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 도세탁셀이 도세탁셀 3수화물인 것인 프로에멀젼 제제.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오일 성분이 대두 오일, 올리브 오일, 참깨 오일, 옥수수 오일, 중쇄 트리글리세리드, 토코페롤, 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 프로에멀젼 제제.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 도세탁셀 및 오일 성분의 양이 10% w/w 이하만큼 차이나는 것인 프로에멀젼 제제.

#### 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오일 성분이 대두 오일 및 중쇄 트리글리세리드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 프로에멀젼 제제.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 유기 산 성분이 시트르산인 것인 프로에멀젼 제제.

#### 청구항 9

제7항에 있어서, 상기 오일 성분이 대두 오일인 것인 프로에멀젼 제제.

#### 청구항 10

제7항에 있어서, 상기 비수성 용매 성분이 PEG300인 것인 프로에멀젼 제제.

#### 청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 도세탁셀 프로에멀젼 제제를 수성 매질과 조합시켜 제조한 도세탁셀 에  
멀젼을 포함하는, 대상체에게 도세탁셀을 투여하기 위한 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 프로에멀젼 제제를 수성 매질과 조합시켜 제조된 도세탁셀 에멀젼 조성  
물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 에멀젼 조성물의 입자 크기가 3 내지 70 nm 범위인 도세탁셀 에멀젼 조성물.

#### 청구항 14

제12항에 있어서, 상기 에멀젼 조성물의 입자 크기가 5 내지 50 nm 범위인 도세탁셀 에멀젼 조성물.

#### 청구항 15

(a) 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 도세탁셀 프로에멀젼 제제, 및

(b) 수성 매질

을 포함하는 키트.

#### 청구항 16

도세탁셀, 오일 성분, 계면활성제 성분 및 비수성 용매를, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 도세탁셀 프  
로에멀젼을 제조하기에 충분한 방식으로 조합시키는 것을 포함하는, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 도  
세탁셀 프로에멀젼 제제의 제조 방법.

#### 청구항 17

제1항에 있어서,

상기 도세탁셀이 도세탁셀 3수화물이고,

상기 오일 성분이 대두 오일이며,

상기 비수성 용매 성분이 PEG300이고,

상기 유기 산 성분이 시트르산이며,

상기 계면활성제 성분이 10 내지 84.1% w/w 범위의 양으로 존재하는 것인,

비수성의 도세탁셀 액체 프로에멀젼 제제.

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

### 발명의 설명

기술분야

- [0001] 관련된 출렁에 대한 상호참조

- [0002] 35 U.S.C. § 119(e) 조항에 따라, 본 출원은 2010년 5월 3일 출원된 미국 가 특허출원 일련 번호 61/330,705 를 우선권 주장하며, 상기 출원의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

배경기술

- [0003] 서론

- [0004] 탁산은 파클리탁셀을 포함하는 천연 디테르펜 화합물의 일 부류를 구성한다. 원래 주목나무(*탁수스 브레비폴리아*(*Taxus brevifolia*))의 껍질로부터 분리시킨 파클리탁셀 및 그의 반-합성 유사체인 도세탁셀이 탁산 화합물의 두 예이다. 탁산은 미세소관 방해를 통해 유사분열을 중단시킴으로써 세포 성장을 차단하는 활성제이다.

- [0005] 탁산은 다양한 암을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있고, 특정 염증 질환을 치료하는데 치료 효과를 갖는 것으로 보고되었다. 예를 들어, 파클리탁셀은 난소 및 유방암에 대해서 뿐만 아니라, 악성 흑색종, 결장암, 백혈병 및 폐암에 대해서도 활성을 갖는 것으로 확인되었다(예를 들어, 문헌 [Borman, Chemical & Engineering News, Sep. 2, 1991, pp. 11-18]; [The Pharmacological Basis of Therapeutics(Goodman Gilman et al., eds.), Pergamon Press, New York(1990), p. 1239]; [Suffness, Antitumor Alkaloids, in: "The Alkaloids, Vol. XXV, "Academic Press, Inc. (1985), Chapter 1, pp. 6-18]; [Rizzo et al., J. Pharm. & Biomed. Anal. 8(2): 159-164(1990)]; 및 [Biotechnology 9:933-938(October, 1991)] 참조).

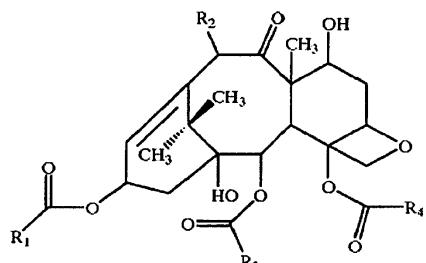
- [0006] 수성 및 지질 담체 둘 모두에 불량하게 용해될 수 있는 탁산 분자의 성질 때문에, 탁산을 동물에게 투여할 수 있도록 치료적으로 유용한 담체 중에서 탁산을 제제화시키는 것이 어려워진다.

발명의 내용

- [0007] 개요

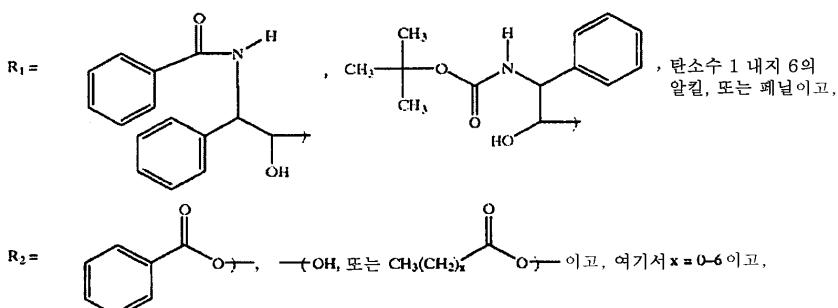
- [0008] 비수성의 탁산 프로에멀젼(pro-emulsion) 제제가 제공된다. 상기 프로에멀젼 제제는 탁산, 오일 성분, 계면활성제 성분 및 임의로 비수성 용매 성분을 포함한다. 상기 프로에멀젼 제제의 제조 방법 및 사용 방법 뿐만 아니라, 상기 프로에멀젼 제제를 포함하는 키트가 또한 제공된다.

- [0009] 본 발명의 측면에는 탁산; 오일 성분; 및 계면활성제 성분을 포함하는 비수성의 탁산 액체 프로에멀젼 제제가 포함된다. 몇몇의 예에서, 상기 탁산은 하기 화학식으로 표시된다.



- [0010]

- [0011] 상기 식에서



- [0012]

[0013]  $R_3$  = 탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 폐닐이고;

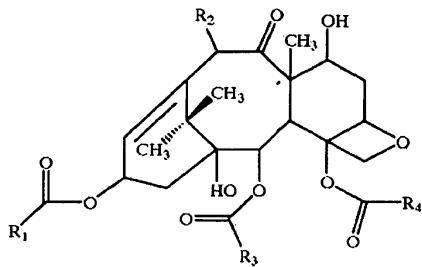
[0014]  $R_4$  = 탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 폐닐이다. 관심 탁산에는, 무수 파클리탁셀 또는 그의 수화물 및 무수 도세탁셀 또는 그의 수화물이 포함되나 이들로 제한되지 않으며, 몇몇의 예에서 상기 탁산은 도세탁셀 3수화물이다. 몇몇의 예에서, 상기 오일 성분은 0.1 내지 10% w/w, 예컨대 0.3 내지 5% w/w 범위의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 상기 오일은 합성 오일, 식물성 오일, 토코페롤 및 그의 조합물로 이루어지는 군, 예를 들어 대두 오일, 올리브 오일, 참깨 오일, 옥수수 오일, 중쇄 트리글리세리드, 토코페롤 또는 그의 유도체, 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇의 예에서, 탁산 및 오일 성분의 양은 50% w/w 이하만큼 차이나며, 예컨대 탁산 및 오일 성분의 양은 10% w/w 이하만큼 차이난다. 몇몇의 예에서, 상기 계면활성제 성분은 10 내지 98% w/w의 범위 내의 양으로 존재한다. 상기 계면활성제 성분은 비-이온성 계면활성제를 포함할 수 있고, 몇몇의 예에서 상기 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다. 몇몇의 예에서, 상기 제제는 비수성 용매 성분을 추가로 포함한다. 몇몇의 예에서, 비수성 용매 성분은 0.1 내지 75% w/w 범위의 양, 예컨대 15 내지 65% w/w 범위의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 상기 비수성 용매 성분은 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇의 예에서, 상기 제제는 유기 산 성분, 예를 들어 락트산/락트산나트륨 성분을 추가로 포함하며, 이는 몇몇의 예에서 0.3 내지 3% w/w 범위의 양으로 존재한다.

[0015] 특정의 실시양태에서, 필수적으로 탁산; 대두 오일 또는 MCT(중쇄 트리글리세리드) 오일; 폴리소르베이트 80; 및 평균 분자량 1,000 이하의 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜로 이루어지는 비수성의 탁산 프로에멀젼 제제가 주목되는데, 여기서 상기 대두 오일 또는 MCT 오일은 상기 제제의 10% w/w 이하의 양으로 존재한다. 관심 탁산에는 무수 파클리탁셀 또는 그의 수화물 및 무수 도세탁셀 또는 그의 수화물이 포함되나 이들로 제한되지 않으며, 몇몇의 예에서 탁산은 도세탁셀 3수화물이다. 몇몇의 예에서, 대두 오일 또는 MCT 오일은 0.5 내지 5% w/w 범위의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 폴리소르베이트 80은 30% w/w 이상의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜은 70% w/w 이하의 양으로 존재한다.

[0016] 본 발명의 측면에는, 파클리탁셀, 도세탁셀 및 도세탁셀 3수화물로 이루어진 군으로부터 선택된, 0.4 내지 5% w/w 범위의 양의 탁산; 대두 오일 및 MCT 오일로 이루어진 군으로부터 선택된, 0.4 내지 5% w/w 범위의 양의 오일; 30% w/w 이상의 양의 폴리소르베이트 80; 및 평균 분자량 1,000 달톤 이하의 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택된, 70% w/w 이하의 양의 비수성 용매로 이루어진 비수성 탁산 프로에멀젼 제제가 포함된다.

[0017] 본 발명의 측면에는, 파클리탁셀, 도세탁셀 및 도세탁셀 3수화물로 이루어진 군으로부터 선택된, 0.5 내지 5% w/w 범위의 양의 탁산; 대두 오일 및 MCT 오일로 이루어진 군으로부터 선택된, 0.4 내지 5% w/w 범위의 양의 오일; 30% w/w 이상의 양의 폴리소르베이트 80; 및 평균 분자량 1,000 달톤 이하의 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택된, 70% w/w 이하의 양의 비수성 용매; 및 0.3 내지 3% w/w 범위의 양의 락트산/락트산나트륨 성분으로 이루어진 비수성 탁산 프로에멀젼 제제가 포함된다.

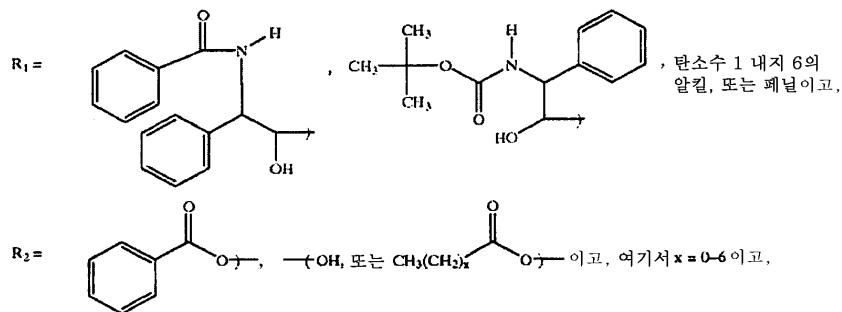
[0018] 본 발명의 측면에는, 예를 들어 상술된 바와 같은 탁산 프로에멀젼 제제를 수성 매질과 조합시켜 탁산 에멀젼을 생성시키고; 상기 탁산 에멀젼을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에게 탁산을 투여하는 방법이 추가로 포함된다. 몇몇의 예에서, 탁산은 하기 화학식으로 표시된다.



[0019]

[0020]

상기 식에서,



[0021]

[0022]

 $R_3 =$  탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 페닐이고;

[0023]

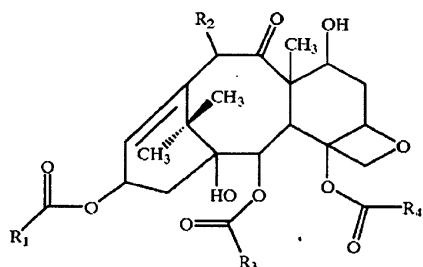
$R_4 =$  탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 페닐이다. 관심 탁산에는 무수 파클리탁셀 또는 그의 수화물 및 무수 도세 탁셀 또는 그의 수화물이 포함되나 이들로 제한되지 않으며, 몇몇의 예에서 탁산은 도세탁셀 3수화물이다. 몇몇의 예에서, 상기 오일 성분은 0.1 내지 10% w/w, 예컨대 0.3 내지 5% w/w 범위의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 상기 오일은 합성 오일, 식물성 오일, 토코페롤 및 그의 조합물로 이루어지는 군, 예를 들어 대두 오일, 올리브 오일, 참깨 오일, 옥수수 오일, 중쇄 트리글리세리드, 토코페롤 또는 그의 유도체, 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇의 예에서, 상기 탁산 및 오일 성분의 양은 50% w/w 이하만큼 차이나며, 예컨대 탁산 및 오일 성분의 양은 10% w/w 이하만큼 차이난다. 몇몇의 예에서, 상기 계면활성제 성분은 10 내지 98% w/w 범위의 양으로 존재한다. 상기 계면활성제 성분은 비-이온성 계면활성제를 포함할 수 있는데, 몇몇의 예에서 상기 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다. 몇몇의 예에서, 상기 제제는 비수성 용매 성분을 추가로 포함한다. 몇몇의 예에서, 상기 비수성 용매 성분은 0.1 내지 75% w/w 범위의 양, 예컨대 15 내지 65% w/w 범위의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 상기 비수성 용매 성분은 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇의 예에서, 상기 제제는 유기 산 성분, 예를 들어 락트산/락트산나트륨 성분을 추가로 포함하며, 이는 몇몇의 예에서 0.3 내지 3% w/w 범위의 양으로 존재한다.

[0024]

몇몇의 예에서, 상기 방법은 탁산 프로에멀젼 제제를 수성 매질과 접촉시키기 전에 상기 프로에멀젼 제제를 1일 또는 그보다 긴 기간 동안 저장시키는 것을 포함한다. 몇몇의 예에서, 대상체는 세포 증식성 질환을 앓는다.

[0025]

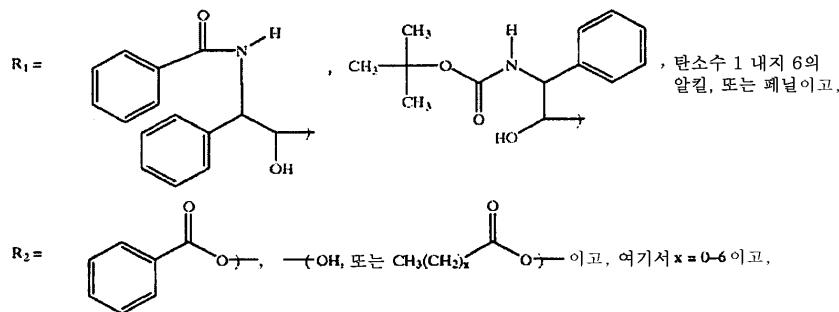
프로에멀젼 조성물, 예를 들어 상술된 바와 같은 조성물을 수성 매질과 조합시켜서 제조된 탁산 에멀젼 조성물이 또한 관심 대상이다. 몇몇의 예에서, 탁산은 하기 화학식으로 표시된다.



[0026]

[0027]

상기 식에서,



[0028]

[0029]

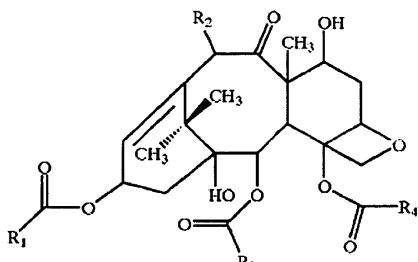
 $R_3 =$  탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 페닐이고;

[0030]

$R_4 =$  탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 페닐이다. 관심 탁산에는 무수 파클리탁셀 또는 그의 수화물 및 무수 도세 탁셀 또는 그의 수화물이 포함되나 이들로 제한되지 않으며, 몇몇의 예에서 상기 탁산은 도세탁셀 3수화물이다. 몇몇의 예에서, 상기 오일 성분은 0.1 내지 10% w/w, 예컨대 0.3 내지 5% w/w 범위의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 상기 오일은 합성 오일, 식물성 오일, 토코페롤 및 그의 조합물로 이루어지는 군, 예를 들어 대두 오일, 올리브 오일, 참깨 오일, 옥수수 오일, 중쇄 트리글리세리드, 토코페롤 또는 그의 유도체, 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇의 예에서, 탁산 및 오일 성분의 양은 50% w/w 이하만큼 차이나며, 예컨대 탁산 및 오일 성분의 양은 10% w/w 이하만큼 차이난다. 몇몇의 예에서, 상기 계면활성제 성분은 10 내지 98% w/w 범위의 양으로 존재한다. 상기 계면활성제 성분은 비-이온성 계면활성제를 포함할 수 있고, 몇몇의 예에서 상기 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다. 몇몇의 예에서, 상기 제제는 비수성 용매 성분을 추가로 포함한다. 몇몇의 예에서, 비수성 용매 성분은 0.1 내지 75% w/w 범위의 양, 예컨대 15 내지 65% w/w 범위의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 상기 비수성 용매 성분은 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇의 예에서, 상기 제제는 유기 산 성분, 예를 들어 락트산/락트산나트륨 성분을 추가로 포함하며, 이는 몇몇의 예에서 0.3 내지 3% w/w 범위의 양으로 존재한다.

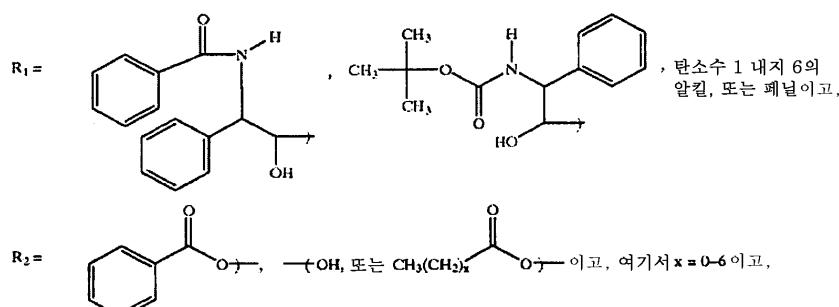
[0031]

본 발명의 측면에는 탁산 프로에멀젼 제제, 예를 들어, 상술된 바와 같은 제제, 및 수성 매질을 포함하는 키트가 추가로 포함된다. 몇몇의 예에서, 상기 탁산은 하기 화학식으로 표시된다.



[0032]

상기 식에서,



[0034]

 $R_3 =$  탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 페닐이고;

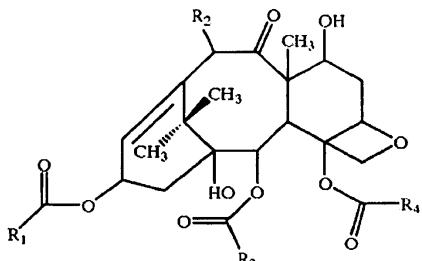
[0035]

 $R_4 =$  탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 페닐이다. 관심 탁산에는, 무수 파클리탁셀 또는 그의 수화물 및 무수 도세

탁셀 또는 그의 수화물이 포함되나 이들로 제한되지 않으며, 몇몇의 예에서 상기 탁산은 도세탁셀 3수화물이다. 몇몇의 예에서, 상기 오일 성분은 0.1 내지 10% w/w, 예컨대 0.3 내지 5% w/w 범위의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 상기 오일은 합성 오일, 식물성 오일, 토코페롤 및 그의 조합물로 이루어지는 군, 예를 들어 대두 오일, 올리브 오일, 참깨 오일, 옥수수 오일, 중쇄 트리글리세리드, 토코페롤 또는 그의 유도체, 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇의 예에서, 상기 탁산 및 오일 성분의 양은 50% w/w 이하만큼 차이나며, 예컨대 탁산 및 오일 성분의 양은 10% w/w 이하만큼 차이난다. 몇몇의 예에서, 상기 계면활성제 성분은 10 내지 98% w/w 범위의 양으로 존재한다. 상기 계면활성제 성분은 비-이온성 계면활성제를 포함할 수 있고, 몇몇의 예에서 상기 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다. 몇몇의 예에서, 상기 제제는 비수성 용매 성분을 추가로 포함한다. 몇몇의 예에서, 비수성 용매 성분은 0.1 내지 75% w/w 범위의 양, 예컨대 15 내지 65% w/w 범위의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 상기 비수성 용매 성분은 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇의 예에서, 상기 제제는 유기 산 성분, 예를 들어 락트산/락트산나트륨 성분을 추가로 포함하며, 이는 몇몇의 예에서 0.3 내지 3% w/w 범위의 양으로 존재한다.

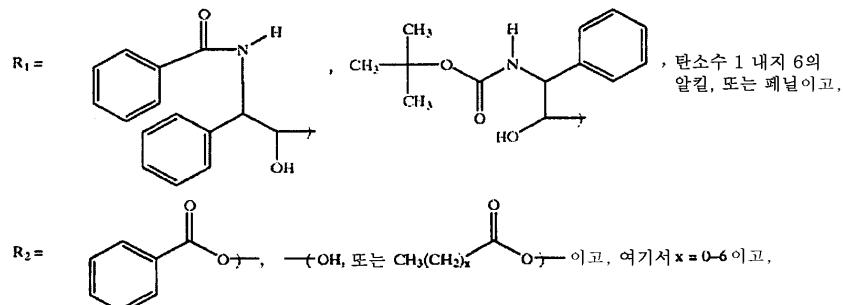
[0037]

본 발명의 측면에는, 탁산, 오일 성분, 계면활성제 성분 및 비수성 용매를, 탁산 프로에멀젼을 제조하기에 충분한 방식으로 조합시키는 것을 포함하는, 탁산 프로에멀젼 제제, 예를 들어 상술된 바와 같은 제제를 제조하는 방법이 추가로 포함된다. 몇몇의 예에서, 상기 탁산은 하기 화학식으로 표시된다.



[0038]

상기 식에서,



[0040]

$R_3 =$  탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 폐닐이고;

[0041]

$R_4 =$  탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 폐닐이다. 관심 탁산에는, 무수 파클리탁셀 또는 그의 수화물 및 무수 도세탁셀 또는 그의 수화물이 포함되나 이들로 제한되지 않으며, 몇몇의 예에서 상기 탁산은 도세탁셀 3수화물이다. 몇몇의 예에서, 상기 오일 성분은 0.1 내지 10% w/w, 예컨대 0.3 내지 5% w/w 범위의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 상기 오일은 합성 오일, 식물성 오일, 토코페롤 및 그의 조합물로 이루어지는 군, 예를 들어 대두 오일, 올리브 오일, 참깨 오일, 옥수수 오일, 중쇄 트리글리세리드, 토코페롤 또는 그의 유도체, 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇의 예에서, 상기 탁산 및 오일 성분의 양은 50% w/w 이하만큼 차이나며, 예컨대 탁산 및 오일 성분의 양은 10% w/w 이하만큼 차이난다. 몇몇의 예에서, 상기 계면활성제 성분은 10 내지 98% w/w 범위의 양으로 존재한다. 상기 계면활성제 성분은 비-이온성 계면활성제를 포함할 수 있고, 몇몇의 예에서 상기 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다. 몇몇의 예에서, 상기 제제는 비수성 용매 성분을 추가로 포함한다. 몇몇의 예에서, 비수성 용매 성분은 0.1 내지 75% w/w 범위의 양, 예컨대 15 내지 65% w/w 범위의 양으로 존재한다. 몇몇의 예에서, 상기 비수성 용매 성분은 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇의 예에서, 상기 제제는 유기 산 성분, 예를 들어 락트산/락트산나트륨 성분을 추가로 포함하며, 이는 몇몇의 예에서 0.3 내지 3% w/w 범위의 양으로 존재한다.

다.

[0043] 상기 방법의 몇몇 실시양태에서, 상기 조합 단계는 승온의 존재 하에서 실시된다. 몇몇의 예에서, 상기 방법은 탁산, 오일 성분, 계면활성제 성분 및 비수성 용매를 초기 에멀젼 조성물을 제조하기에 충분한 방식으로 수성 유체와 조합시킨 다음, 상기 초기 에멀젼 조성물로부터 물을 분리하여 탁산 프로에멀젼 제제를 제조하는 것을 포함한다. 몇몇의 예에서, 상기 분리 단계는 에멀젼의 압력 및/또는 온도를 조절하는 것을 포함한다. 몇몇의 예에서, 상기 방법은 상기 프로에멀젼 제제를 여과시키는 것을 추가로 포함한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 비수성의 탁산 프로에멀젼 제제가 제공된다. 프로에멀젼 제제는 탁산, 오일 성분, 계면활성제 성분 및 임의로 비수성 용매 성분을 포함한다. 상기 프로에멀젼 제제의 제조 및 사용 방법 뿐만 아니라, 상기 프로에멀젼 제제를 포함하는 키트가 또한 제공된다.

[0045] 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기 전에, 본 발명이 기술된 특정 실시양태로 제한되지 않음을 이해해야 하며, 상기 특정의 실시양태는 물론 변동될 수 있다. 본원에 사용된 용어는 단지 특정의 실시양태를 설명하기 위한 것이고, 본 발명의 범위는 단지 첨부된 특허청구범위에 의해 제한될 것이기 때문에 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않음이 또한 이해되어야 한다.

[0046] 값 범위가 제공되는 경우, 상기 범위의 상한 및 하한과, 그 언급된 범위 내 임의의 다른 언급되거나 개재되는 값 사이에서, 문맥이 명확하게 다른 것을 나타내지 않는 한, 상기 하한치의 소숫점 첫번째 자리까지의 각각의 개재되는 값이 본 발명에 포함되는 것으로 이해해야 한다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 그 더욱 작은 범위 내에 포함될 수 있고, 그 언급된 범위 내에서 구체적으로 제외된 임의의 한계치까지에서 또한 본 발명에 포함된다. 언급된 범위에 상기 상한 및 하한 중 하나 또는 둘 모두가 포함되는 경우, 그러한 포함된 상한 및 하한 중 하나 또는 그 둘 모두를 제외하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0047] 용어 "약"이 선행되는 수치를 갖는 특정 범위가 본원에서 제시된다. 상기 용어 "약"은 뒤따르는 정확한 값에 대한 문자적인 지지뿐 아니라, 상기 용어에 뒤따르는 수에 가깝거나 근사하는 수를 제시하기 위해 본원에서 사용된다. 어떤 수가 구체적으로 인용된 수에 가깝거나 근사하는지를 결정함에 있어서, 상기 가깝거나 근사하는 인용되지 않은 수는, 제시되는 문맥에서 구체적으로 인용된 수의 실질적인 등가물을 제공하는 수일 수 있다.

[0048] 다르게 정의되지 않는 경우, 본원에 사용된 모든 기술적이며 과학적인 용어들은 본 발명이 속하는 당업계의 숙련된 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 대표적인 예시적인 방법 및 물질이 지금부터 설명된다.

[0049] 본원에서 인용된 모든 공개물 및 특허는, 마치 각각의 개별적인 공개물 또는 특허가 참고로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 설명되어 있는 것과 같이 본원에 참고로 포함되며, 이들은 해당 공개물의 인용과 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 설명하기 위해 본원에 참고로 포함된다. 임의 공개물의 인용은 출원일 이전에 개시된 것에 대한 것이며, 이는 본 발명이 선행 발명에 의해 상기 공개물에 선행하는 자격이 없음을 인정하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 또한, 제시된 공개 날짜는, 독립적으로 확인할 필요가 있을 수 있는 실제 공개 날짜와는 상이할 수 있다.

[0050] 본원 및 첨부된 청구범위에 사용된, "하나" 및 "상기"라는 단수 형태는 문맥이 명확하게 다른 것을 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함함을 유의해야 한다. 청구범위는, 임의의 임의적인 요소를 제외하도록 수정될 수 있음을 또한 유의해야 한다. 그에 따라, 이러한 언급은 청구범위 요소의 인용과 관련하여 "오로지", "단지" 등과 같은 그러한 배타적인 용어의 사용, 또는 "부정적" 제한의 사용을 위한 선행하는 토대로 제공되도록 의도된다.

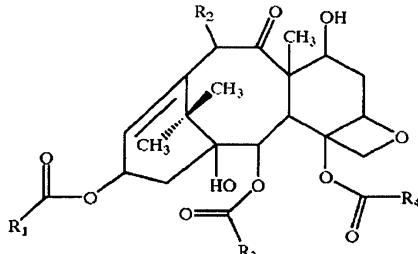
[0051] 본 개시내용을 숙독할 시에 당업자에게 자명해질 것이지만, 본원에 설명되고 예시된 개별 실시양태의 각각은 본 발명의 범주 또는 사상으로부터 벗어나지 않고 다른 여러 실시양태 중 임의의 것의 특징으로부터 용이하게 분리되거나 상기 특징과 조합될 수 있는 개별 성분 및 특징을 갖는다. 임의의 언급된 방법은, 언급된 사건의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 실시될 수 있다.

[0052] 하기 부분에서는, 프로에멀젼 제제 및 그로부터 제조된 에멀젼 뿐 아니라 이들을 사용하는 방법이 먼저 더욱 상세하게 설명된 후에, 프로에멀젼 제제 및 에멀젼의 제조 방법에 대한 개관, 및 상기 제제를 포함할 수 있는 키트가 설명된다.

## [0053] 탁산 프로에멀젼 제제

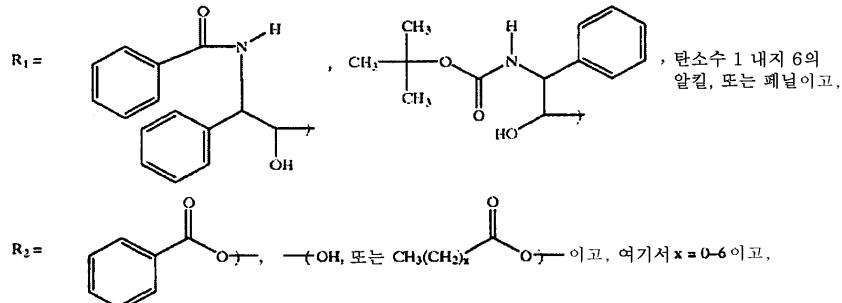
본 발명의 측면에는 탁산 프로에멀젼 제제가 포함된다. 몇몇의 예에서, 상기 프로에멀젼 제제는 수성 매질과의 조합 시에 탁산 에멀젼을 생성시키는 비수성 액체 조성물이다. 본 발명의 실시양태의 비수성 액체 프로에멀젼 제제는 적어도 탁산, 오일 성분, 계면활성제 성분 및 임의로 비수성 용매 성분을 포함한다.

관심 탁산은 디테르펜 화합물이다. 몇몇의 예에서, 탁산은 하기 화학식으로 표시되는 화합물이다.



[0056]

상기 식에서,



[0058]

 $R_3 =$  탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 페닐이고;

[0060]

 $R_4 =$  탄소수 1 내지 6의 알킬, 또는 페닐이다.

[0061]

무수 탁산 및 그의 수화물, 예를 들어 1-, 2-, 3-, 4- 및 5수화물 등이 주목된다. 특정의 실시양태에서, 상기 탁산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀 또는 그의 수화물, 예를 들어 도세탁셀 3수화물, 파클리탁셀 3수화물 등이다. 관심 탁산에는 또한 7-에피탁솔, 7-아세틸 탁솔, 10-데스아세틸-탁솔, 10-데스아세틸-7-에피탁솔, 7-크실로실탁 솔, 10-데스아세틸-7-글루타릴탁솔, 7-N,N-디메틸글리실탁솔, 7-L-알라닐탁솔, SB-T-1011 등이 포함된다. 상기 탁산은 유리 염기 또는 염으로 존재할 수 있다.

[0062]

프로에멀젼 제제는 유효량의 탁산을 포함한다. 상기 "유효량"은 목적하는 결과, 예를 들어 세포 증식의 억제를 제공하기에 충분한 투여량을 의미한다. 상기 유효량의 탁산은 사용된 구체적인 탁산에 따라 달라질 수 있으며, 이는 특정의 실시양태에서 0.05 내지 5 중량%, 예컨대 0.5 내지 5 중량% 범위이며, 예를 들어 0.3 내지 3 중량%이다. 특정의 실시양태에서, 프로에멀젼 제제는 유효량의 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 3수화물을 포함한다. 특정의 실시양태에서, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 3수화물은 상기 프로에멀젼 제제 중에 0.05 내지 5.0% w/w 범위, 예컨대 0.5 내지 5.0% w/w, 예를 들어 0.3 내지 3.0% w/w의 양으로 존재하며, 몇몇의 예에서 상기 양은 0.3 내지 5.0% w/w 범위, 예컨대 0.3 내지 3.0% w/w, 예를 들어 0.4 내지 2.5% w/w, 예를 들어 0.5 내지 2.0% w/w, 예를 들어 1.0 내지 1.5% w/w이다. 특정의 실시양태에서, 상기 프로에멀젼 제제는 유효량의 도세탁셀 또는 도세탁셀 3수화물을 포함한다. 특정의 실시양태에서, 도세탁셀 또는 도세탁셀 3수화물은 상기 프로에멀젼 제제 중에 0.1 내지 5% w/w 범위, 예컨대 0.5 내지 5% w/w, 예를 들어 0.5 내지 3% w/w의 양으로 존재한다.

[0063]

하나 이상의 오일로 구성된 오일 성분이 상기 프로에멀젼 제제 중에 또한 존재한다. 관심 오일은 생리학적으로 허용되는 것이며, 여기에는 단순 지질, 유도(derived) 지질, 천연 식물성 오일 및 지방, 동물성 오일 및 지방, 및 미네랄 오일 또는 그의 혼합물로부터 유래하는 복합 지질이 포함되나 이들로 제한되지 않으며, 상기 오일은 천연 또는 합성 오일일 수 있다.

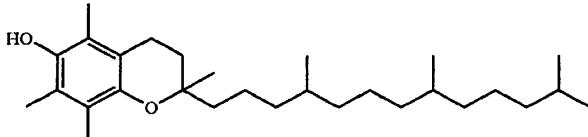
[0064]

특정의 실시양태에서, 상기 오일에는 대두 오일, 올리브 오일, 참깨 오일, 피마자 오일, 옥수수 오일, 땅콩 오일, 홍화 오일, 포도씨 오일, 유칼립투스 오일, 중쇄 지방산 에스테르, 단쇄 지방산 에스테르 등이 포함되지만

이들로 제한되는 것은 아니다. 관심 동물성 오일 및 지방에는, 대구-간유, 물개 오일, 정어리 오일, 도코사헥시아엔산 및 에이코사펜타엔산이 포함되지만 이들로 제한되지 않는다. 관심 미네랄 오일에는, 액체 파라핀(예를 들어, n-알칸으로부터 유래한 오일), 나프텐계 오일(예를 들어, 시클로알칸 기재 오일), 및 방향족 오일(예를 들어, 방향족 탄화수소 기재 오일)이 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 이러한 유형의 오일 중 하나, 또는 하나 초과의 조합물이 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 애멸전 제제의 몇몇의 실시양태에는 대두 오일, 올리브 오일, 참깨 오일, 또는 그의 조합물이 포함된다. 다른 실시양태에는 대두 오일, 올리브 오일, 또는 그의 조합물이 포함된다. 고도로 정련된 오일 및 지방이 특정의 실시양태에 사용된다.

[0065]

관심 오일에는 또한 토코페롤이 포함된다. 토코페롤은 또한 일반명 토코페롤 또는 비타민 E로도 공지된 천연 및 합성 화합물의 일 부류이다.  $\alpha$ -토코페롤이 이 부류 화합물의 가장 풍부하고 활성인 형태이고, 이것은 하기 화학 구조(식 I)를 갖는다.



[0066]

[0067] 이 부류의 다른 성분에는  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - 및  $\delta$ -토코트리에놀, 및  $\alpha$ -토코페롤 유도체, 예컨대 토코페롤 아세테이트, 포스페이트, 숙시네이트, 니토티네이트 및 리놀레이트가 포함된다. 상기 나열된 특정 토코페롤을 포함하는 임의의 편리한 토코페롤이 필요에 따라 존재할 수 있다.

[0068]

관심 오일에는 또한 중쇄 지방산의 폴리올 에스테르가 포함된다. 상기 용어 "중쇄 지방산의 폴리올 에스테르"는, 예를 들어 지방산의 쇄 길이가 탄소수 6 내지 12인 중쇄 지방산과 반응한, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 또는 다른 개방 쇄의 폴리올, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜의 에스테르 및 혼합된 에스테르를 포함하는 것으로 의도된다. 몇몇의 예에서, 중쇄 지방산의 폴리올 에스테르는, 예를 들어 코코넛 오일의 분획화로부터 상업적으로 입수 가능한 것인  $C_8$  -  $C_{10}$  지방산의 트리글리세리드 또는 디글리세리드이다. 이 설명에서의 상업적으로 입수 가능한 제품은, 약 68%의  $C_8$  지방산(카프릴산) 트리글리세리드 및 약 28%의  $C_{10}$  지방산(카프르산) 트리글리세리드 및 소량의  $C_6$  및  $C_{14}$  지방산 트리글리세리드의 전형적인 조성을 갖는 것으로 설명되는, 상표명 "미글리올(Miglyol)" 및 "카프텍스(Captex) 300"으로 판매되고 있다.

[0069]

특정의 실시양태에서, 상기 오일 성분은 상기 제제의 10% w/w 이하이다. 몇몇의 예에서, 프로에멀젼 제제 내 오일의 양은 0.05 내지 10% w/w 범위, 예컨대 0.1 내지 10% 또는 0.1 내지 8% w/w, 예를 들어 0.5 내지 5% w/w 또는 5 내지 10% w/w이다. 몇몇의 예에서, 중량을 기준으로 한 오일 양은 중량을 기준으로 한 탁산의 양과 동일하다.

[0070]

본 발명의 프로에멀젼 제제의 특정 실시양태에는 또한 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수 있는 계면활성제 성분이 존재한다. 관심 계면활성제에는 제약 제제에 대해 사용될 수 있는 임의 유형의 계면활성제가 포함된다. 관심 비이온성 계면활성제에는, 폴리옥시알킬렌 공중합체 및 소르비탄 지방산 에스테르가 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 몇몇의 실시양태에서, 상기 소르비탄 지방산 에스테르는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테아레이트(트윈(Tween) 65)); 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올레이트(트윈 85); 폴리에틸렌 글리콜 400 모노스테아레이트; 폴리소르베이트 60(트윈 60); 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트(미르지(Myrj) 49); 폴리소르베이트 80(트윈 80); 폴리소르베이트 40(트윈 40); 및 폴리소르베이트 20(트윈 20) 또는 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 소르비탄 트리올레이트(스판(Span) 85)); 소르비탄 트리스테아레이트(스판 65); 소르비탄 세스퀴올레이트(아를라셀(Arlacel) 83); 글리세릴 모노스테아레이트; 소르비탄 모노올레이트(스판 80); 소르비탄 모노스테아레이트(스판 60); 소르비탄 모노팔미테이트(스판 40); 소르비탄 모노라우레이트(스판 20)이다. 프로에멀젼 제제 내 계면활성제의 양은 변동될 수 있다. 몇몇의 예에서, 프로에멀젼 제제 내 계면활성제의 양은 10% w/w 이상, 예컨대 20% w/w 이상, 30% w/w 이상, 40% w/w 이상 또는 45% w/w 이상이다. 몇몇의 예에서, 프로에멀젼 제제 내 계면활성제의 양은 10 내지 98% w/w, 예컨대 20 내지 98% w/w 범위이며, 예를 들어 30 내지 98% w/w, 예를 들어 45 내지 98% w/w이다. 몇몇의 예에서, 프로에멀젼 제제 내 계면활성제의 양은 30 내지 70% w/w, 예컨대 30 내지 60% w/w, 예를 들어 35 내지 55% w/w 범위이며, 예를 들어 30 내지 50% w/w, 예를 들어 30 내지 40% w/w이다. 본 발명의 프로에멀젼 제제 내 오일 및 계면활성제의 중량 기준 조합 비는 변동될 수 있는데, 몇몇의 예에서 1/1000 내지 1/5, 예컨대 1/100 내지 1/8, 1/80 내

지 1/10, 1/50 내지 1/16, 1/40 내지 1/16, 또는 1/35 내지 1/20의 범위이다.

[0071] 몇몇의 예에서, 본 발명의 프로에멀젼 제제는 하나 이상의 비수성 용매를 포함할 수 있는 비수성 용매 성분을 추가로 포함한다. 관심 비수성 용매에는, 프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대 PEG300, 400, 600, 800, 1000 등이며, 특정의 실시양태에서, 사용되는 경우, 폴리에틸렌 글리콜은 1000 이하의 평균 분자량을 갖는다), 글리세린, 에탄올, 트리아세틴, 디메틸 이소소르비드, 글리코풀, 프로필렌 카르보네이트, 디메틸 아세트아미드 또는 그의 혼합물이 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 상기 비수성 용매는 존재하는 경우 변동되는 양으로 존재할 수 있고, 이는 몇몇의 예에서 0.1 내지 90 중량%, 예컨대 10 내지 70 중량% 범위이고, 예를 들어 20 내지 65 중량%, 예를 들어 30 내지 60 중량%, 35 내지 55 중량% 또는 40 내지 50 중량%이다. 몇몇의 예에서, 비수성 용매는 존재하는 경우 70 중량% 이하, 예컨대 60 중량% 이하, 50 중량% 이하, 40 중량% 이하, 30 중량% 이하 또는 20 중량% 이하의 양으로 존재할 수 있다. 본 발명의 프로에멀젼 제제 내 오일 및 비수성 용매의 중량 기준 조합 비는 변동될 수 있는데, 이는 몇몇의 예에서는 1/1000 이상, 예컨대 1/200 이상이다. 몇몇의 예에서, 오일 및 비수성 용매의 중량 기준 조합 비는 1/200 내지 1/2, 예컨대 1/100 내지 1/2, 1/100 내지 1/6, 1/100 내지 1/20, 1/80 내지 1/30, 또는 1/60 내지 1/40의 범위이다.

[0072] 몇몇의 예에서, 상기 프로에멀젼 제제는 유기 산 성분을 포함할 수 있다. 유기 산 성분에는 유기 산 및/또는 그의 짹염기(conjugate base)(또는 그의 염)가 포함될 수 있고, 몇몇의 예에서 상기 유기 산 성분에는 유기 산, 및 그의 짹염기의 염이 포함될 수 있다. 유기 산 성분이 기재로 할 수 있는 관심 유기 산에는, 락트산, 아세트산, 시트르산 등이 포함된다. 몇몇의 예에서, 유기산 성분은 락트산/락트산나트륨 성분이어서, 결과적으로 상기 성분은 락트산 및 락트산나트륨 둘 모두를 포함하게 된다. 몇몇의 예에서, 락트산/락트산나트륨 성분은 약 0.3 내지 3% w/w 범위의 양으로 존재한다.

### 탁산 프로에멀젼 제제의 제조 방법

[0074] 프로에멀젼 제제는 임의의 편리한 프로토콜에 따라 제조될 수 있다. 그에 따라, 목적하는 프로에멀젼의 성분들은 목적하는 프로에멀젼을 제조하기에 충분한 조건 아래에서 조합될 수 있다. 따라서, 하나 이상의 탁산, 하나 이상의 오일, 하나 이상의 계면활성제 및 하나 이상의 비수성 용매의 일정 양을 프로에멀젼을 제조하기에 충분한 조건 아래에서 조합시킬 수 있다. 상기 성분들은 임의의 편리한 순서로 조합될 수 있다. 상기 성분들은 임의의 편리한 온도, 예를 들어 실온 또는 습온, 예컨대 30 내지 95°C, 예를 들어 50 내지 60°C의 범위의 온도에서 조합될 수 있다. 성분 중 일부를 서로 조합한 다음, 수성 매질과 조합시킬 수 있거나, 상기 성분 전부를 실질적으로 동시에 조합시킬 수 있다. 조합은, 목적하는 전구 에멀젼을 제조하기 위한 다양한 교반 방법, 예를 들어 교반, 초음파 등을 포함할 수 있다. 구체적인 제조 방법에 따라 다르지만, 수성 용매, 예를 들어 물 등이 프로에멀젼 조성물의 제조 동안에 사용되거나 사용되지 않을 수 있다.

[0075] 한 실시양태에서, 프로에멀젼은 수성 용매 없이 제조된다. 이러한 실시양태에서, 프로에멀젼의 성분들, 예를 들어 탁산, 오일, 계면활성제 및 비수성 용매가, 예를 들어 상술된 바와 같이 조합된다. 원하는 경우 혼합을 촉진시키기 위해 열이 사용될 수 있다. 이렇게 생성된 프로에멀젼은 예를 들어, 상술된 바와 같이 반투명하다.

[0076] 이상에서 설명된 바와 같이, 몇몇의 예에서, 프로에멀젼 제조 프로토콜에는 수성 용매, 예를 들어 순수한 물을 사용하는 것이 포함된다. 이러한 예에서, 탁산, 오일 성분, 계면활성제 성분, 비수성 용매 성분 및 수성 용매, 예를 들어 물 등을 포함하는 초기 에멀젼 조성물이 제조된다. 특정의 실시양태에서, 상기 초기 에멀젼 조성물은 투명하다. "투명한"은 상기 에멀젼이 투명한 액체가 아닌 경우, 즉 상기 액체가 투명하지 않다면 반투명함을 의미한다. 그에 따라, 예를 들어 혼탁액이 나타날 수 있는 바와 같이, 상기 초기 제제는 흐리지 않다. 탁산 초기 조성물 전구물질로부터 제조될 수 있는 프로에멀젼에 관한 추가 상세사항이 이하에 제시된다. 몇몇의 예에서, 상기 초기 조성물의 입자 크기는 3 내지 70 nm, 예컨대 5 내지 50 nm 범위이며, 예를 들어 7 내지 30 nm, 예컨대 8 내지 15 nm이다. 특정의 실시양태에서 투명하고(예를 들어, 상술된 바와 같이), 70 nm 이하의, 예컨대 50 nm 이하, 예를 들어 30 nm 이하, 예를 들어 25 nm 이하, 20 nm 이하 및 15 nm 이하인 입자 크기를 갖는 초기 조성물이 관심 대상이다. 이러한 실시양태에서, 최종 단계로, 물이 초기 에멀젼 조성물로부터 제거되어, 최종의 비수성 프로에멀젼을 생성할 수 있다. 물의 제거는 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여, 예를 들어 압력 및/또는 온도 조절, 예컨대 가열을 조합하여 실시될 수 있다.

[0077] 이러한 제조 방법은 실온에서 또는 실온보다 낮은 온도에서 실시될 수 있다. 프로에멀젼을 제조하기 위한 프로토콜의 구체적인 예가 이하 실험 부분에 제공된다.

[0078] 필요에 따라, 일정량의 프로에멀젼을 개별 투여량의 용기, 예를 들어 바이알(vial) 내로 로딩할 수 있는데, 이

는 프로에멀젼을 보유하고, 운반, 저장 및 취급 동안에 그를 멸균 상태로 유지한다. 로딩 단계 전에 또는 그 동안에, 프로에멀젼을 마이크로미터이하 크기의 멸균 필터, 예를 들어 0.2  $\mu$ 의 친수성 필터로 통과시킬 수 있는데, 상기 필터는 임의의 박테리아 또는 바이러스를 제거하기에 충분히 작은 공극 크기를 갖는다. 본원에 사용된 용어 "바이알"은 프로에멀젼 제제를 보유하는데 사용되는 임의의 강성 벽을 갖는 용기를 의미한다. 거의 모든 제약 바이알은 투명 유리로 제조되는데, 이에 의해 동봉된 약물(사용할 준비가 된 경우, 이것이 여전히 깨끗하고 캐러멜화되지 않고(non-caramelized) 파괴되지 않은 형태로 있게 하기 위해서) 및 용기 자체(이것이 동봉된 약물의 멸균성을 위태롭게 하거나 손상시킬 수 있는, 벽 하나에서의 가느다란 선과 같은 균열을 갖지 않도록 하기 위해서)의 육안 검사를 포함하는 다양한 이점들이 얻어질 수 있다. 다양한 유형의 제약 바이알이 공지되어 있다. 단일 챔버형 바이알은, 피하주사가 고무 실(seal)을 통해 밀려질 수 있게 하는 고무 또는 플라스틱 플러그로 밀봉될 수 있다. 대안적으로, 단일 챔버형 바이알은 수용액(예컨대, 정맥 주입 백 내의 생리 염수 또는 텍스트로스 용액)을 함유할 수 있는 밀봉된 백 내부에서, 취성의 그리고 용이하게 파열가능한 물질로 제조될 수 있다; 이러한 유형의 바이알이 파괴되면, 이 바이알은 혼합을 위해 그 내용물을 여전히 밀봉된 백 내로 방출시킬 것이다. 또 다른 실시양태에서, 예를 들어, 공개된 미국 출원 공개 번호 20030099674 및 미국 특허 번호 4,781,354에 기재된 바와 같은 2개 챔버를 갖는 바이알 또는 유사 구조가 사용될 수 있다.

#### [0079] 탁산 생성물 에멀젼 제제 및 사용 방법

예를 들어 상술된 것과 같은 프로에멀젼 제제를 제조한 후, 대상체에게 목적하는 투여 시에, 상기 프로에멀젼의 투여량은 사용하기에 적합한 생성물 에멀젼 제제가 제조되도록 수성 매질과 조합될 수 있다. 상기 프로에멀젼 제제의 투여량은 임의의 적합한 수성 매질과 조합될 수 있는데, 여기서 관심 수성 매질에는 탈이온수, USP 주사 용수(WFI), 염수, 수액(transfusion solution), 생리 용액 등이 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 생성물 에멀젼의 제조 동안에 사용된 프로에멀젼(고 점성 액체)에 대한 액체의 비는 변동될 수 있고, 이는 특정의 실시양태에서 0.5 내지 300, 예컨대 1 내지 100, 2 내지 50, 또는 2 내지 20 범위이며, 예를 들어 2 내지 10이다. 몇몇의 예에서, 수성 매질과 조합되는 프로에멀젼 제제의 투여량은 100 내지 1200 g, 예컨대 300 내지 600 g이고, 상기 투여량과 조합되는 수성 매질의 양은 100 내지 1200 ml, 예컨대 250 내지 600 ml 범위이다.

[0081] 프로에멀젼 제제로부터 제조된 에멀젼은, 제1 액체와 혼합되지 않을 것인 제2 액체 내 한 액체의 작은 입자(즉, 소구체)의 혼탁액인 액체 제조물이다. 특정의 실시양태에서, 본 발명의 프로에멀젼 제제로부터 제조된 생성물 에멀젼은 오일과 물의 에멀젼이다. 상기 제제가 에멀젼이기 때문에, 이들은 2개의 비혼화성(예를 들어, 배합불 가능한) 유체의 혼합물인데, 이 때 하나의 유체(예를 들어, 오일 또는 물)(분산 상)가 다른 유체(예를 들어, 오일 또는 물 중 다른 하나)(연속 상) 중에 분산된다. 에멀젼 중에 존재하는 물은 탈이온수, USP 주사용수(WFI) 등을 포함하는 임의의 편리한 물일 수 있다.

[0082] 상기 생성물 에멀젼은 탁산, 오일 성분, 계면활성제 성분, 비수성 용매 성분 및 물을 포함한다. 특정의 실시양태에서, 상기 생성물 에멀젼은 투명하다. "투명한"이란 투명한 액체가 아니라면, 즉 상기 액체가 투명하지 않다면 상기 에멀젼이 반투명함을 의미한다. 그에 따라, 상기 에멀젼은, 예를 들어 혼탁액이 나타날 수 있는 바와 같이 흐리지 않다. 탁산 프로에멀젼 전구물질로부터 제조될 수 있는 생성물 에멀젼에 관한 추가 상세사항이 이하에 제시된다. 몇몇의 예에서, 최종 에멀젼의 입자 크기는 3 내지 70 nm, 예컨대 5 내지 50 nm 범위이며, 예를 들어 7 내지 30 nm, 예컨대 8 내지 15 nm이다. 특정의 실시양태에서는 투명하고(예를 들어, 상술된 바와 같이), 70 nm 이하, 예컨대 50 nm 이하, 예를 들어 30 nm 이하, 예를 들어 25 nm 이하, 20 nm 이하 및 15 nm 이하인 입자 크기를 갖는 생성물 에멀젼이 관심 대상이다. 몇몇의 예에서, 프로에멀젼과 생성물 에멀젼 간 입자 크기의 임의의 차가 최소이어서, 그에 따라 프로에멀젼과 생성물 에멀젼에서의 입자 크기는 실질적으로 동일해진다. 몇몇의 예에서, 프로에멀젼과 생성물 에멀젼 간 입자 크기의 임의의 차는 30 nm 이하, 예컨대 20 nm 이하, 10 nm 이하, 5 nm 이하, 4 nm 이하, 3 nm 이하이고, 예를 들어 1 nm 이하이다.

[0083] 필요한 경우, 프로에멀젼 제제는 수성 매질과 조합시키기 전에 일정 시간 동안 저장될 수 있다. 프로에멀젼 조성물의 이러한 저장 시간은 변동될 수 있는데, 여기서의 저장 시간은 1년 이상, 예컨대 2년 이상이고, 예를 들어 3년 이상이다. 저장 조건은 변동될 수 있지만, 특정의 예에서 상기 저장 조건은 5 내지 60°C 범위, 예를 들어 5°C, 예컨대 8 내지 40°C, 예를 들어 25°C의 온도를 특징으로 한다. 탁산 활성제의 활성은 저장 기간 동안에 보존되어, 결과적으로 프로에멀젼 제제가 저장 안정성이도록 한다. 그에 따라, 저장 후 재구성된 생성물 에멀젼 내 탁산 활성제의 활성은 건조되기 전 전구물질 에멀젼 내 탁산 활성제의 활성과 실질적으로 동일한데, 이 때 전구물질과 최종 에멀젼 간 활성의 임의의 차의 크기는 예를 들어, 하기 표에 요약된 바와 같이 실시된 HPLC에 따라 측정하였을 때 15% 이하, 예컨대 10% 이하일 수 있고, 예를 들어 5% 이하이다.

측정 파장	UV=230nm
컬럼	메르크(MERCK) 리크로스퍼(Lichrospher) RP-18 5μ 4.0mm φ x125mmL (ODS 유형 )
컬럼 온도	40°C
유동 액체	메탄올/물 65/35 vol.%
샘플 부피	20μl
측정 시간	PAC 13 min. DOC 20 min.
내부 기준	PAC 푸틸 벤조에이트 0.1mg/ml DOC 이소펜틸 벤조에이트 0.1mg/ml

[0084]

[0085] 상기 조합 프로토콜은 변동될 수 있는데, 이 때 예를 들어 상기 에멀젼 및 수성 매질 둘 모두 등을 포함하는 백을 교반, 니딩(kneading)함으로써 교반이 사용될 수 있다.

[0086]

[0086] 수성 매질을 사용하여 프로에멀젼 제제를 재구성할 때 제조되는 생성물 탁산 에멀젼 제제는 생리적으로 허용되는 pH를 가질 수 있다. 특정의 실시양태에서, 상기 에멀젼 제제의 pH는 2.5 내지 8, 예컨대 3 내지 7 범위, 예를 들어 3.5 내지 6이다. 상기 생성물 탁산 에멀젼 제제는 투명한 제제이다. 생성물 에멀젼 내 탁산의 농도는 변동될 수 있는데, 이는 몇몇의 실시양태에서 0.05 내지 10 mg/ml, 예컨대 0.2 내지 3 mg/ml 범위이다.

[0087]

[0087] 생성물 탁산 에멀젼 제제의 사용 방법은, 관심 표적 병태에 대해 대상체를 치료하기 위해 대상체에게 유효량의 탁산 에멀젼 제제를 투여하는 것을 포함한다. "치료하는" 또는 "치료"란, 적어도 대상체를 괴롭히는 병태와 관련된 증상의 억제 또는 경감을 의미하는데, 여기서 상기 억제 및 경감은 넓은 의미에서 적어도 파라미터, 예를 들어 치료되는 병태와 관련된 증상, 예컨대 통증의 크기에서의 감소를 지칭하도록 사용된다. 그에 따라, 치료에는 또한 병태가 완전히 억제되는, 예를 들어 발생이 방지되거나 중단되는, 예를 들어 종결되어, 결과적으로 대상체가 더 이상 상기 병태를 경험하지 않는 상황이 포함된다. 그에 따라, 치료에는 병태의 예방 및 관리 둘 모두가 포함된다.

[0088]

[0088] 상기 방법을 실시함에 있어서, 본원에 개시된 에멀젼 제제는 대상체에게 비경구적으로 투여될 수 있다. "비경구 투여"란, 일정량의 상기 에멀젼 제제를 대상체, 예를 들어 세포 증식성 질환을 앓는 환자에게 소화관 이외의 경로로 전달하는 프로토콜에 의한 투여를 의미한다. 비경구 투여의 예에는, 근육내 주사, 정맥내 주사, 경피 흡수, 흡입 등이 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 특정의 실시양태에서, 비경구 투여는 주사 전달 장치를 사용한 주사에 의해 이루어진다. 대상체에게 투여되는 에멀젼 제제의 양은 다양한 인자, 예컨대 환자 특이사항, 병태의 성질, 탁산 활성제의 성질 등에 따라 변동될 수 있다. 특정의 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 에멀젼의 부피는 100 내지 1000 ml, 예컨대 200 내지 600 ml의 범위일 수 있다. 이 부피가 투여되는 시간 기간은 변동될 수 있는데, 이는 0.5 내지 6 hr, 예컨대 1 내지 3 hr 범위이다. 주어진 절차 동안 대상체에게 투여되는 투여량 또한 변동될 수 있는데, 이는 몇몇의 예에서 20 내지 500 mg/m<sup>2</sup>, 예컨대 50 내지 300 mg/m<sup>2</sup> 범위이다.

[0089]

[0089] 특정의 실시양태에서, 상기 방법에는 진단 단계가 포함된다. 개체들은 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여 상기 방법이 필요한 것으로 진단될 수 있다. 또한, 개체들은 상기 방법을 필요로 한 것으로 알려져 있을 수 있는데, 예를 들어, 상기 개체들은 상기 방법을 실시하기 전에 표적 질환 병태, 예를 들어 세포 증식성 질환을 앓고 있다. 표적 병태의 진단 또는 평가는 임의의 편리한 진단 프로토콜을 사용하여 실시될 수 있다.

[0090]

[0090] 본 발명의 방법은 탁산 에멀젼 제제의 투여를 포함하는 치료 프로토콜의 효능을 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 치료 효능의 평가는 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여 실시될 수 있다.

[0091]

[0091] 본 발명의 탁산 에멀젼 제제는 광범위한 상이한 유형의 대상체에게 투여될 수 있다. 관심 대상체에는 육식동물(예를 들어, 개 및 고양이), 설치류(예를 들어, 쥐, 기니 피그 및 랫트), 토끼목(예를 들어, 토끼) 및 영장류(예를 들어, 인간, 침팬지 및 원숭이)를 포함하는, 인간 및 비-인간 둘다의 포유동물이 포함되지만 이들로 제한되지 않는다. 특정의 실시양태에서, 상기 대상체, 예를 들어 환자는 인간이다.

[0092]

[0092] 상기 에멀젼을 특정의 주어진 대상체에게 투여할지를 결정함에 있어서, 상기 제제가 그 대상체에 대해 금기를 나타내지 않도록 주의가 기울여질 것이다. 그에 따라, 에멀젼의 투여에 의해 상기 에멀젼이 제공할 수 있는 임의의 유익을 능가하는 부작용이 발생하지 않게 하기 위해 대상체의 증상이 평가될 수 있다.

### 유용성

[0093]

[0093] 상기 본 발명의 에멀젼 제제 및 방법은, 세포 증식성 질환 병태를 앓는 대상체의 치료를 포함하는 광범위한 응용에서 용도가 확인된다. 본 발명의 조성물로 치료될 수 있는 세포 증식성 질환에는, 뇌, 유방, 폐, 결장, 전립선 또는 난소의 암종, 골수종, 신경모세포종 또는 육종 뿐만 아니라, 백혈병 또는 림프종이 포함되지만 이들로 제한되지 않는다. 관심 특정 질환 병태에는, 인간 난소암, 유방암, 악성 림프종, 폐암, 흑색종 및 카포시

육종이 포함되지만 이들로 제한되지 않는다.

#### [0095] 키트

상술된 바와 같은 본 발명의 방법을 실시하는데 용도가 확인되는 키트가 또한 제공된다. 예를 들어, 본 발명의 방법을 실시하기 위한 키트에는 단위 투여량, 예를 들어 바이알, 또는 다회-투여량 형태로 존재하는 일정량의 프로에멀젼 제제가 포함될 수 있다. 그에 따라, 특정의 실시양태에서, 상기 키트에는 프로에멀젼 제제의 하나 이상의 단위 투여량(예를 들어, 바이알)가 포함될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "단위 투여량"은 인간 및 동물 대상체에 대해 단위 투여량으로 적합한 물리적 개별 단위를 의미하는데, 각각의 단위는 목적하는 효과를 생성시키기에 충분한 양으로 계산된 소정량의 본 발명의 프로에멀젼 제제를 함유한다. 본 발명의 에멀젼 제제의 단위 투여량의 양은 다양한 인자, 예컨대 사용된 구체적인 활성제, 얻어지는 효과, 및 대상체에서 상기 활성제와 관련한 약동학에 따라 다르다. 또 다른 실시양태에서, 상기 키트는 하나의 다회-투여량의 에멀젼 제제를 포함할 수 있다.

특정의 실시양태에서, 상기 키트는 제조된 탁산 에멀젼을 재구성하는데 사용하기에 적합한 일정량의 수성 매질이 추가로 포함할 수 있다. 상기 수성 매질은 임의의 적합한 용기, 예를 들어 IV 백 내에 존재하는 상술된 것과 같은 임의의 편리한 수성 매질일 수 있다.

상기 성분 이외에도, 상기 키트에는 본 발명의 방법을 실시하기 위한 지침서가 추가로 포함될 수 있다. 이러한 지침서는 다양한 형태로 상기 키트에 제공될 수 있는데, 하나 이상의 지침서가 키트에 제공될 수 있다. 이러한 지침서가 제공될 수 있는 하나의 형태에는, 적합한 매체 또는 기판, 예를 들어 정보가 인쇄되는 한 장 이상의 종이 상에, 키트 패키지 내에, 패키지 삽입물 내 등에 인쇄된 정보로서이다. 상기 지침서는 컴퓨터 판독가능한 매체, 예를 들어 디스크, CD, DVD 등 상에 제공될 수 있는데, 상기 매체 상에 정보가 기록되어 있다. 상기 지침서는, 제거된 위치에서 정보에 접근하기 위해 인터넷을 통해 사용될 수 있는 웹사이트 상에 제공될 수 있다. 다른 편리한 수단이 가능하며 이들이 키트에 포함될 수 있다.

하기 실시예는 본 발명의 제조 및 사용 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제시하기 위해 주어진 것이며, 이는 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하는 것으로 의도된 것이 아니며, 또한 하기 실험이 실시된 전부 또는 일부 실험임을 나타냄을 의도하지 않는다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만, 몇몇의 실험적인 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 다르게 지시되지 않는 한, 부는 중량부이고 분자량은 중량 평균 분자량이고 온도는 섭씨 도이고 압력은 대기압 또는 대기압 근방 압력이다.

#### [0100] 실험

##### [0101] I. 파클리탁셀 제제

##### [0102] A. 실시예 1 (롯트. 7)

200 mg의 파클리탁셀, 200 mg의 대두 오일, 16 g의 폴리소르베이트 80 및 4 g의 프로필렌 글리콜을 300 ml의 비커 내에 위치시켰다. 상기 비커를 50°C로 가열하고, 성분들을 초음파 분산기 중에서 거의 완전하게 용해시켰다. 그 후, 상기 비커를, 온도가 60°C로 설정된 수조에 위치시켰다. 60°C에서 약 50 ml의 온수를 첨가하면서 내용물을 고속 혼합기(8,000 rpm × 5분)를 사용하여 교반시켰다. 내용물을 더 교반시켜(10,000 rpm × 10분) 균일한 용액을 얻었다.

그 후, 16 g의 프로필렌 글리콜을 이 에멀젼에 첨가하였다. 상기 에멀젼을 더욱 균일하게 하기 위해 완만하게 교반시키고, 에멀젼 부피가 200 ml가 되도록 하기에 충분한 순수한 물을 첨가하였다. 1N 염산 또는 0.1N 염산을 사용하여 이 용액의 pH를 약 4로 조정하였다.

질소를 적용하면서 생성된 용액을 각각 50 ml 바이알 투브 내로 봇고, 투브를 밀봉하였다. 그 후, 고압 스텀滅균(121°C × 10분)을 적용하였다. 클린룸에서, 이 용액 50 ml를 바이알로부터 취하고 200 ml의 플라스크 내로 부었다. 60°C에서 중발에 의해 물을 제거하고 비수성 조성물을 얻었다.

그 후, 생성되는 비수성 조성물 362 mg을 시험 투브 내로 위치시켰다. 2 ml의 순수한 물을 첨가하고, 투브를 약 10초 동안 손으로 흔들어서 투명 용액을 얻었다. 동적 광산란 측정 프로토콜에서 입자 크기 분포를 통해 입자 크기를 측정하였을 때 평균 크기는 11.4 nm인 것으로 관찰되었는데, 이것은 비수성 형태로 전환시키기 전 용액 내 11.7 nm의 평균 크기와 거의 일치하였다. 비수성 조성물의 재생이 완료되었다.

[0107]

B. 추가 실시예:

[0108]

추가 제제 및 상기 제제가 하기 표 1에 요약되어 있다.

**표 1**

롯트	1	2	3	4
약물 [mg]	PAC 1	PAC 1	PAC 2	PAC 1
오일 [mg]	대두 오일 1	대두 오일 1	대두 오일 2	대두 오일 1
계면활성제 [mg]	폴리소르베이트 80	폴리소르베이트 80	폴리소르베이트 100	폴리소르베이트 80
비수성 용매 [mg]	PG 100	GLY 122	PG 122	PG 80
Φ 전 [nm]	8.1	9.3	9.6	9.7
Φ 후 [nm]	11.4	16.0	12.3	10.9

롯트	5	6	7	8	9
약물 [mg]	PAC 1	PAC 1	PAC 1	PAC 1	PAC 1
오일 [mg]	대두 오일 1	대두 오일 1	대두 오일 1	MCT 1	VE 1
계면활성제 [mg]	폴리소르베이트 80	폴리소르베이트 80	폴리소르베이트 80	폴리소르베이트 80	폴리소르베이트 80
비수성 용매 [mg]	PG 20	0	PG 100	PG 100	PG 100
Φ 전 [nm]	9.7	9.7	11.7	11.1	11.6
Φ 후 [nm]	10.1	10.7	11.4	11.6	11.6

[0109]

상기 표에서,

[0110]

PAC는 파클리탁셀을 의미하고,

[0111]

폴리소르베이트는 "폴리소르베이트 80"을 의미하고

[0112]

MCT는 중쇄 트리글리세리드를 의미하고,

[0113]

VE는 비타민 E 또는 토코페롤을 의미하고,

[0114]

PG는 프로필렌 글리콜을 의미하고,

[0115]

GLY는 글리세린을 의미하고,

[0116]

Φ는 입자 크기를 의미한다.

[0117]

C. 실시예 2 (롯트 24)

[0118]

400 mg의 파클리탁셀, 200 mg의 MCT, 3.2 g의 폴리소르베이트 80, 및 2 g의 폴리에틸렌 글리콜 300(평균 분자량 = 300) 및 160 mg의 락트산 혼합물(= 128 mg의 락트산과 32 mg의 70% 락트산나트륨)을 50 ml의 비커 내에 위치시켰다. 상기 비커를 50°C로 가열하고, 성분들을 초음파 분산기 중에서 거의 완전하게 용해시켰다.

[0119]

질소를 적용하면서 생성된 용액을 0.2 μ 필터를 통해 5 ml 바이알 튜브 내로 봇고, 튜브를 밀봉하였다. 그 후, 생성되는 용액을 30분 동안 95°C로 가열시켜 비수성 조성물을 생성시켰다.

[0120]

그 후, 생성되는 비수성 조성물 30 mg을 시험 튜브 내로 위치시켰다. 4 ml의 순수한 물을 첨가하고, 튜브를 약 20초 동안 손으로 흔들어서 투명 용액을 얻었다. 동적 광산란 측정 프로토콜에서 입자 크기 분포를 통해 입자 크기를 측정하였을 때, 평균 크기는 20.4 nm인 것으로 확인되었다.

[0121]

D. 추가 실시예:

[0123]

추가 제제 및 상기 제제가 하기 표 2에 요약되어 있다.

## 표 2

롯트	21	22	23	24
약물 [mg]	PAC 2	PAC 2	PAC 2	PAC 2
오일 [mg]	MCT 10	MCT 10	MCT 10	MCT 1
계면활성제 [mg]	폴리소르베이트 80	폴리소르베이트 80	폴리소르베이트 80	폴리소르베이트 16
비수성 용매 [mg]	PG 60	PG 120	PEG400 20	PEG300 10
락트산 혼합물 [mg]	0.8	0.8	0.8	0.8
물 [mg]	0	10	0	0

PEG - 폴리에틸렌 글리콜

[0124]

### II. 도세탁셀 제제

[0126]

#### A. 실시예 1 (롯트 16)

[0127]

150 mg의 도세탁셀, 150 mg의 MCT, 5 g의 폴리소르베이트 80, 및 3.5 g의 프로필렌 글리콜을 200 ml의 비커 내에 위치시켰다. 상기 비커를 50°C로 가열하고, 상기 성분들을 초음파 분산기 중에서 거의 완전하게 용해시켰다. 그 후, 상기 비커를, 온도가 60°C로 설정된 수조에 위치시켰다. 약 35 ml의 60°C의 온수를 첨가하면서 내용물을 고속 혼합기(7,000 rpm × 2분)를 사용하여 교반시켰다. 그 후, 내용물을 더 교반시켜(10,000 rpm × 5분) 균일한 용액을 얻었다.

[0128]

2.5 g의 프로필렌 글리콜을 이 균일한 용액에 첨가하였다. 그 후, 더욱 균일하게 하기 위해 상기 용액을 완만하게 교반시키고, 충분한 순수한 물을 첨가하여 애멸전 부피가 50 ml가 되게 하였다. 1N 염산 또는 0.1N 염산을 사용하여 이 용액의 pH를 4로 조정하였다.

[0129]

질소를 적용하면서 이 용액을 각각 50 ml 바이알 투브 내로 봇고, 투브를 밀봉하였다. 그 후, 고압 스텁 멸균(121°C × 10분)을 적용하였다. 클린룸에서, 이 용액 50 ml를 바이알로부터 취하고, 200 ml의 플라스크 내로 부었다. 60°C에서 증발에 의해 물을 제거하여 비수성 조성물을 얻었다.

[0130]

그 후 생성된 비수성 조성물 452 mg을 시험 투브 내로 위치시켰다. 이어서, 2 ml의 순수한 물을 첨가하고, 생성된 조성물을 약 10초 동안 손으로 흔들어서 투명 용액을 얻었다. 동적 광산란 측정 프로토콜에서 입자 크기 분포를 사용하여 입자 크기를 측정하였을 때 평균 크기가 11.6 nm인 것으로 확인되었는데, 이것은 비수성 형태로 변환시키기 전 용액 내 11.8 nm의 평균 크기와 거의 일치되었다. 비수성 조성물의 재생이 완료되었다.

[0131]

#### B. 추가 실시예:

[0132]

추가 제제 및 상기 제제가 하기 표 3에 요약되어 있다.

## 표 3

롯트	11	12	13	14
약물 [mg/ml]	DOC 1	DOC 1	DOC 3	DOC 3
오일 [mg/ml]	MCT 1	MCT 1	MCT 3	토코페롤 3
계면활성제 [mg/ml]	폴리소르베이트 100	폴리소르베이트 80	폴리소르베이트 100	폴리소르베이트 100
비수성 용매 [mg/ml]	PG 122	PG 80	PG 120	PG 120
Φ전 [nm]	11.1	11.0	11.3	14.0
Φ후 [nm]	13.6	10.5	11.6	12.5

롯트	15	16	17
약물 [mg/ml]	DOC 3	DOC 3	DOC 3
오일 [mg/ml]	대두 오일 3	MCT 3	토코페롤 아세테이트 3
계면활성제 [mg/ml]	폴리소르베이트 100	폴리소르베이트 100	폴리소르베이트 100
비수성 용매 [mg/ml]	PG 120	PG 120	PG 120
Φ전	12.6	11.8	12.1
Φ후	11.9	11.6	11.6

DOC - 도세탁센

[0133]

C. 실시예 2 (롯트 33)

[0135] 400 mg의 도세탁센 3수화물, 400 mg의 MCT, 9.5 g의 폴리소르베이트 80, 및 7 g의 폴리에틸렌 글리콜 300(평균 분자량 = 300) 및 100 mg의 락트산 혼합물(= 80 mg의 락트산과 20 mg의 70% 락트산나트륨)을 50 ml의 비커 내에 위치시켰다. 상기 비커를 50°C로 가열하고, 성분들을 초음파 분산기 중에서 거의 완전하게 용해시켰다.

[0136] 질소를 적용하면서 생성된 용액을 0.2 μ 필터를 통해 5 ml 바이알 투브 내로 붓고, 투브를 밀봉하였다. 그 후, 스텁 처리(95°C × 30분)를 적용하였다.

[0137] 그 후 생성되는 비수성 조성물 174 mg을 시험 투브 내로 위치시켰다. 5% 글루코스 용액 25 ml를 첨가하고, 투브를 약 20초 동안 손으로 흔들어서 투명 용액을 얻었다. 동적 광산란 측정 프로토콜에서 입자 크기 분포를 통해 입자 크기를 측정하였을 때, 평균 크기는 19.4 nm인 것으로 확인되었다.

D. 추가 실시예:

[0139] 추가 제제 및 상기 제제가 하기 표 4에 요약되어 있다.

## 표 4

롯트	31	32	33	34
약물 [mg]	DOC 4	DOC-3W 4	DOC-3W 4	DOC-3W 4
오일 [mg]	MCT 4	MCT 4	MCT 4	MCT 4
계면활성제 [mg]	폴리소르베이트 100	폴리소르베이트 95	폴리소르베이트 95	폴리소르베이트 95
비수성 용매 [mg]	PEG300 40 PEG400 10	PEG300 85	PEG300 70	PEG300 70
락트산 혼합물 [mg]	1	1	1	1
열처리	95°C × 30min.	95°C × 30min.	95°C × 30min.	처리하지 않음.

DOC-3W - 도세탁센 3수화물

[0140]

[0141] 지금까지 본 발명을 명확한 이해를 목적으로 예시 및 예를 들어 조금 더 상세하게 설명하였지만, 본 발명의 교시내용의 측면에서 첨부된 청구범위의 사상 또는 범주를 벗어나지 않고 특정 변형 및 변경이 본원에 대해 이루어질 수 있음이 당업자에게는 쉽게 자명할 것이다.

[0142] 따라서, 선행하는 내용들은 단지 본 발명의 원리를 설명한다. 당업자는 본원에서 명확하게 설명되지 않거나 도시되지 않았다 하더라도, 본 발명의 원리를 구체화하고 본 발명의 사상 및 범주 내에 포함되는 다양한 구성을 고안할 수 있을 것임이 이해될 것이다. 또한, 본원에서 인용된 모든 실시예 및 조건적 언어는 원칙적으로 당해 기술을 촉진시키기 위해 본 발명자에 의해 기여된 개념 및 본 발명의 원리를 이해함에 있어서 본 명세서의 독자에게 도움을 주기 위한 것이며, 이들은 그러한 구체적으로 인용된 실시예 및 조건들로 제한되지 않는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 본 발명의 원리, 측면 및 실시양태 뿐만 아니라 그의 구체적인 실시예를 인용하는 본원에서의 모든 설명은, 그의 구조적인 등가물 및 기능적인 등가물 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 상기 등가물은 현재 공지된 등가물 및 미래에 개발될 등가물, 즉 구조와는 무관하게 동일한 기능을 실시하도록 개발된 임의의 요소들 둘다를 포함하도록 의도된다. 따라서, 본 발명의 범주는 본원에 보여지고 설명된 예시적인 실시양태로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 오히려, 본 발명의 범주 및 사상은 첨부되는 청구범위에 의해 구체화된다.