

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0133475 (43) 공개일자 2010년12월21일
(51) Int. Cl. <i>A61K 9/19</i> (2006.01) <i>A61K 9/51</i> (2006.01) <i>A61K 31/337</i> (2006.01) <i>A61K 38/38</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-7025259 (22) 출원일자(국제출원일자) 2008년09월12일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2010년11월10일 (86) 국제출원번호 PCT/US2008/076179 (87) 국제공개번호 WO 2009/126175 국제공개일자 2009년10월15일 (30) 우선권주장 61/044,006 2008년04월10일 미국(US)	(71) 출원인 아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨 미국 90025 캘리포니아주 로스앤젤레스 20쓰 플로어 월셔이어 불바드 11755 (72) 발명자 데사이, 네일, 피. 미국 90025 캘리포니아주 로스앤젤레스 월셔어 블러버드 11755 스위트 2000 타오, 춘린 미국 90025 캘리포니아주 로스앤젤레스 캄덴 애비뉴 1800 스위트 #301 (뒷면에 계속) (74) 대리인 양영준, 양영환
전체 청구항 수 : 총 67 항	
(54) 소수성 탁산 유도체의 조성물 그의 용도	

(57) 요약

본 발명은 1) 소수성 탁산 유도체; 및 2) 담체 단백질을 포함한 나노입자를 포함하는 조성물을 제공한다. 또한, 상기 조성물을 이용한 질환 (예컨대, 암)의 치료 방법, 및 또한 키트 및 단위 투여량이 제공된다.

(72) 발명자

데, 타파스

미국 90034 캘리포니아주 로스앤젤레스 팜스 블러
버드 10927 아파트먼트 2

씨, 웨리, 시아오펜이

미국 91108 캘리포니아주 산마리노 산 살바토르 플
레이스 1987

트류, 부웅

미국 91302 캘리포니아주 칼라바사스 3965 엔. 시
노서스 플레이스 #에이치

특허청구의 범위

청구항 1

소수성 탁산 유도체 및 담체 단백질을 포함한 나노입자를 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 소수성 탁산 유도체가 탁산 전구약물인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 담체 단백질이 알부민인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 알부민이 인간 혈청 알부민인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 형태 및 비-나노입자 형태 둘 모두의 담체 단백질을 포함하고, 담체 단백질의 약 25% 미만이 나노입자 형태인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 나노입자의 평균 직경이 약 200 nm 미만인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 나노입자의 평균 직경이 약 100 nm 미만인 조성물.

청구항 8

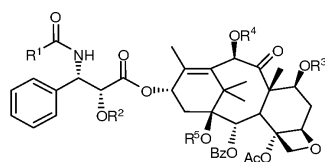
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 나노입자의 80% 초과가 약 100 nm 미만의 직경을 갖는 것인 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 나노입자의 90% 초과가 약 100 nm 미만의 직경을 갖는 것인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 소수성 탁산 유도체가 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체 또는 용매화물인 조성물.



식 중,

R^1 은 페닐 또는 $-OtBu$ 이고;

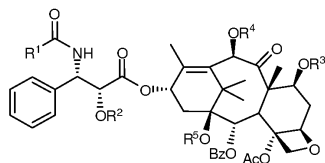
R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 독립적으로 H 또는 소수성 기이고;

여기서, R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 중 하나 이상은 H가 아니되; 단,

R^1 이 페닐이고 R^2 , R^3 및 R^5 가 각각 H인 경우, R^4 는 아세틸 잔기가 아니다.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 소수성 탁산 유도체가 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체 또는 용매화물인 조성물.



식 중,

R^1 은 페닐 또는 $-OtBu$ 이고;

R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 독립적으로 H 또는 $-C(O)R^6$ 이고;

각각의 R^6 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 및 헤테로아르알킬로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기이고;

여기서, R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 중 하나 이상은 H가 아니되; 단,

R^1 이 페닐이고 R^2 , R^3 및 R^5 가 각각 H인 경우, R^4 는 아세틸 잔기가 아니다.

청구항 12

제11항에 있어서, R^1 이 페닐인 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, R^1 이 $-OtBu$ 인 조성물.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 독립적으로 $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_1-C_{15}$ 알케닐, $-C_1-C_{15}$ 알키닐, $-C_1-C_{15}$ 시클로알킬, $-C_1-C_{15}$ 시클로알킬-알킬, 아릴, 5원 내지 7원 헤테로아릴, 아르알킬 및 헤테로아르알킬로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기인 조성물.

청구항 15

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 독립적으로 $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_1-C_{15}$ 알케닐 및 아릴로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기인 조성물.

청구항 16

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬인 조성물.

청구항 17

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 독립적으로 비치환된 아릴 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬인 조성물.

청구항 18

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 독립적으로 비치환된 페닐 또는 비치환된 메틸인 조성물.

청구항 19

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 독립적으로 비치환된 아릴인 조성물.

청구항 20

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 독립적으로 비치환된 페닐인 조성물.

청구항 21

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 독립적으로 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬인 조성물.

청구항 22

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 독립적으로 비치환된 $-C_1-C_{10}$ 알킬인 조성물.

청구항 23

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 $-CH_3$ 인 조성물.

청구항 24

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 $-CH_2CH_3$ 인 조성물.

청구항 25

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 $-(CH_2)_2CH_3$ 인 조성물.

청구항 26

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 $-(CH_2)_3CH_3$ 인 조성물.

청구항 27

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 $-(CH_2)_4CH_3$ 인 조성물.

청구항 28

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 $-(CH_2)_5CH_3$ 인 조성물.

청구항 29

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 $-(CH_2)_6CH_3$ 인 조성물.

청구항 30

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 $-(CH_2)_7CH_3$ 인 조성물.

청구항 31

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 $-(CH_2)_8CH_3$ 인 조성물.

청구항 32

제11항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 중 오직 하나가 H가 아닌 것인 조성물.

청구항 33

제11항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 H가 아닌 것인 조성물.

청구항 34

제11항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H가 아닌 것인 조성물.

청구항 35

제11항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H가 아닌 것인 조성물.

청구항 36

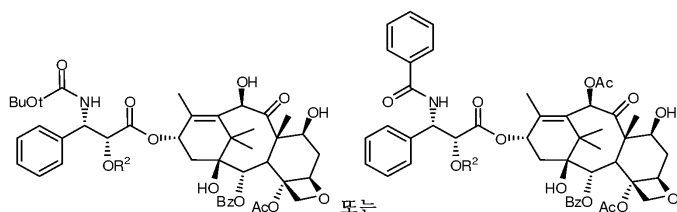
제11항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 H가 아닌 것인 조성물.

청구항 37

제11항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 아세틸 잔기이고, R^2 , R^3 및 R^5 중 오직 하나가 H가 아닌 것인 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 소수성 탁산 유도체가 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체 또는 용매화물인 조성물.



식 중,

R^2 는 $-C(O)R^6$ 이고;

R^6 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 및 헤테로아르알킬로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기이다.

청구항 39

제38항에 있어서, R^6 이 $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_1-C_{15}$ 알케닐 및 아릴로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기인 조성물.

청구항 40

제38항에 있어서, R^6 이 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬인 조성물.

청구항 41

제38항에 있어서, R^6 이 비치환된 아릴 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬인 조성물.

청구항 42

제38항에 있어서, R^6 이 비치환된 페닐 또는 비치환된 메틸인 조성물.

청구항 43

제38항에 있어서, R^6 이 비치환된 아릴인 조성물.

청구항 44

제38항에 있어서, R^6 이 비치환된 페닐인 조성물.

청구항 45

제38항에 있어서, R^6 이 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬인 조성물.

청구항 46

제38항에 있어서, R^6 이 비치환된 $-C_1-C_{10}$ 알킬인 조성물.

청구항 47

제38항에 있어서, R^6 이 $-(CH_2)_3CH_3$ 인 조성물.

청구항 48

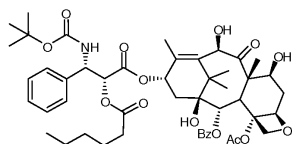
제38항에 있어서, R^6 이 $-(CH_2)_4CH_3$ 인 조성물.

청구항 49

제38항에 있어서, R^6 이 $-(CH_2)_5CH_3$ 인 조성물.

청구항 50

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 소수성 탁산 유도체가 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체 또는 용매화물인 조성물.



청구항 51

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자가, 5% HSA 중 37°C에서의 HPLC에 의한 용해 연구 중 10 $\mu\text{g/ml}$ 에서 약 20 nm 초과 크기를 갖는 것인 조성물.

청구항 52

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자가, 5% HSA 중 37°C에서의 HPLC에 의한 용해 연구 중 50 $\mu\text{g/ml}$ 에서 약 30 nm 초과 크기를 갖는 것인 조성물.

청구항 53

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자가, 5% HSA 중 37°C에서 HPLC로 측정시, a) 200 $\mu\text{g/ml}$ 에서 약 50 nm 초과; b) 100 $\mu\text{g/ml}$ 에서 약 40 nm 초과; 및 c) 10 $\mu\text{g/ml}$ 에서 약 20 nm 초과 용해 프로파일 중

하나 이상을 나타내는 것인 조성물.

청구항 54

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자가, 5% HSA 중 37℃에서 HPLC로 측정시, a) 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 약 60 nm 초과; b) 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 약 50 nm 초과; c) 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 약 40 nm 초과; d) 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 약 20 nm 초과; 및 e) 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 약 20 nm 초과의 용해 프로파일 중 하나 이상을 나타내는 것인 조성물.

청구항 55

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 5% HSA 중 37℃에서 측정된 용해 프로파일의 EC50이, 동일한 나노입자 제제의 변형되지 않은 탁산에 대한 EC50의 약 25% 미만인 조성물.

청구항 56

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 조성물이 영양류에 투여되는 경우 투여 후 약 0.05시간 내지 약 0.3시간에서 혈액 내 Cmax를 나타내는 것인 조성물.

청구항 57

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 조성물이 영양류에 투여되는 경우 약 1시간 내지 약 5시간의 말단 반감기로 혈액에서 분해되는 것인 조성물.

청구항 58

유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 기재된 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환의 치료 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 증식성 질환이 암인 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 암이 고형 종양인 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, 암이 다발성 골수종, 신장 세포 암종, 전립선암, 폐암, 흑색종, 결장암, 난소암 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 62

제59항에 있어서, 암이 유방암인 방법.

청구항 63

제59항에 있어서, 암이 난소암인 방법.

청구항 64

제59항에 있어서, 암이 결장암인 방법.

청구항 65

제58항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 비경구 투여되는 것인 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 조성물이 정맥내 투여되는 것인 방법.

청구항 67

(a) 소수성 탁산 유도체용 유기 용매 및 소수성 탁산 유도체용 알코올 용매에 용해된 소수성 탁산 유도체의 적어도 일부를 포함한 나노액적을 포함하는 제1상, 및 (b) 물 및 생체적합성 중합체를 포함하는 제2상을 포함하고, 계면활성제를 실질적으로 함유하지 않는, 소수성 탁산 유도체를 포함하는 에멀전.

명세서

기술 분야

[0001] <관련 출원의 교차 참조>

[0002] 본원은 2008년 4월 10일에 출원한 미국 가출원 제61/044,006호 (발명의 명칭: "소수성 탁산 유도체의 조성물 및 그의 용도")의 이익을 우선권 청구하고, 그 내용은 이것이 하기에 자세히 기재되어 있는 것처럼 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 탁산, 특히 현재 사용가능한 2종의 탁산 약물 (파클리탁셀 및 도세탁셀)은 강력한 항종양제이다. 파클리탁셀은 매우 수난용성이고 (10 µg/mL 미만), 결과적으로, IV 투여용 수성 매질을 사용해서는 사실상 제제화할 수 없다. 현재, 파클리탁셀은 암에 걸린 환자로의 IV 투여를 위해 1급 용매/계면활성제로서의 폴리옥시에틸화된 피마자유 (폴리옥실(Polyoxyl) 35 또는 크레모포어(Cremophor)®)를 함유한 용액 중에서 공용매로서 사용되는 고농도의 에탄올과 함께 제제화된다. 파클리탁셀의 투여에 있어서 한가지 주요 난점은 과민성 반응이 발생한다는 것이다. 중증 피부 발진, 두드러기, 조홍, 호흡곤란, 빈맥 등을 비롯한 이러한 과민성 반응은 적어도 부분적으로는 제제화 시 공용매로서 사용된 고농도의 에탄올 및 크레모포어®로 인한 것일 수 있다. 도세탁셀 (파클리탁셀의 유도체)은 10-데아세틸 바카틴 III (탁서스 바카타(*Taxus baccata*))의 침엽으로부터 추출되고 화학적으로 합성된 측쇄로 에스테르화된 비세포독성 전구체)으로부터 반합성적으로 제조된다. 파클리탁셀과 같이, 도세탁셀도 매우 수난용성이다. 현재, 도세탁셀을 용해시키기 위해 사용되는 가장 바람직한 용매/계면활성제는 폴리소르베이트 80 (트윈(Tween) 80)이다. 크레모포어®와 같이, 트윈도 종종 환자에서 과민성 반응을 야기한다. 추가로, 트윈 80은 매우 독성인 디에틸헥실 프탈레이트를 걸러내는 그의 경향성 때문에 PVC 전달 장치와 함께 사용할 수 없다.

[0004] 수용해도를 향상시키기 위해 더 고도의 친수성 기 (예컨대 수용성 중합체)를 갖는 수용성 전구약물 및 신규한 탁산 유도체의 개발에 있어서 많은 노력이 투자되고 있다. 예를 들어, US 2003/0203961호는, 전구약물로서 작동하고 정상 생리학적 조건 하에 가수분해되어 치료적으로 활성인 탁산을 제공하는 탁산-폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 접합체를 기재하였다. 파클리탁셀과 고분자량 PEG 중합체와의 접합체는 용해도를 증가시키지만, 또한 적절한 용해도를 달성하기 위해 필요한 고분자량 PEG로 인해 이들의 약물 부하는 상응하게 감소한다. 유사하게, WO94/13324호는 수용해도를 향상시키기 위한 인지질 전구약물을 개시하였다.

[0005] 탁산의 불량한 수용해도와 관련된 문제를 해결하기 위한 또다른 접근법은 다양한 제제의 탁산, 예컨대 나노입자, 수중유 에멀전 및 리포솜을 개발하는 것이다. 예를 들어, 아브락산(Abraxane)®은 파클리탁셀 및 알부민의 나노입자 조성물이다. 실질적으로 수난용성 약물의 나노입자 조성물 및 그의 용도는, 예를 들어, 미국 특허 제5,916,596호; 제6,096,331호; 제6,749,868호; 및 제6,537,579호; 및 PCT 출원 공개 WO98/14174호, WO99/00113호, WO07/027941호 및 WO07/027819호에 개시되어 있다.

[0006] 다양한 탁산 유도체는 예를 들어, 문헌 [Kingston, J. Nat. Prod. 2000, 63, 726-734]; [Deutsch et al, J. Med. Chem. 1989, 32, 788-792]; [Mathew et al, J. Med. Chem. 1992, 35, 145-151], 유럽 특허 제1 063 234 호; 및 미국 특허 제5,059,699호; 제4,942,184호; 제6,482,850호; 및 제6,602,902호에 개시된 바 있다.

[0007] 본원에 인용된 모든 공개, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

발명의 내용

[0008] <발명의 간단한 요약>

[0009] 한 측면에서 본 발명은 소수성 탁산 유도체 및 담체 단백질을 포함한 나노입자를 포함하는 조성물을 제공한다.

몇몇 실시양태에서, 담체 단백질은 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)이다.

- [0010] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중의 나노입자는 약 150 nm 이하, 예를 들어 약 100, 90, 80, 70 또는 60 nm 중 어느 하나의 이하의 평균 직경을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물 중 약 50% 이상 (예를 들어 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나의 이상)의 모든 나노입자는 약 150 nm 이하, 예를 들어 약 100, 90, 80, 70 또는 60 nm 중 어느 하나의 이하의 직경을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물 중 약 50% 이상 (예를 들어 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나의 이상)의 모든 나노입자는 약 20 내지 약 150 nm, 예를 들어 약 30 내지 약 140 nm 중 어느 하나, 및 약 40 내지 약 130, 약 50 내지 약 120, 및 약 60 내지 약 100 nm 중 어느 하나의 범위에 속한다.
- [0011] 몇몇 실시양태에서, 담체 단백질은 이황화 결합을 형성할 수 있는 술프히드랄 기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 약 5% 이상 (예를 들어 약 10%, 15% 또는 20% 중 어느 하나의 이상)의 담체 단백질이 가교결합된다 (예를 들어 하나 이상의 이황화 결합을 통해 가교결합됨).
- [0012] 몇몇 실시양태에서, 나노입자는 담체 단백질, 예컨대 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)으로 코팅된 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 비-나노입자 형태의 소수성 탁산 유도체를 포함하고, 여기서 조성물 중 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나의 이상의 소수성 탁산 유도체는 나노입자 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자 중 소수성 탁산 유도체는 중량을 기준으로 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나의 초과와 나노입자를 구성한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자는 비-중합체 매트릭스를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자는 중합체 물질 (예컨대 중합체 매트릭스)을 실질적으로 함유하지 않은 소수성 탁산 유도체의 코어를 포함한다.
- [0013] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 계면활성제 (예컨대 크레모포어®, 트윈 80, 또는 탁산 투어를 위해 사용되는 기타 유기 용매)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대 무함유). 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5% 또는 1% 중 어느 하나의 미만의 유기 용매를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물 중의 담체 단백질 (예컨대 알부민) 및 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물)의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 15:1 이하, 예를 들어 약 10:1 이하이다. 몇몇 실시양태에서, 조성물 중 담체 단백질 (예컨대 알부민) 및 소수성 탁산 유도체의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 13:1, 약 4:1 내지 약 12:1, 약 5:1 내지 약 10:1 중 어느 한 범위에 속한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 담체 단백질 및 소수성 탁산 유도체의 중량비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15 또는 그 미만 중 어느 하나이다.
- [0014] 몇몇 실시양태에서, 입자 조성물은 상기 특징 중 하나 이상을 포함한다.
- [0015] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 탁산의 2'-히드록실 위치에 부착된 소수성 기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 기는 아실 기, 예컨대 $-C(O)-C_4-C_{10}$ 알킬, 예를 들어 $-C(O)-C_6$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 기는 탁산의 2'-히드록실에 부착된 아실 기이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 탁산의 전 구약물이다.
- [0016] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물)는 상응하는 비변형 탁산 상의 알부민보다 개선된 결합을 갖는다 (예를 들어, 파클리탁셀 및/또는 도세탁셀보다 개선됨). 몇몇 실시양태에서, 단백질 나노입자 조성물 중 소수성 탁산 유도체는 동일한 독성 용량에서 상응하는 비변형 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀 및/또는 도세탁셀)의 나노입자 조성물보다 개선된 치료학적 효능을 나타낸다.
- [0017] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 본원에 기재된 화학식 II의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 본원에 기재된 화학식 III의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 본원에 기재된 화학식 IV의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 본원에 기재된 화학식 V의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 본원에 기재된 화학식 VI의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 본원에 기재된 화합물 1-23 중 어느 하나이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 본원에 기재된 화합물 2이다.
- [0018] 또한, 본원에는 질환 (예컨대 암)을 치료하기 위한 본원에 기재된 조성물의 사용 방법, 및 본원에 기재된 용도

를 위한 키트 및 단위 투여량이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0019]

도 1은 소수성 탁산 유도체에 대한 생성된 도세탁셀의 양 대 인큐베이션 시간을 나타낸다.

도 2A는 유방암 이종이식편 모델에서의 종양 성장에 대한, 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자의 농도 증가 효과를 탁소테레(Taxotere)[®]와 비교하여 나타낸다.

도 2B는 유방암 이종이식편 모델에서의 체중 변화에 대한, 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자의 농도 증가 효과를 탁소테레[®]와 비교하여 나타낸다.

도 3A는 H358 폐암 이종이식편 모델에서의 종양 부피 변화에 대한, 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자의 효과를 탁소테레[®]와 비교하여 나타낸다.

도 3B는 H358 폐암 이종이식편 모델에서의 체중 변화에 대한, 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자의 효과를 탁소테레[®]와 비교하여 나타낸다.

도 4A는 HT29 결장암 이종이식편 모델에서의 종양 성장에 대한, 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자의 효과를 Nab-도세탁셀과 비교하여 나타낸다 (연구 번호 CA-AB-6).

도 4B는 HT29 결장암 이종이식편 모델에서의 체중 변화에 대한, 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자의 효과를 Nab-도세탁셀과 비교하여 나타낸다 (연구 번호 CA-AB-6).

도 5A는 결장암 HT29 이종이식편 모델에서의 종양 성장에 대한, 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자의 효과를 탁소테레[®]와 비교하여 나타낸다 (연구 번호 CA-AB-6).

도 5B는 결장암 HT29 이종이식편 모델에서의 체중 변화에 대한, 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자의 효과를 탁소테레[®]와 비교하여 나타낸다 (연구 번호 CA-AB-6).

도 6A는 결장암 HT29 이종이식편 모델에서의 종양 성장에 대한, 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자의 농도 증가 효과를 탁소테레[®]와 비교하여 나타낸다 (연구 번호 ABS-18).

도 6B는 결장암 HT29 이종이식편 모델에서의 체중 변화에 대한, 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자의 농도 증가 효과를 탁소테레[®]와 비교하여 나타낸다 (연구 번호 ABS-18).

도 7은 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자에 대한 반복-용량 독성을 나타낸다.

도 8은 소수성 탁산 유도체 및 알부민을 함유하는 나노입자의 입자 분포 및 평균 입도를 나타낸다.

도 9는 나노입자 조성물 Nab-2에 대한 입자 용해 프로파일을 나타낸다.

도 10은 나노입자 조성물 Nab-도세탁셀에 대한 입자 용해 프로파일을 나타낸다.

도 11은 나노입자 조성물 Nab-2 및 Nab-도세탁셀에 대한 표준화된 용해 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020]

본 발명은 단백질-기재의 나노입자 중에서 제제화된 탁산 유도체를 제공한다. 이러한 탁산 유도체는 상응하는 탁산에 부착된 소수성 기를 갖고, 비변형 탁산에 비해 증가된 소수성을 갖는다.

[0021]

본 발명자들은 소수성 기 (예컨대 탁산의 2'-히드록실에 부착된 아실 기, 예를 들어 $-C(O)-C_4-C_{10}$ 알킬 기, 특히 $-C(O)-C_6$ 알킬 기)를 함유한 탁산 유도체가, 단백질 나노입자 조성물 내로 제제화될 때, 비변형 탁산의 단백질 나노입자보다 현저하게 개선된 특성을 갖는 나노입자를 생성함을 밝혀냈다. 이러한 특성에는, 이들로 한정되지는 않지만, 작은 입도 (예를 들어 평균 직경 약 100 nm 미만), 좁은 입도 분포, 화합물의 목적하는 활동 부위 (들)로의 전달을 향상, 지연 또는 지속 방출, 지연 청소율, 및 암에 대한 효능 증가 중 하나 이상이 포함될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 조성물은 특히 질환, 예컨대 암 치료에 사용하기에 적합하다.

[0022]

따라서, 한 측면에서 본 발명은 1) 소수성 탁산 유도체; 및 2) 담체 단백질을 포함한 나노입자를 포함하는 조성

물을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탄산 유도체는 전구약물이다.

- [0023] 또다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 조성물을 사용하여 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0024] 또한, 키트 및 단위 투여 형태를 제공한다.
- [0025] *약어 및 정의*
- [0026] 본원에 사용된 약어는 화학적 및 생물학적 분야에서의 그들의 통상의 의미를 갖는다.
- [0027] 본원에 사용된 바와 같이, "소수성 탄산 유도체"는 소수성 기로 치환된 탄산을 지칭한다. "소수성 기"는, 탄산 상에 치환되는 경우, 비치환된 탄산에 비해 소수성 특성이 증가된 탄산 유도체를 생성하는 잔기를 지칭한다. 소수성 특징의 증가는, 예를 들어 수용해도 감소, 극성 감소, 수소 결합의 포텐셜 감소 및/또는 오일/물 분배 계수 상승에 의해 측정될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "탄산"은 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함한다. 따라서, 용어 "소수성 탄산 유도체"는 파클리탁셀 또는 도세탁셀을 포함하지 않는다.
- [0028] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은, 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.
- [0029] 용어 "알킬"은, 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 경우 특정 갯수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소를 의미함) 완전 포화 직쇄 (선형; 비분지) 또는 분지 쇠, 또는 그의 조합을 의미한다. 그 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 동족체 및 이성질체, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 n-옥틸 등의 동족체 및 이성질체가 포함된다. 크기가 지정되지 않은 경우, 본원에 언급된 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 전형적으로는 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0030] 용어 "알케닐"은, 지정된 경우 특정 갯수의 탄소 원자를 갖고 1개 이상의 이중 결합 (-C=C-)을 함유한 직쇄 (선형; 비분지), 분지쇄 기, 및 그의 조합을 포함하는 불포화 지방족 기를 지칭한다. 모든 이중 결합은 독립적으로 (E) 또는 (Z) 기하학, 및 이의 혼합일 수 있다. 알케닐 기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, -CH₂-CH=CH-CH₃; -CH=CH-CH=CH₂ 및 -CH₂-CH=CH-CH(CH₃)-CH₂-CH₃이 포함된다. 크기가 지정되지 않은 경우, 본원에 언급된 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자, 전형적으로는 2 내지 10개의 탄소 원자, 또는 2 내지 8개의 탄소 원자, 또는 2 내지 6개의 탄소 원자, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0031] 용어 "알키닐"은, 지정된 경우 특정 갯수의 탄소 원자를 갖고 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (-C≡C-)을 함유한 직쇄 (선형; 비분지), 분지쇄 기, 및 그의 조합을 포함하는 불포화 지방족 기를 지칭한다. 알키닐 기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, -CH₂-C≡C-CH₃; -C≡C-C≡CH 및 -CH₂-C≡C-CH(CH₃)-CH₂-CH₃이 포함된다. 크기가 지정되지 않은 경우, 본원에 언급된 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자, 전형적으로는 2 내지 10개의 탄소 원자, 또는 2 내지 8개의 탄소 원자, 또는 2 내지 6개의 탄소 원자, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0032] 용어 "시클로알킬"은, 그 자체로 또는 다른 용어와의 조합으로, 달리 언급되지 않는 한, 시클릭 버전의 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 또는 이들의 혼합을 나타낸다. 추가적으로, 시클로알킬은 융합된 고리를 함유할 수 있지만, 융합된 아릴 및 헤테로아릴 기는 제외한다. 시클로알킬의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸, 노르보르닐 등이 포함된다. 크기가 지정되지 않은 경우, 본원에 언급된 알키닐 기는 3 내지 9개의 탄소 원자, 전형적으로는 3 내지 7개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0033] 용어 "헤테로시클로알킬"은, 그 자체로 또는 다른 용어와의 조합으로, 1개 이상의 고리 탄소 원자, 및 O, N, P, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 함유한 시클로알킬 라디칼을 나타내고, 여기서 상기 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 종종 이러한 고리 헤테로원자는 N, O 및 S로부터 선택된다. 헤테로시클로알킬 기는 고리 탄소 또는 고리 헤테로원자에서 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 추가적으로, 헤테로시클로알킬은 융합된 고리를 함유할 수 있지만, 융합된 아릴 및 헤테로아릴 기는 제외한다. 헤테로시클로알킬의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐

등이 포함된다.

- [0034] 용어 "시클로알킬-알킬" 및 "헤테로시클로알킬-알킬"은 각각 모 구조에 알킬 잔기가 부착된 알킬-치환된 시클로알킬 기 및 알킬-치환된 헤테로시클로알킬을 지칭한다. 비제한적인 예는 시클로프로필-에틸, 시클로부틸-프로필, 시클로펜틸-헥실, 시클로헥실-이소프로필, 1-시클로헥세닐-프로필, 3-시클로헥세닐-t-부틸, 시클로헥틸-헵틸, 노르보르닐-메틸, 1-피페리디닐-에틸, 4-모르폴리닐-프로필, 3-모르폴리닐-t-부틸, 테트라히드로푸란-2-일-헥실, 테트라히드로푸란-3-일-이소프로필 등을 포함한다. 시클로알킬-알킬 및 헤테로시클로알킬-알킬은 또한 적어도 하나의 탄소 원자가 알킬 기에 존재하고 알킬기의 또다른 탄소 원자가, 예를 들어, 산소, 질소 또는 황 원자에 의해 대체된 치환기 (예를 들어, 시클로프로폭시메틸, 2-피페리디닐옥시-t-부틸 등)를 포함한다.
- [0035] 용어 "아릴"은, 달리 언급하지 않는 한, 폴리불포화, 방향족, 탄화수소 치환기를 의미하며, 이는 단일 고리이거나, 또는 함께 융합되거나 또는 공유결합적으로 연결된 다중 고리 (예를 들어, 1 내지 3개의 고리)일 수 있다. 또한, 아릴은 융합된 고리를 함유할 수 있고, 여기서 고리 중 하나 이상은 임의로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 아릴 기의 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0036] 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 고리원 (annular) 헤테로원자를 함유하는 아릴 기 (또는 고리)를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 4급화된다. 헤테로아릴 기는 고리원 탄소 또는 고리원 헤테로원자에서 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 부가적으로, 헤테로아릴은 융합된 고리를 포함할 수 있고, 여기서 고리 중 하나 이상은 임의로 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 헤테로아릴 기의 비제한적인 예는 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴이다. 상기 아릴 및 헤테로아릴 고리계의 각각에 대한 치환기는 하기 허용되는 치환기의 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0037] 용어 "아르알킬"은 모 구조에 알킬 부분이 부착된 알킬-치환된 아릴 기를 지칭한다. 예는 벤질, 페네틸 등이다. "헤테로아르알킬"은 알킬 잔류물을 통해 모 구조에 부착된 헤테로아릴 잔기를 지칭한다. 예는 푸라닐메틸, 피리디닐메틸, 피리미디닐메틸 등을 포함한다. 아르알킬 및 헤테로아르알킬은 또한 알킬 기의 적어도 하나의 탄소 원자가 알킬 기에 존재하고 여기서 알킬 기의 또다른 탄소가, 예를 들어, 산소 원자에 의해 대체된 치환기 (예를 들어, 페녹시메틸, 2-피리딜메톡시, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)를 포함한다.
- [0038] 상기 각 용어 (예를 들어, "알킬", "알케닐", "알키닐", "시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "시클로알킬-알킬", "헤테로시클로알킬-알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아르알킬" 및 "헤테로아르알킬")는 제시된 라디칼의 치환 및 비치환된 형태의 둘 다를 포함하는 것을 의미한다.
- [0039] "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 하나 이상의 수소 원자를 1가 또는 2가 라디칼로 대체한 것을 나타낸다. 적합한 치환기 군은, 예를 들어, 히드록실, 니트로, 아미노, 이미노, 시아노, 할로 (예컨대 F, Cl, Br, I), 할로알킬 (예컨대 -CCl₃ 또는 -CF₃), 티오, 술폰닐, 티오아미도, 아미디노, 이미디노, 옥소, 옥사미디노, 메톡사미디노, 이미디노, 구아니디노, 술폰아미도, 카르복실, 포르밀, 알킬, 알콕시, 알콕시-알킬, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시 (-OCOR), 아미노카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아르알킬-카르보닐, 알킬티오, 아미노알킬, 시아노알킬, 카르바모일 (-NHCOOR- 또는 -OCONHR-), 우레아 (-NHCONHR-), 아릴 등을 포함한다. 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 상기 기 (예를 들어, 알킬 기)는, 예를 들어, 아미노, 헤테로시클로알킬, 예컨대 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 아제티딘, 히드록실, 메톡시, 또는 헤테로아릴 기, 예컨대 피롤리딘으로 치환된다.
- [0040] 치환기의 그 자체가 치환될 수 있다. 치환기 상에 치환된 기는 카르복실, 할로, 니트로, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노카르보닐, -SR, 티오아미도, -SO₃H, -SO₃R 또는 시클로알킬일 수 있고, 여기서 R은 전형적으로는 수소 또는 알킬이다.
- [0041] 치환된 치환기가 직쇄 기를 포함하는 경우, 치환기가 쇠 내에 존재하거나 (예를 들어, 2-히드록시프로필, 2-아미노부틸 등) 또는 쇠 말단에 존재할 수 있다 (예를 들어, 2-히드록시에틸, 3-시아노프로필 등). 치환된 치환기는 공유 결합된 탄소 또는 헤테로원자 (N, O 또는 S)의 직쇄, 분지형 또는 환형 배열일 수 있다.
- [0042] 본원에 사용된 바와 같은, "이성질체"는, 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 화학식으로 언급된 화합물의 모든

입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체, 부분입체이성질체 뿐 아니라 모든 이형태체, 회전이성질체 및 호변이성질체를 포함한다. 본 발명은 개시된 임의의 키랄 화합물의 모든 거울상이성질체를 실질적으로 순수한 좌회전성 또는 우회전성 형태로, 또는 라세미 혼합물로, 또는 임의의 비율의 거울상이성질체로 포함한다. (R)-거울상이성질체로서 개시된 화합물에 대하여, 본 발명은 또한 (S)-거울상이성질체를 포함하며, (S)-거울상이성질체로서 개시된 화합물에 대하여, 본 발명은 또한 (R)-거울상이성질체를 포함한다. 본 발명은 상기 화학식으로 언급된 화합물의 임의의 부분입체이성질체를 부분입체이성질체적으로 순수한 형태로 및 모든 비율의 혼합물의 형태로 포함한다.

[0043] 입체화학이 화학 구조 또는 화학명에 명백히 지시되지 않는 한, 화학 구조 또는 화학명은 도식된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체, 이형태체, 회전이성질체 및 호변이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 키랄 탄소 원자를 함유하는 화합물은 (R) 거울상이성질체 및 (S) 거울상이성질체의 둘 모두 뿐 아니라 라세미체 혼합물을 비롯하여 거울상이성질체의 혼합물을 포함하는 것으로 의도되고, 2개의 키랄 탄소를 함유하는 화합물은 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 ((R,R), (S,S), (R,S) 및 (R,S) 이성질체 포함)를 포함하는 것으로 의도된다.

[0044] 본원에 개시된 화학식의 화합물의 모든 사용에서, 본 발명은 또한 기재된 화합물의 임의의 또는 모든 입체화학적, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 형태이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체, 결정성 형태, 비-결정성 형태, 염, 제약상 허용되는 염, 대사물 및 전구약물 변형물의 사용을 포함한다.

[0045] 본 발명의 특정 화합물은 비용매화 형태 뿐 아니라 용매화 형태 (즉, 용매화물)로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 수화 형태 (즉, 수화물)를 포함할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태 및 수화 형태는 생물학적 유용성에 있어서 비용매화 형태와 동등하고, 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명은 또한 결정성 및 비-결정성 형태를 비롯한 모든 다형체를 포함한다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 계획된 용도에 있어서 동등하고, 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 의도된다.

[0046] 본 발명은 본원에 기재된 화합물의 모든 염 뿐 아니라 화합물의 상기 염을 사용하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 임의의 염의 모든 비-염 형태 뿐 아니라 본원에서 명명된 화합물의 임의의 염의 다른 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물의 염은 제약상 허용되는 염을 포함한다. "제약상 허용되는 염"은 유리 화합물의 생물학적 활성을 보유하며, 약물 또는 제약으로서 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있는 염이다. 화합물의 염기성 관능기의 바람직한 염은 화합물을 산으로 처리하여 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 유기산의 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, hippuric acid, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 술폰산 및 살리실산을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 화합물의 산성 관능기의 바람직한 염은 화합물을 염기로 처리하여 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 산 화합물의 무기 염의 예는 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염 및 칼슘 염; 암모늄 염; 및 알루미늄 염을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 산 화합물의 유기 염의 예는 프로카인, 디벤질아민, N-에틸피페리딘, N,N'-디벤질에틸렌디아민 및 트리에틸아민 염을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.

[0047] 용어 "전구약물"이란 그 자체는 비교적 비활성이지만, 그것이 사용될 개체에게 투여된 후 생체내 화학적 또는 생물학적 공정에 의해 (예를 들어, 가수분해에 의해/하거나 효소적 전환에 의해) 더 활성인 화합물로 전환되는 화합물을 지칭한다. 전구약물은, 예를 들어, 히드록시, 아민 또는 티올 기가 임의의 기에 결합되어 있다가, 개체에게 투여될 경우, 분해되어 각각 유리 히드록시, 아미노 또는 티올 기를 형성하는 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 알코올 및 아민 관능기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 전구약물은 에스테르, 카르보네이트, 티오카르보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 3급 아민의 4급 유도체, N-만니히 염기, 쉬프 염기, 아미노 산 공액체, 포스페이트 에스테르, 금속 염 및 술포네이트 에스테르를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 면밀한 논의가 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, PRO-DRUGS AS NOVEL DELIVERY SYSTEMS, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series] 및 [Edward B. Roche, ed., BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987] (이들 둘 모두 본원에 참조로서 포함됨)이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명에서 사용되는 탁산 유도체는 그 자체가 전구약물이다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명에서 사용되는 탁산 유도체는 전구약물이 아니다.

- [0048] 실질적으로 순수한 화합물이란 화합물이 화합물의 총 양의 약 15% 이하 또는 약 10% 이하 또는 약 5% 이하 또는 약 3% 이하 또는 약 1% 이하를 불순물로서 및/또는 상이한 형태로서 가지며 존재하는 것을 의미한다. 예를 들어, 실질적으로 순수한 S,S 화합물이란 전체 R,R; S,R; 및 R,S 형태가 약 15% 이하 또는 약 10% 이하 또는 약 5% 이하 또는 약 3% 이하 또는 약 1% 이하로 존재하는 것을 의미한다.
- [0049] "보호기"는 하기 특징을 나타내는 화학적 기를 지칭한다: 1) 보호가 요구되는 계획된 반응에서 안정하다; 2) 보호된 기재로부터 제거가능하여 원하는 관능기를 생성한다; 및 3) 존재하거나 또는 상기 계획된 반응에서 생성된 다른 관능기(들)과 상용성인 시약에 의해 제거가능하다. 본원에 기재된 방법에서 사용하기에 적합한 보호기의 선별은 당업계의 통상적 기술 수준 내에 있다. 적합한 보호기의 예는 문헌 [Greene et al. (1991) PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York)] (그 내용이 본원에 참조로서 포함됨)에서 찾을 수 있다. 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 보호기는 소수성 탄산 유도체로부터 제거되지 않는다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "히드록시 보호기"는 유리 히드록시 기를 보호하여 "보호된 히드록실"을 생성할 수 있는 기를 지칭하며, 이는 상기 보호가 이용된 반응 이후에 화합물의 나머지를 방해하지 않으며 제거될 수 있다. 예시적인 히드록시 보호기는 에테르 (예를 들어, 알릴, 트리페닐메틸 (트리틸 또는 Tr), 벤질, p-메톡시 벤질 (PMB), p-메톡시페닐 (PMP)), 아세탈 (예를 들어, 메톡시메틸 (MOM), 3-메톡시에톡시메틸 (MEM), 테트라히드로피라닐 (THP), 에톡시 에틸 (EE), 메틸티오메틸 (MTM), 2-메톡시-2-프로필 (MOP), 2-트리메틸실릴에톡시메틸 (SEM)), 에스테르 (예를 들어, 벤조에이트 (Bz), 알릴 카르보네이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르보네이트), 실릴 에테르 (예를 들어, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트라이소프로필실릴 (TIPS), 트리페닐실릴 (TPS), t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS) 등을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0050] 본원에 사용된 바와 같은, "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 비롯한 유익하거나 또는 바람직한 결과를 얻기 위한 방안이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 또는 바람직한 임상 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다: 질환으로 인해 생기는 하나 이상의 증상을 감소시킴, 질환의 정도를 약화시킴, 질환을 안정화시킴 (예를 들어, 질환의 악화를 예방 또는 지연시킴), 질환의 진행을 지연 또는 감속시킴, 질환 상태를 개선시킴, 질환 치료에 필요한 하나 이상의 다른 투약의 용량을 감소시킴, 생활의 질을 증가시킴, 및/또는 생존을 연장시킴 (전체 생존기간 및 비진행 생존기간 포함). 또한 "치료"에는 암의 병리학적 귀결의 감소가 포함된다. 본 발명의 방법은 치료의 이러한 측면 중 어느 하나 이상을 고려한다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같은, 암의 발달의 "지연"은 질환 발달의 유예, 방해, 감속, 지체, 안정화 및/또는 연기를 의미한다. 이러한 지연은 치료할 개체 및/또는 병력에 따라 시간의 길이가 다양할 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분하거나 또는 유의한 지연은 사실상 개체가 질환을 발달시키지 않는다는 점에서 예방을 포함한다. 암의 발달을 "지연"시키는 방법이란, 상기 방법을 이용하지 않았을 때와 비교하여, 주어진 시간의 범위 내에 질환 발달의 확률을 감소시키고/거나, 주어진 시간의 범위 내에 질환의 정도를 감소시키는 방법이다. 이러한 비교는 전형적으로, 통계적으로 유의한 수의 대상체를 이용한 임상 연구에 기초한다. 암 발달은 표준 방법, 예컨대 일상적 물리적 시험 또는 x-선을 이용하여 탐지할 수 있다. 발달이란 초기에는 탐지불가할 수 있는 질환 진행을 나타낼 수도 있으며, 발생 및 발병을 포함한다.
- [0052] 본원에 사용된 바와 같은, "위험에 있는" 개체는 병태 (예를 들어, 암) 발달의 위험이 있는 개체이다. "위험에 있는" 개체는 탐지가능한 질환을 갖거나 또는 갖지 않을 수 있으며, 본원에 기재된 치료 방법에 앞서, 탐지가능한 질환을 나타내었거나 또는 나타내지 않았을 수도 있다. "위험에 있는"은 개체가 하나 이상의 소위 위험 인자 (본원에 기재된 바와 같은, 병태의 발달과 연관된 측정가능한 파라미터임)를 갖고 있음을 나타낸다. 이들 위험 인자 중 하나 이상을 갖는 개체는 이들 위험 인자(들)를 갖지 않는 개체보다 병태가 발달될 확률이 더 높다.
- [0053] 본원에 사용된 바와 같은, "제약 활성 화합물", "치료제", 및 이들 용어의 동족어는 바람직한 효과를 유도하는 화학적 화합물, 예를 들어, 암을 치료, 안정화, 예방 및/또는 지연시키는 화학적 화합물을 의미한다.
- [0054] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "추가적 제약 작용제" 및 이 용어의 동족어는 탄산 유도체 이외의 활성제, 예를 들어, 치료학적 효과를 유도하기 위해 투여된 약물을 지칭하는 것으로 의도된다. 제약 작용제(들)은 탄산 유도체(들)가 치료 또는 예방할 것으로 의도된 병태 (예를 들어, 암)에 대한 치료학적 효과를 지향하는 것일 수 있고, 또는 제약 작용제는 내재성 병태의 증상 (예를 들어, 종양 성장, 출혈, 궤양, 통증, 임파절 종대, 기침, 황달, 팽윤, 체중 감소, 악액질, 발한, 빈혈, 부신생물성 현상, 혈전증 등)을 치료 또는 예방하거나 또는 탄산 유도체 투여의 부작용의 발생 또는 심각성을 더 감소시키기 위한 것으로 의도될 수 있다.

- [0055] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "제약상 허용되는" 또는 "약리학적으로 상용가능한"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 물질을 의미하며, 예를 들어, 상기 물질은, 임의의 유의한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하거나 또는 그것이 함유된 조성물의 다른 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서, 환자에게 투여되는 제약 조성물에 혼입될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "제약상 허용되는 담체" 및 그의 동족어는 개체 (예를 들어, 포유동물 또는 비-포유동물)에게 투여하기에 적합한, 당업자에게 공지된 보조제, 결합제, 희석제 등을 지칭한다. 둘 이상의 담체의 조합이 또한 본 발명에서 고려된다. 제약상 허용되는 담체(들) 및 임의의 추가적 성분은, 본원에 기재된 바와 같이, 특정 투약 형태에 대하여 의도된 투여 경로 (예를 들어, 경구, 비경구)에 사용하기 위해 상용가능해야 한다. 이러한 적합성은 당업자에 의해, 특히 본원에 제공된 교시의 관점에서, 쉽게 인지될 것이다. 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 바람직하게는 독성 및 제조 시험의 요구 기준을 충족해야 하고/거나 미국 식품 의약국에 의한 비활성 첨가제 지침에 포함되어야 한다.
- [0056] 본원에 사용된 용어, "제약적 유효량", "치료적 유효량", "유효량" 및 이들 용어 기원의 것들은 명시된 질병 (예를 들어, 질환, 장애 등) 또는 하나 이상의 그의 증상에 대해 바람직한 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 생성하고/거나 질병 또는 그의 증상의 발생을 완전히 또는 부분적으로 예방하고/거나, 질병 및/또는 질병에 기인하는 역효과 (예를 들어, 암)에 대한 부분적인 또는 완전한 치유에 의해 치료학적일 수 있는 양을 지칭한다. 본원에 기재된 질병 (예를 들어, 암)과 관련하여, 제약적 또는 치료적 유효량은, 특히 암 세포 수의 감소; 종양 크기의 감소; 말초 기관으로의 암 세포 침윤 억제 (즉, 어느 정도의 둔화, 바람직하게는 중지); 종양 전이 억제 (즉, 어느 정도의 둔화, 바람직하게는 중지); 종양 성장 억제 (어느 정도로); 존재하는 암 세포의 성장 예방 및/또는 사멸; 세포독성 및/또는 세포증식억제; 혈관항상성(vasculostasis)의 회복 또는 유지, 또는 혈관항상성의 손상 또는 손실의 예방; 종양 부하량의 감소; 이환율 및/또는 사망률의 감소; 및/또는 암과 연관된 하나 이상의 증상의 어느 정도의 경감에 충분한 양을 포함할 수 있다. 유효량은 무진행 생존 (예를 들어, 고형 종양에 대한 반응 평가 기준인 RECIST 또는 CA-125 변화로 측정)을 연장시켜, 목적하는 반응 (부분 반응 또는 완전 반응 포함)을 유도하고/거나 총체적 생존 시간을 증가시키고/거나 하나 이상의 암 증상 (예를 들어, FOSI에 의해 평가)을 개선시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약적 유효량은 질병을 예방하기에 충분하다 (개체에게 예방적으로 투여됨).
- [0057] "제약적 유효량" 또는 "치료적 유효량"은 투여되는 조성물, 치료/예방되는 질병 (예를 들어, 암의 유형), 치료 또는 예방되는 질병의 중증도, 개체의 연령 및 상대적 건강, 투여 경로 및 형태, 담당의사 또는 수의사의 판단, 및 본원에 제공되는 교시의 관점에서 당업자에 의해 인식되는 다른 요인에 따라 달라질 수 있다.
- [0058] 당업계에서 이해되는 바와 같이, "유효량"은 하나 이상의 투여량, 즉 단일 투여량 또는 다중 투여량일 수 있고, 목적하는 치료 종점을 달성하기 위해 요구될 수 있다. 유효량은 하나 이상의 치료제의 투여에 대한 문맥에서 고려될 수 있고, 나노입자 조성물 (예를 들어, 탁산 유도체 및 담체 단백질을 비롯한 조성물)은 바람직하거나 이로인한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우에 하나 이상의 다른 작용제와 함께 유효량으로 제시되도록 고려할 수 있다.
- [0059] 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "개체"는 영장류, 인간, 소, 말, 고양이, 개 및/또는 설치류를 비롯한 (이들로 한정되지는 않음) 포유동물을 의도한다.
- [0060] 치료/예방 방법 및 본원에 기재된 화합물 및 그의 나노입자 조성물의 용도에 대해 사용되는 경우, "그를 필요로 하는" 개체는 치료될 질병으로 진단받은 개체 또는 치료될 질병에 대해 이전에 치료를 받은 개체일 수 있다. 예방에 대해서, 그를 필요로 하는 개체는 또한 질병에 대한 위험에 있는 개체일 수 있다 (예를 들어, 질병의 가족력, 질병에 대한 위험을 나타내는 생활 양식 인자 등).
- [0061] 본원에 사용된 "조합 요법"은 소수성 탁산 유도체 및 담체 단백질을 비롯한 나노입자를 포함하는 제1 요법이 암의 치료, 안정화, 예방 및/또는 지연에 유용한 제2 요법 (예를 들어, 수술 또는 추가의 치료제)과 함께 행해지는 것을 의미한다. 또다른 화합물 "과 함께" 투여하는 것은 동일하거나 상이한 조성물(들)을 순차적으로, 동시에 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조합 요법은 임의로 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 비-제약 활성 화합물 및/또는 비활성 물질을 포함한다.
- [0062] 본원에 사용된 용어 "항균제"는 하나 이상의 미생물의 성장을 억제 (예를 들어, 지연, 감소, 둔화 및/또는 예방)할 수 있는 작용제를 지칭한다. 유의한 미생물 성장은 당업계에 공지된 다양한 방법, 예컨대 다음 중 하나 이상의 방법에 의해 측정하거나 나타낼 수 있다: (i) 조성물이 개체에게 투여되는 경우 개체에 대해 하나 이상의 역효과를 유발하기에 충분한 조성물 중 미생물 성장; (ii) 외인성 오염 (예를 들어, 20 내지 25℃ 범위의

온도에서 10 내지 10^3 콜로니 형성 단위로 노출)에 따라 특정 기간에 걸쳐 (예를 들어, 24시간에 걸쳐) 미생물 성장이 약 10배 넘게 증가. 유의한 미생물 성장의 다른 징후가 US 2007/0117744 (이 거명에 의해 그 전문이 본원에 포함됨)에 기재되어 있다.

[0063] 본원에 사용된 "당"에는 단당류, 이당류, 다당류, 및 그의 유도체 또는 변체가 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다. 본원에 기재된 조성물에 대해 적합한 당에는, 예를 들어 만니톨, 수크로스, 프럭토스, 락토스, 말토스 및 트레할로스가 포함된다.

[0064] 용어 "단백질"은 임의의 길이 (전장 또는 단편 포함)의 아미노산의 폴리펩티드 또는 중합체를 지칭하며, 이는 선형 또는 분지형일 수 있고/거나 변형된 아미노산을 포함할 수 있고/거나 비-아미노산이 개재될 수 있다. 또한, 상기 용어는 자연적으로 또는 개입 (예를 들어, 이황화 결합 형성, 당화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형)에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산의 유도체 (예컨대, 비천연 아미노산 등 포함)를 함유하는 폴리펩티드, 및 당업계에 공지된 다른 변체가 또한 상기 용어에 포함된다.

[0065] "생존"은 살아남은 환자를 지칭하며, 총체적 생존 뿐만 아니라 무진행 생존을 포함한다. "총체적 생존"은 진단 또는 치료 시점으로부터 정의된 기간 (예컨대, 1년, 5년 등) 동안 살아남은 환자를 지칭한다. "무진행 생존"은 암 진행 또는 악화없이 살아남은 환자를 지칭한다. "연장 생존"은 비치료된 환자에 비해 (예를 들어, 탁산 나노입자 조성물로 치료받지 않은 환자과 비교) 치료된 환자에서 총체적 생존 또는 무진행 생존이 증가하는 것을 의미한다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같이, 값 또는 파라미터가 "아닌" 것으로 언급하는 것은 일반적으로 값 또는 파라미터 "이 외의 다른" 것을 의미하고 기재한다. 예를 들어, 탁산이 투여되지 않는 경우, 이는 탁산 이외의 다른 작용제가 투여되는 것을 의미한다.

[0067] 본원에서 값 또는 파라미터를 "약"으로 언급하는 것은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 편차(variation)를 포함 (및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.

[0068] 본원 및 첨부된 청구의 범위에 사용된 단수 형태 "a", "또는" 및 "the"는 문맥에서 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수의 대상물을 포함한다. 본원에 기재된 본 발명의 측면 및 변화는 측면 및 변화로 "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는" 것을 포함하는 것으로 이해된다.

[0069] 문맥상 달리 정의하지 않거나 명백하게 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 업계에서의 당업자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0070] 나노입자 조성물

[0071] 본 발명은 나노입자를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 나노입자는 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 소수성 탁산 유도체 및 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민)을 포함하고, 여기서 소수성 탁산 유도체는 (탁산과 비교시) 알부민에 대해 향상된 결합을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 제약 조성물이다.

[0072] 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민)을 포함하고, 조성물은 탁산에 비해 개선된 치료학적 효능을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 소수성 탁산 유도체 및 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민)을 포함하고, 여기서 소수성 탁산 유도체는 탁산의 전구약물이다.

[0073] 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 파클리탁셀의 소수성 탁산 유도체 및 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 도세탁셀의 소수성 탁산 유도체 및 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민)을 포함한다.

[0074] 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 소수성 탁산 유도체 및 담체

단백질을 포함하고, 여기서 소수성 탁산 유도체는 상응하는 탁산의 2'-히드록실 위치에 부착된 소수성 기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 소수성 탁산 유도체 및 담체 단백질을 포함하고, 여기서 소수성 탁산 유도체는 상응하는 탁산의 2'-히드록실 위치에 부착된 아실기를 갖는다.

[0075] 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 화학식 I의 화합물 및 담체 단백질을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 화학식 II의 화합물 및 담체 단백질을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 화학식 III의 화합물 및 담체 단백질을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 화학식 IV의 화합물 및 담체 단백질을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 화학식 V의 화합물 및 담체 단백질을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 화학식 VI의 화합물 및 담체 단백질을 포함한다.

[0076] 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 화합물 1 내지 23으로부터 선택된 화합물, 및 담체 단백질을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 나노입자는 화합물 2 및 담체 단백질을 포함한다.

[0077] 몇몇 실시양태에서, 나노입자는 담체 단백질, 예컨대 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)으로 코팅된 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물)를 포함한다.

[0078] 본원에 기재된 나노입자는 소수성 기로 치환되지 않은 탁산을 포함하는 나노입자 조성물에 비해 유의하게 작은 직경을 갖는다 (도 8 참조). 나노입자는 전형적으로는 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 약 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm 또는 100 nm 중 어느 하나 이하의 평균 직경 (예를 들어, 건조 형태)을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이다. 몇몇 실시양태에서, 입자의 평균 직경은 약 20 내지 약 400 nm 사이이다. 몇몇 실시양태에서, 입자의 평균 직경은 약 40 내지 약 200 nm 사이이다. 몇몇 실시양태에서, 입자는 멸균-여과가능하다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중의 나노입자는 약 150 nm 이하 (예를 들어, 약 100, 90, 80, 70, 60 또는 50 nm 중 어느 하나 이하 포함)의 평균 직경을 갖는다. 더 작은 입자 크기가 하기 기재된 바와 같이 수송을 보조하는데 유익할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 조성물 중 모든 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나 이상)이 약 150 nm 이하 (예를 들어, 약 100, 90, 80, 70 또는 60 nm 중 어느 하나 이하 포함)의 직경을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물 중 모든 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나 이상)이 20 내지 150 nm (예를 들어, 약 30 내지 140 nm, 40 내지 130 nm, 50 내지 120 nm, 및 60 내지 100 nm 중 어느 하나 포함) 범위내에 있다. 본원에 기재된 나노입자는 임의의 형태 (예를 들어, 구형 또는 비-구형)일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 순환 중의 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물)를 포함하는 나노입자의 평균 직경은 약 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 또는 400 $\mu\text{g/mL}$ 중 어느 하나의 혈액 농도에서 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm 또는 100 nm 중 어느 하나 이하이다. 몇몇 실시양태에서, 생체내 모든 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나 이상)은 약 150 nm 이하 (예를 들어, 100, 90, 80, 70 또는 60 nm 중 어느 하나 이하 포함)의 직경을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 내의 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물)를 포함하는 나노입자의 평균직경은 약 10 $\mu\text{g/mL}$ 내지 300 $\mu\text{g/mL}$, 25 $\mu\text{g/mL}$ 내지 150 $\mu\text{g/mL}$, 또는 50 $\mu\text{g/mL}$ 내지 100 $\mu\text{g/mL}$ 중 어느 하나의 혈액 농도에서 약 5 nm 내지 80 nm, 10 nm 내지 70 nm, 20 nm 내지 60 nm, 30 내지 50 nm, 또는 약 45 nm 중 어느 하나이다.

[0079] 몇몇 실시양태에서, 담체 단백질은 이황화 결합을 형성할 수 있는 술프히드랄 기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 담체 단백질의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 10%, 15% 또는 20% 중 어느 하나 이상 포함)이 가교결합 (예를 들어, S-S로 가교결합)된다.

[0080] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 나노입자 형태 및 비-나노입자 형태 모두의 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물)를 포함하며, 여기서 총 소수성 탁산 유도체의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나 초과가 나노입자 형

태이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 나노입자의 중량을 기준으로 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나 초과만큼을 구성한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자는 실질적으로 중합체 코어 물질이 없다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자 중의 소수성 탁산 유도체는 비결정성이다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자 조성물의 제조에 사용된 유도체는 무수 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 담체 단백질 (예컨대, 알부민) 대 소수성 탁산 유도체의 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, 7.5:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하 또는 3:1 이하 중 어느 하나이다. 몇몇 실시양태에서, 조성물 중 담체 단백질 (예컨대 알부민) 대 소수성 탁산 유도체의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 13:1, 약 4:1 내지 약 12:1, 약 5:1 내지 약 10:1 중 어느 하나의 범위내에 있다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 담체 단백질 대 소수성 탁산 유도체의 중량비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15 중 어느 하나 이하이다.

[0081] 본원에 기재된 나노입자는 건조 제제 (예를 들어, 동결건조 조성물)로 존재하거나, 또는 생체적합성 매질 중에 현탁될 수 있다. 적합한 생체적합성 매질에는 물, 수성 완충 매질, 염수, 완충 염수, 임의로 아미노산의 완충 용액, 임의로 단백질의 완충 용액, 임의로 당의 완충 용액, 임의로 비타민의 완충 용액, 임의로 합성 중합체의 완충 용액, 지질-함유 에멀전 등이 포함되나 이들로 한정되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 담체 단백질 (예컨대 알부민, 예를 들어, 알부민으로 코팅된 소수성 탁산 유도체의 입자)을 포함하는 입자 (예를 들어, 나노입자)의 안정한 수성 현탁액을 포함한다.

[0082] 몇몇 실시양태에서, 상기 조성물에는 계면활성제 (예컨대, 크레모포어®, 트윈 80, 또는 탁산의 투여에 사용되는 여타의 유기 용매)가 실질적으로 존재하지 않는다(예컨대, 전혀 존재하지 않음).

[0083] 본원에 기재된 나노입자 조성물은 소수성 탁산 및/또는 소수성 탁산 유도체의 대사산물이 세포 (예를 들어, 종양 세포)에 수송 및/또는 결합되는 것을 증진시킬 수 있다. 종양 세포는 정상 세포와 비교하여 증강된 단백질 (예를 들어, 알부민 및 트랜스페린 포함) 흡수를 나타낸다. 종양 세포는 빠른 속도로 분열하므로, 이들은 정상 세포와 비교하여 추가적인 영양소 공급원을 필요로 한다. 파클리탁셀 및 인간 혈청 알부민을 함유하는 본 발명의 제약 조성물을 이용한 종양 연구에 의하면, 알부민-파클리탁셀이 종양 내로 고도로 흡수되는 것으로 나타났다. 이는, 이전에는 인식되지 않은, 알부민에 대해 특이적인 당단백질 60 ("gp60") 수용체에 의한 알부민-약물 수송 현상에 기인한 것으로 밝혀졌다.

[0084] 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자 조성물은 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3 내지 23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 gp60 수용체를 결합시킬 수 있는 담체 단백질 (예를 들어, 난백)을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 상기 나노입자 조성물은 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3 내지 23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 SPARC 수용체를 결합시킬 수 있는 담체 단백질 (예를 들어, 난백)을 포함한다.

[0085] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체를 포함하는 나노입자 조성물은 유도체화되지 않은 탁산 유도체의 조성물과 비교하여 상이한 용해 프로파일을 갖는데, 이는 유의미한 이점을 산출할 수 있다. 예를 들어, 소수성 탁산 유도체를 함유하는 특정 나노입자는 이들의 유도체화되지 않은 대응물과 비교하여 현저히 낮은 용해율을 갖는 것으로 나타났다(실시예 21; 표 9 및 10; 및 도 9 내지 11 참조). 용해율의 감소는 순환 동안 연장된 시간 동안 나노입자가 온전한 상태로 유지되게 할 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 상기 나노입자 조성물은 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3 내지 23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 담체 단백질 (예를 들어, 난백)을 포함하며, 이 때 나노입자는 소수성 기로 치환되지 않은 탁산 (예를 들어, 도세탁셀)을 포함하는 나노입자 조성물과 비교하여 감소된 수성 용해율 (실질적으로 감소된 용해율 포함)을 갖는다. 이러한 실시양태 중 몇몇에서, 소수성 탁산 유도체를 포함하는 나노입자 조성물의 수성 용해율은 변형되지 않은 탁산 (예를 들어, 도세탁셀 또는 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자 조성물과 비교하여 약 2배, 또는 3배, 또는 5배, 7배, 10배, 12배, 15배, 17배, 20배, 25배, 30배, 35배, 40배, 50배, 75배, 100배, 200배, 500배, 또는 1000배 중 어느 하나보다 더 큰 정도로 감소된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자의 평균 입도는, 5% HSA 중 37°C에서의 용해 연구에서 말번 제타사이저(Malvern Zetasizer)를 이용하여 동적 광 산란으로 측정된 바, 약 5, 10, 25, 또는 50 $\mu\text{g/mL}$ 중 어느 하나에서 대략 10 nm 내지 100 nm, 20 nm 내지 75 nm, 15 nm 내지 50 nm 중 하나이거나, 또는 대략 20 nm, 30 nm, 40 nm, 50 nm 중 어느 하나보다 더 크다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자의 평균 입도는 5% HSA 중 37°C에서의 용해 연구에서 약 5, 50, 75, 또는 100 $\mu\text{g/mL}$ 중 어느 하나에서 약 20 nm 내지 75 nm이거나, 또는 약 30 nm 초과이다. 몇몇 실시양태에서, 상기

나노입자는 말변 제타사이즈를 이용하여 동적 광 산란으로 측정한 바 5% HSA 중 37℃에서 측정시, (1) a) 200 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 40 nm 내지 75 nm 또는 약 50 nm 초과; b) 100 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 30 nm 내지 60 nm 또는 약 40 nm 초과; 및 c) 10 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 10 nm 내지 40 nm 또는 약 20 nm 초과이거나; 또는 (2) a) 약 400 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 50 nm 내지 100 nm 또는 약 60 nm 초과; b) 200 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 40 nm 내지 75 nm 또는 약 50 nm 초과; c) 약 100 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 30 nm 내지 60 nm 또는 약 40 nm 초과; d) 10 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 10 nm 내지 40 nm 또는 약 20 nm 초과; 및 e) 약 5 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 10 nm 내지 40 nm 또는 약 20 nm 초과;의 용해 프로파일을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자는 말변 제타사이즈를 이용하여 동적 광 산란으로 측정한 바 5% HSA 중 37℃에서 측정시, a) 200 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 40 nm 내지 75 nm 또는 약 50 nm 초과; b) 100 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 30 nm 내지 60 nm 또는 약 40 nm 초과; 또는 c) 10 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 10 nm 내지 40 nm 또는 약 20 nm 초과;의 용해 프로파일 중 하나 이상을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자는 말변 제타사이즈를 이용하여 동적 광 산란으로 측정한 바 5% HSA 중 37℃에서 측정시, a) 약 400 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 50 nm 내지 100 nm 또는 약 60 nm 초과; b) 200 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 40 nm 내지 75 nm 또는 약 50 nm 초과; c) 약 100 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 30 nm 내지 60 nm 또는 약 40 nm 초과; d) 10 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 10 nm 내지 40 nm 또는 약 20 nm 초과; 또는 e) 약 5 $\mu\text{g/mL}$ 에서 약 10 nm 내지 40 nm 또는 약 20 nm 초과;의 용해 프로파일 중 하나 이상을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자는 말변 제타사이즈를 이용하여 동적 광 산란으로 5% HSA 중 37℃에서 측정시 표 9의 용해 프로파일을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자 조성물의 용해 프로파일의 EC50 (즉, 중간점)은 말변 제타사이즈를 이용하여 동적 광 산란으로 5% HSA 중 37℃에서 측정시 약 200 $\mu\text{g/mL}$, 150 $\mu\text{g/mL}$, 120 $\mu\text{g/mL}$, 100 $\mu\text{g/mL}$, 또는 50 $\mu\text{g/mL}$ 중 어느 하나 미만이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자 조성물의 용해 프로파일의 EC50은 5% HSA 중 37℃에서 측정시 동일한 나노입자 제형물 중의 변형되지 않은 탁산에 있어서의 EC50의 약 75%, 50%, 25%, 10%, 또는 5% 중 어느 하나 미만이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자 조성물의 용해 프로파일의 E90 (즉, 90 용해점)은 말변 제타사이즈를 이용하여 동적 광 산란으로 5% HSA 중 37℃에서 측정시 약 100 $\mu\text{g/mL}$, 75 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$, 30 $\mu\text{g/mL}$, 20 $\mu\text{g/mL}$, 15 $\mu\text{g/mL}$, 또는 10 $\mu\text{g/mL}$ 중 어느 하나 미만이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자는 정맥내 투여시 약 5분 이상, 10분 이상, 또는 1시간 이상 동안 약 30 nm 내지 약 50 nm의 평균 직경을 유지할 수 있다.

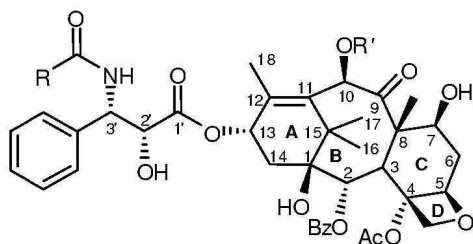
[0086] 상기 기재한 바와 같은 소수성 탁산 유도체를 포함하는 나노입자의 현저히 감소된 입도 및 용해율로 인해 온전한 나노입자가 종양 세포 내로의 내피 수송을 위한 포낭 (대략 30 내지 50 nm인 개구부 및 100 nm의 내경; 문헌 [Westermann et. al. *Histochem Cell Biol* (1999) 111:71-81] (이의 내용은 본 거명에 의해 본원에 포함됨) 참조)에 들어갈 수 있게 된다. 따라서, 소수성 탁산 유도체를 포함하는 나노입자의 수송은 소수성 기로 치환되지 않은 탁산을 포함하는 나노입자의 수송보다 더 효율적일 수 있다.

[0087] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체를 함유한 나노입자는 변형되지 않은 탁산 (예를 들어, 과클리탁셀 및/또는 도세탁셀)을 함유한 나노입자에 비해 물리적 및/또는 화학적 안정성이 향상되어 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자 조성물은 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3 내지 23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 담체 단백질 (예를 들어, 난백)을 포함하며, 이때, 나노입자는, 5, 10, 30, 60, 90, 120, 180, 270, 360일 중의 어느 일수, 또는 4℃ (또는 25℃) 및 약 6, 7, 또는 8 중 어느 하나의 pH에서의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10년 중의 어느 햇수의 저장 후 실질적으로 순수한 형태로 존재한다(예를 들어 불순물로서의 나노입자 및/또는 상이한 형태의 탁산/탁산 유도체와 같은 상이한 형태의 나노입자가 조성물의 총량의 약 15% 이하 또는 약 10% 이하 또는 약 5% 이하 또는 약 3% 이하 또는 약 1% 이하임). 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체를 함유한 나노입자는 5, 10, 30, 60, 90, 120, 180, 270, 360일 중의 어느 일수, 또는 4℃ (또는 25℃)에서의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10년 중의 어느 햇수의 저장 후에 인간으로의 주입에 적합하다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체를 함유한 나노입자 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3 내지 23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물)는 안정화제 (예를 들어, 시트레이트)를 추가로 포함하지 않고도 안정하다.

[0088] 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자 조성물은 영양류에 투여 후 약 0.05시간 내지 약 0.3시간에서 혈액 내 Cmax를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자 조성물은, 영양류에 투여 후 예를 들어 약 2시간 내지 약 4시간, 예컨대 약 3시간 내지 약 3.7시간을 비롯한 약 1시간 내지 약 5시간의 말단 반감기로 혈액에서 분해된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 나노입자 조성물은, 영양류에 투여 후 소수성 탁산 유도체로부터의 소수성 기의 제거에 대한 대사산물 전환율이 약 2% 내지 20%, 약 3% 내지 10%, 또는 약 4% 내지 7% 중 어느 하나이다. 몇몇 실시양태에서, 영양류는 원숭이이다. 몇몇 실시양태에서, 영양류는 인간이다.

[0089] 소수성 탁산 유도체

[0090] 본원에 기재된 나노입자 조성물은 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 소수성 파클리탁셀 유도체 또는 소수성 도세탁셀 유도체)를 포함한다. 파클리탁셀 및 도세탁셀을 비롯한 탁산의 구조예가 하기에 나타나 있으며, 이 때, 본원에서 사용된 통상의 번호부여 체계가 적용되어 있다.



파클리탁셀: R = Ph; R' = 아세틸
도세탁셀: R = -OtBu; R' = H

[0091]

[0092] 본원에서 사용된 명명법의 일례를 기재하기 위해, C2' 또는 2'라는 표기는 상기 나타난 "2'"로 표시된 탄소 원자를 지칭하고, A-고리는 문자 A 주위의 고리 탄소 중 가장 적은 수로 형성된 고리 (즉, C1, C15, C11, C12, C13, 및 C14에 의해 형성된 고리)로 구성된다. 따라서, "2'-히드록실기"는 "2'"로 표시된 탄소 원자에 결합된 히드록실 잔기를 지칭한다. 부속 측쇄는 C13 산소 원자에 연결된 원자 (예를 들어, C1', C2', C3' 등)로 구성된 잔기이다.

[0093] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 파클리탁셀의 유도체이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 도세탁셀의 유도체이다.

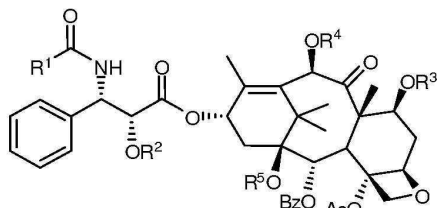
[0094] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 탁산의 전구약물이다. 몇몇 실시양태에서, 이 전구약물은 에스테르 (예를 들어, 소수성 에스테르)이다. 몇몇 실시양태에서, 이 에스테르는 알킬 에스테르 (예를 들어, C₂-C₁₀ 에스테르, 예컨대 헥사노에이트 에스테르 또는 아세테이트 에스테르) 또는 아릴 에스테르 (예를 들어, 벤조에이트 에스테르)이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 탁산 (예를 들어, 도세탁셀 또는 파클리탁셀)의 전구약물로서, 당업계에 공지되었고/되었거나 본원의 실시예 부분에 기재된 방법 (예를 들어, 인간 간 마이크로솜에 의한 전환)으로 측정시 약 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 25, 또는 30% 중 어느 하나보다 더 큰 정도로 탁산 (예를 들어, 도세탁셀 또는 파클리탁셀)으로 전환될 수 있다.

[0095] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 A-고리 탄소 또는 A-고리 탄소에 직접 연결된 고리 외부 원자에 결합된 소수성 기를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 B-고리 탄소 또는 B-고리 탄소에 직접 연결된 고리 외부 원자에 결합된 소수성 기를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 C-고리 탄소 또는 C-고리 탄소에 직접 연결된 고리 외부 원자에 결합된 소수성 기를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 부속 측쇄에 결합된 소수성 기를 함유한다.

[0096] 이러한 실시양태 중 몇몇에서, 소수성 탁산 유도체는 하나 이상의 소수성 기를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 다수의 소수성 기를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 단 하나의 소수성 기를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 기는 -C(O)R⁶이고, 여기서 R⁶은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 및 헤테로아르알킬로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, R⁶은 독립적으로 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알킬-알킬, 아릴, 및 아르알킬로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, R⁶은 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알킬-알킬, 아릴, 및 아르알킬로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, R⁶은 알킬, 아릴, 및 아르알킬로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, 알킬, 아릴, 및 아르알킬기는 비치환되어 있다. 몇몇 실시양태에서, R⁶은 비치환된 C₁-C₁₅ 알킬 또는 비치환된 6원 아릴이다. 몇몇 실시양태에서, R⁶은 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬 또는 비치환된 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, R⁶은 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬 (예를 들어, C₅ 알킬)이다. 몇몇 실시양태에서, R⁶은 비치환된 페닐이다.

[0097] 이러한 실시양태 중 몇몇에서, 소수성 탁산 유도체는 하기 화학식 I을 갖는다.

[0098] <화학식 I>



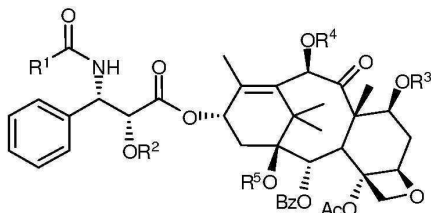
[0099]

[0100] 상기 식에서, R¹은 페닐 또는 -OtBu이고, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 독립적으로 H 또는 소수성 기이고; R², R³, R⁴, 및 R⁵ 중 하나 이상은 H가 아니다.

[0101] 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 소수성 탁산 유도체는, R¹이 페닐이고 R², R³, 및 R⁵가 각각 H인 경우, R⁴는 아세틸 잔기가 아니라는 조건을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, R¹은 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, R¹은 -OtBu이다. 몇몇 실시양태에서, R¹은 페닐이고, R²는 소수성 기 (예컨대, 아실기, 예를 들어 -C(O)-C₄-C₁₀ 알킬기, 특히 비치환된 -C(O)-C₆ 알킬기)이다. 몇몇 실시양태에서, R¹은 페닐이고, R²는 소수성 기 (예컨대, 아실기, 예를 들어 -C(O)-C₄-C₁₀ 알킬기, 특히 비치환된 -C(O)-C₆ 알킬기)이다. 몇몇 실시양태에서는, R², R³, R⁴, 및 R⁵ 중 하나만이 H가 아니다.

[0102] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 하기 화학식 II를 갖는다.

[0103] <화학식 II>



[0104]

[0105] 상기 식에서, R¹은 페닐 또는 -OtBu이고, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 독립적으로 H 또는 -C(O)R⁶이고, 각각의 R⁶은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 및 헤테로아르알킬로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기이고, R², R³, R⁴, 및 R⁵ 중 하나 이상은 H가 아니다.

[0106] 몇몇 실시양태에서, 화학식 II의 소수성 탁산 유도체는 R¹이 페닐이고 R², R³, 및 R⁵가 각각 H인 경우, R⁴는 아세틸 잔기가 아니라는 조건을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, R¹은 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, R¹은 -OtBu이다.

[0107] 몇몇 실시양태에서, 화학식 II의 각각의 R⁶은 독립적으로 -C₁-C₁₅ 알킬, -C₁-C₁₅ 알케닐, -C₁-C₁₅ 알키닐, -C₁-C₁₅ 시클로알킬, -C₁-C₁₅ 시클로알킬-알킬, 아릴, 5원 내지 7원 헤테로아릴, 아르알킬, 및 헤테로아르알킬로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R⁶은 독립적으로 -C₁-C₁₅ 알킬, -C₁-C₁₅ 알케닐, 및 아릴로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R⁶은 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 -C₁-C₁₅ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R⁶은 독립적으로 비치환된 아릴 또는 비치환된 -C₁-C₁₅ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R⁶은 독립적으로 비치환된 페닐 또는 비치환된 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R⁶은 독립적으로 비치환된 아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R⁶은 독립적으로 비치환된 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R⁶은 독립적으로 비치환된 -C₁-C₁₅ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R⁶은 독립적으로 비치환된 -C₁-C₁₀ 알킬, 또는 -C₄-C₁₀ 알킬이다. 몇몇

실시양태에서, 각각의 R^6 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_6CH_3$, $-(CH_2)_7CH_3$, 및 $-(CH_2)_8CH_3$ 중 어느 하나이다. 몇몇 실시양태에서, R^6 은 $-(CH_2)_4CH_3$ 이다.

[0108] 몇몇 실시양태에서, 화학식 II에서 R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 중 하나만이 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서는, R^2 가 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서는, R^3 이 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서는, R^4 가 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서는, R^5 가 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서는, 화학식 II에서 R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 중 2개만이 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서는, R^2 및 R^3 이 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서는, R^2 및 R^4 가 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서는, R^3 및 R^4 가 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서는, R^4 가 아세틸 잔기이고, R^2 , R^3 , 및 R^5 중 하나만이 H가 아니다.

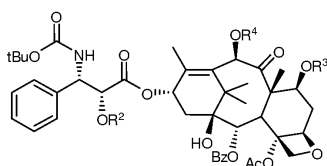
[0109] 몇몇 실시양태에서, 화학식 II의 R^4 는 아세틸 잔기이고, R^1 은 페닐이고, R^3 및 R^5 는 각각 H이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고, R^1 은 페닐이고, R^3 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_1-C_{15}$ 알케닐, 및 아릴로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 잔기이다.

[0110] 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고, R^1 은 페닐이고, R^3 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고, R^1 은 페닐이고, R^3 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 비치환된 아릴 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고, R^1 은 페닐이고, R^3 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 비치환된 페닐 또는 비치환된 $-C_4-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고, R^1 은 페닐이고, R^3 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 비치환된 아릴이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고, R^1 은 페닐이고, R^3 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고, R^1 은 페닐이고, R^3 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고, R^1 은 페닐이고, R^3 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 비치환된 $-C_1-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고, R^1 은 페닐이고, R^3 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 비치환된 $-C_4-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고, R^1 은 페닐이고, R^3 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 $-(CH_2)_4CH_3$ 이다.

[0111] 몇몇 실시양태에서, 화학식 II 중 R^1 은 $-OtBu$ 이고, R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 II 중 R^1 은 $-OtBu$ 이고, R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 비치환된 아릴 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 II 중 R^1 은 $-OtBu$ 이고, R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 비치환된 페닐 또는 비치환된 $-C_4-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 II 중 R^1 은 $-OtBu$ 이고, R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 비치환된 아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 II 중 R^1 은 $-OtBu$ 이고, R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 H이고, R^6 은 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 II의 R^1 은 $-OtBu$ 이고; R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 H이고; R^6 은 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 II의 R^1 은 $-OtBu$ 이고; R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 H이고; R^6 은 비치환된 $-C_1-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 II의 R^1 은 $-OtBu$ 이고; R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 H이고; R^6 은 비치환된 $-C_4-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 II의 R^1 은 $-OtBu$ 이고; R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 H이고; R^6 은 $-(CH_2)_4CH_3$ 이다.

[0112] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 하기 화학식 III을 갖는다.

[0113] <화학식 III>



[0114]

[0115] 식 중, R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 $-C(O)R^6$ 이고; 각각의 R^6 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 및 헤테로아르알킬로부터 선택된 치환 또는 비치환된 잔기이고; 여기서 R^2 , R^3 및 R^4 중 하나 이상은 H가 아니다.

[0116]

몇몇 실시양태에서, 화학식 III의 각각의 R^6 은 독립적으로 $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_1-C_{15}$ 알케닐, $-C_1-C_{15}$ 알키닐, $-C_1-C_{15}$ 시클로알킬, $-C_1-C_{15}$ 시클로알킬-알킬, 아릴, 5원 내지 7원 헤테로아릴, 아르알킬 및 헤테로아르알킬로부터 선택된 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_1-C_{15}$ 알케닐 및 아릴로부터 선택된 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 아릴 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 페닐 또는 비치환된 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 $-C_1-C_{10}$ 알킬 또는 $-C_4-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_6CH_3$, $-(CH_2)_7CH_3$ 및 $-(CH_2)_8CH_3$ 중 어느 하나이다. 몇몇 실시양태에서, R^6 은 $-(CH_2)_4CH_3$ 이다.

[0117]

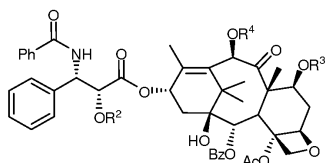
몇몇 실시양태에서, 화학식 III에서의 R^2 , R^3 및 R^4 중 오직 하나는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^2 는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^3 은 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^2 , R^3 및 R^4 중 오직 2개는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 H이고, R^2 및 R^3 중 오직 하나는 H가 아니다.

[0118]

몇몇 실시양태에서, 화학식 II의 R^3 및 R^4 는 각각 H이다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 H이고; R^6 은 $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_1-C_{15}$ 알케닐 및 아릴로부터 선택된 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 H이고; R^6 은 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 H이고; R^6 은 비치환된 아릴 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 H이고; R^6 은 비치환된 페닐 또는 비치환된 $-C_4-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 H이고; R^6 은 비치환된 아릴이다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 H이고; R^6 은 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 H이고; R^6 은 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 H이고; R^6 은 비치환된 $-C_1-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 H이고; R^6 은 비치환된 $-C_4-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 H이고; R^6 은 $-(CH_2)_4CH_3$ 이다.

[0119] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 하기 화학식 IV를 갖는다.

[0120] <화학식 IV>



[0121]

[0122] 식 중, R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 $-C(O)R^6$ 이고; 각각의 R^6 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 및 헤테로아르알킬로부터 선택된 치환 또는 비치환된 잔기이고; 여기서 R^2 , R^3 및 R^4 중 하나 이상은 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^2 , R^3 및 R^5 가 각각 H인 경우, R^4 는 아세틸 잔기가 아니다.

[0123] 몇몇 실시양태에서, 화학식 IV의 각각의 R^6 은 독립적으로 $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_1-C_{15}$ 알케닐, $-C_1-C_{15}$ 알키닐, $-C_1-C_{15}$ 시클로알킬, $-C_1-C_{15}$ 시클로알킬-알킬, 아릴, 5원 내지 7원 헤테로아릴, 아르알킬 및 헤테로아르알킬로부터 선택된 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_1-C_{15}$ 알케닐 및 아릴로부터 선택된 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 아릴 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 페닐 또는 비치환된 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 아릴이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 비치환된 $-C_1-C_{10}$ 알킬 또는 $-C_4-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 R^6 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_6CH_3$, $-(CH_2)_7CH_3$ 및 $-(CH_2)_8CH_3$ 중 어느 하나이다. 몇몇 실시양태에서, R^6 은 $-(CH_2)_4CH_3$ 이다.

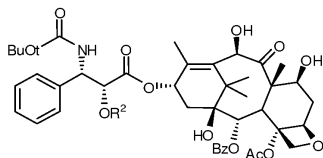
[0124] 몇몇 실시양태에서, 화학식 IV에서의 R^2 , R^3 및 R^4 중 오직 하나는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^2 는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^3 은 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^2 , R^3 및 R^4 중 오직 2개는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^2 및 R^4 는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 H가 아니다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고, R^2 및 R^3 중 오직 하나는 H가 아니다.

[0125] 몇몇 실시양태에서, 화학식 IV의 R^4 는 아세틸 잔기이고, R^3 은 H이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고; R^3 은 H이고; R^6 은 $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_1-C_{15}$ 알케닐 및 아릴로부터 선택된 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고; R^3 은 H이고; R^6 은 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고; R^3 은 H이고; R^6 은 비치환된 아릴 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고; R^3 은 H이고; R^6 은 비치환된 페닐 또는 비치환된 $-C_4-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고; R^3 은 H이고; R^6 은 비치환된 아릴이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고; R^3 은 H이고; R^6 은 페닐이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고; R^3 은 H이고; R^6 은 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고; R^3 은 H이고; R^6 은 비치환된

$-C_1-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고; R^3 은 H이고; R^6 은 비치환된 $-C_4-C_{10}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^4 는 아세틸 잔기이고; R^3 은 H이고; R^6 은 $-(CH_2)_4CH_3$ 이다.

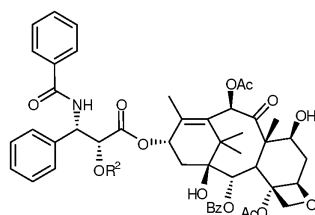
[0126] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 하기 화학식 V 또는 화학식 VI, 또는 이들의 제약상 허용되는 염, 이성질체 또는 용매화물이다.

[0127] <화학식 V>



[0128]

[0129] <화학식 VI>

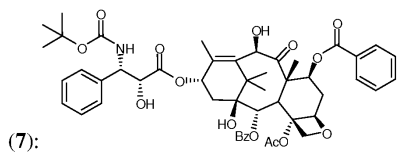
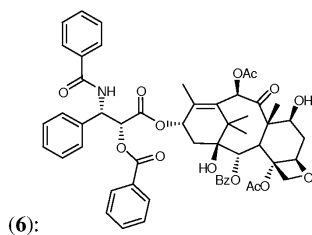
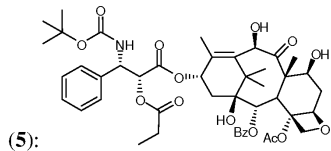
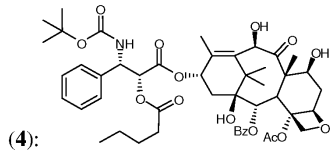
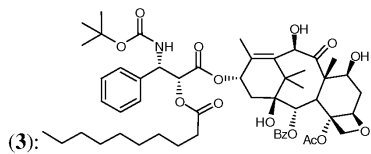
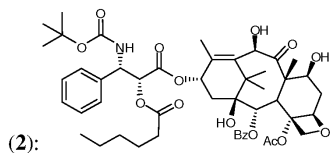
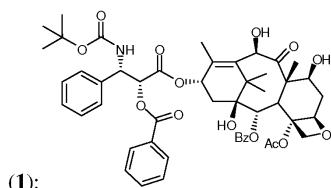


[0130]

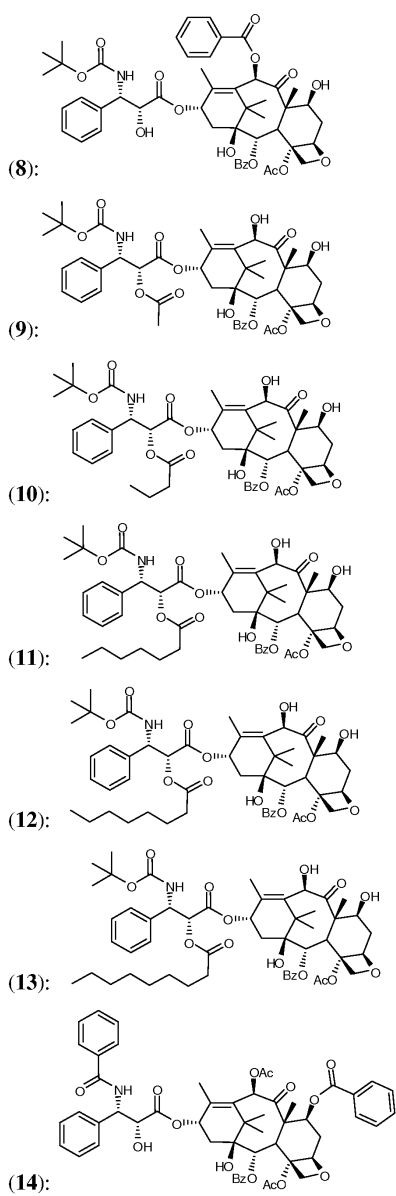
[0131] 식 중, R^2 는 $-C(O)R^6$ 이고; R^6 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 및 헤테로아르알킬로부터 선택된 치환 또는 비치환된 잔기이다.

[0132] 몇몇 실시양태에서, 화학식 V 및 화학식 VI의 R^6 은 $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_1-C_{15}$ 알케닐 및 아릴로부터 선택된 치환 또는 비치환된 잔기이다. 몇몇 실시양태에서, R^6 은 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^6 은 비치환된 아릴 또는 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^6 은 비치환된 페닐 또는 비치환된 메틸이다. 몇몇 실시양태에서, R^6 은 비치환된 아릴 (예를 들어, 페닐)이다. 몇몇 실시양태에서, R^6 은 비치환된 $-C_1-C_{15}$ 알킬이다. 몇몇 실시양태에서, R^6 은 비치환된 $-C_1-C_{10}$ 알킬 (예를 들어, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_6CH_3$, $-(CH_2)_7CH_3$, $-(CH_2)_8CH_3$)이다.

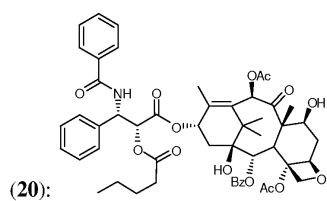
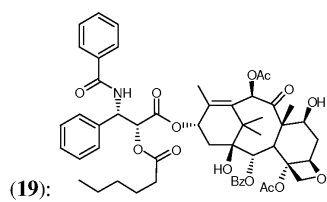
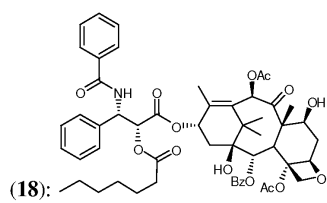
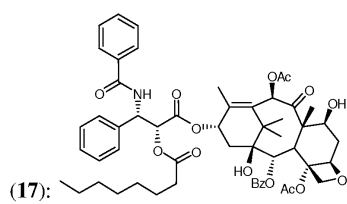
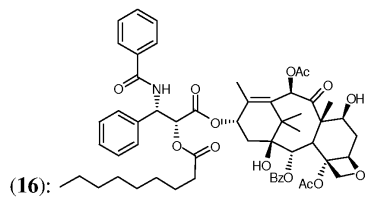
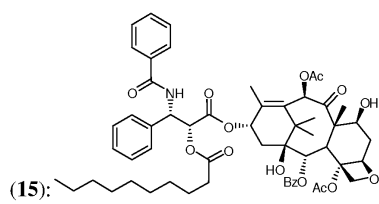
[0133] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 하기 화합물 중 어느 하나이다.



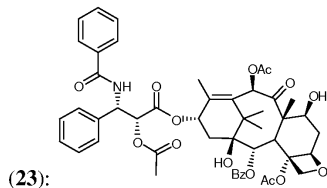
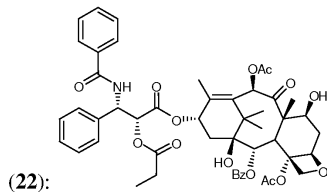
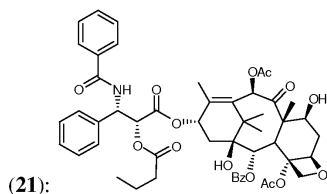
[0134]



[0135]



[0136]



[0137]

[0138]

담체 단백질

[0139]

본원에 기재된 나노입자 조성물은 적합한 천연 또는 합성 단백질을 이용할 수 있다. 적합한 담체 단백질의 예에는 혈액 또는 혈장에서 보통 발견되는 단백질이 포함되며, 이에 한정되지는 않지만 알부민, IgA를 비롯한 면역글로불린, 지질단백질, 아포지질단백질 B, α -산 당단백질, β -2-마크로글로불린, 타이로글로불린, 트랜스페린, 피브로넥틴, 비트로넥틴, 피브리노겐, 인자 VII, 인자 VIII, 인자 IX, 인자 X 등이 포함된다. 몇몇 실시양태에서, 담체 단백질은 비-혈액 단백질, 예컨대 카세인, α -락트알부민 또는 β -락토글로불린이다. 담체 단백질은 천연산이거나 또는 합성 제조될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 (HSA)을 포함한다. HSA는 M_r 65 K의 고가용성 구형 단백질이며, 585개의 아미노산으로 구성된다. HSA는 혈장에서 가장 풍부한 단백질이며, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70 내지 80%를 차지한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개의 이황화 가교, 1개의 유리 티올 (Cys 34) 및 단일 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. 소 혈청 알부민과 같은 다른 알부민이 고려된다. 이러한 비-인간 알부민의 사용은 예를 들어 비-인간 포유동물, 예컨대 수의 동물 (애완 동물 및 농업 동물이 포함됨)에서의 이들 조성물의 사용의 맥락에서 적절할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 적합한 단백질에는 인슐린, 헤모글로빈, 리소자임, 면역글로불린, oc-2-마크로글로불린, 카세인 등, 및 또한 이들 중 임의의 2개 또는 그 이상의 조합물이 포함된다. 몇몇 실시양태에서, 적합한 단백질은 알부민, IgA를 비롯한 면역글로불린, 지질단백질, 아포지질단백질 B, 베타-2-마크로글로불린 및 타이로글로불린으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)을 포함한다. 본 발명에 적합한, 알부민을 비롯한 단백질은 천연산이거나 또는 합성 제조될 수 있다.

[0140]

인간 혈청 알부민 (HSA)은 다중 소수성 결합 부위 (지방산에 대해 총 8개, HSA의 내인성 리간드)를 가지며, 다양한 세트의 약물, 특히 중성 및 음 하전된 소수성 화합물을 결합한다 (문헌 [Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)]). 2개의 고 친화성 결합 부위가 HSA의 하위도메인 IIA 및 IIIA에서 제안되었으며, 이는 극성 리간드 특징부에 대한 부착점으로서 기능하는 표면 근처에 하전된 라이신 및 아르기닌 잔기를 갖는 고도로 연장된 소수성 포켓이다 (예를 들어, 문헌 [Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (1981)], [Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999)], [Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990)], [Curry et al., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998)], [Sugio et al., Protein. Eng., 12, 439-46 (1999)], [He et al., Nature, 358, 209-15 (1992)] 및 [Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)] 참조).

[0141]

일반적으로, 조성물에서의 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)은 소수성 탁산 유도체에 대한 담체로서 기능하며, 즉 조성물에서의 담체 단백질은 소수성 탁산 유도체가 수성 매질에서 보다 쉽게 현탁가능하도록 하거나, 또는 담체 단백질을 포함하지 않은 조성물에 비해 현탁액을 유지하는 것을 돕는다. 이는 소수성 탁산 유도체의 가용화를 위한 독성 용매의 사용을 피할 수 있으며, 이에 의해 유도체의 개체 (예를 들어, 인간)로의 투여로부터의

하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 유기 용매 또는 계면활성제가 실질적으로 없다 (예를 들어, 없다). 조성물이 개체에 투여될 때 조성물에서의 유기 용매 또는 계면활성제의 양이 개체에서 하나 이상의 부작용(들)을 유발하는데 충분하지 않은 경우 조성물은 "유기 용매가 실질적으로 없거나" 또는 "계면활성제가 실질적으로 없다". 몇몇 실시양태에서, 조성물에서의 나노입자는 고체 코어를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물에서의 나노입자는 수성이 아닌 코어 (즉, 수성 코어 이외의 코어)를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 나노입자는 중합체 매트릭스가 없다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 나노입자는 필터 멸균 가능하다. 몇몇 실시양태에서, 조성물에서의 나노입자는 하나 이상의 가교된 담체 단백질을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물에서의 나노입자는 10% 이상의 가교된 담체 단백질을 포함한다.

[0142] 소수성 탁산 유도체는 연장된 기간, 예컨대 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 72시간 중 어느 하나 동안 수성 매질에 계속 현탁되어 있는 경우 (예를 들어, 가시성 침전 또는 침강이 없는 경우)에 수성 현탁액에서 "안정화"된다. 일반적으로 (그러나 필수적이지는 않음), 현탁액은 개체 (예를 들어, 인간)에의 투여에 적합하다. 일반적으로 (그러나 필수적이지는 않음), 현탁액의 안정성은 저장 온도, 예컨대 실온 (예를 들어, 20-25℃) 또는 냉장 조건 (예를 들어, 4℃)에서 평가한다. 예를 들어, 현탁액 제조 후 약 15분에서 맨눈으로 보이는 응집 또는 입자 응고를 나타내지 않거나, 또는 1000배 광학 현미경 하에 관찰한 경우에 응집 또는 입자 응고를 나타내지 않는 경우 현탁액은 저장 온도에서 안정하다. 또한, 안정성은 예컨대 약 40℃ 보다 높은 온도에서 가속 시험 조건 하에 평가할 수 있다.

[0143] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3 내지 23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함한다 (여러 변형법에서는 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3 내지 23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 담체 단백질이 주성분으로 구성됨). 유도체가 액체 형태인 경우, 입자 또는 나노입자는 액적 또는 나노액적으로도 지칭된다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체를 담체 단백질로 코팅한다. 수난용성 약제의 입자 (예컨대, 나노입자)는 예를 들어, 미국 특허 제5,916,596호; 제6,506,405호; 제6,096,331호; 제6,749,868호; 및 제6,537,579호; 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0004002A1; 및 PCT 출원 공개 번호 W098/14174, W099/00113, W007/027941 및 W007/027819에 개시되어 있다. 이들 문서의 내용은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0144] 본원에 기재된 조성물 중의 담체 단백질의 양은 특정 소수성 탁산 유도체, 조성물 중의 다른 성분들 및/또는 의도된 투여의 경로에 따라 달라질 것이다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 담체 단백질을, 예를 들어 안정한 콜로이드성 현탁액 (예를 들어, 안정한 나노입자 현탁액) 형태의 수성 현탁액 중에서 유도체를 안정화시키기 위해 충분한 양으로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 담체 단백질은 수성 매질 중의 소수성 탁산 유도체의 침강 속도를 감소시키는 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물에 포함된 담체 단백질의 양은 소수성 탁산 유도체의 하나 이상의 부작용을 감소시키는 데 유효한 양이다. 또한, 담체 단백질의 양은 소수성 탁산 유도체의 입자들의 크기 및 밀도에 따라 달라질 수 있다.

[0145] 몇몇 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 약 0.1% 내지 약 25중량% (예를 들어, 약 0.5중량%, 약 5중량%, 약 10중량%, 약 15중량% 또는 약 20중량%)의 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 약 0.5% 내지 약 5중량%의 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함한다. 조성물은, 예를 들어 동결건조, 분무-건조, 유동-층 건조, 습식 과립화, 및 당업계에 공지된 여타 적합한 방법에 의해 탈수화될 수 있다. 조성물이, 예컨대 습식 과립화, 유동-층 건조, 및 당업자에게 알려져 있는 다른 방법에 의해 고체 형태로 제조되는 경우, 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)은 용액으로서 활성 약제 및 다른 부형제 (존재하는 경우)에 적용된다. 몇몇 실시양태에서, 용액은 약 0.1% 내지 약 25중량% (약 0.5중량%, 약 5중량%, 약 10중량%, 약 15중량% 또는 약 20중량%)의 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함한다.

[0146] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 75% 또는 약 80% 중 어느 하나에 해당하는 비율, 또는 그보다 높거나 낮은 비율의 나노입자 형태의 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함한다.

[0147] 몇몇 실시양태에서, 담체 단백질은 담체 단백질이 없는 조성물에 비해, 인간에게 소수성 탁산 유도체를 투여하는 것과 연관된 하나 이상의 부작용을 감소시키는 데 유효한 양으로 존재한다. 이러한 부작용으로는 골수억제, 신경독성, 과민, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 호중구감소성 열, 아나필락시스성 반응, 혈액 독성, 및 뇌성 또는 신경 독성, 및 이들의 조합이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체의 투여와 연관된 과민 반응, 예를 들어 중증 피부 발진, 두드러기, 홍조, 호흡곤란, 빈맥, 폐

고혈압 (예를 들어, 림프종); 흉통; 검은변; 일반 질병감, 숨참; 선 비대; 체중 감소; 황색 피부 및 눈, 복부 통증; 설명되지 않는 불안; 혈뇨 또는 혼탁뇨; 골 통증; 오한; 착란; 경련 (발작); 기침; 감소된 요의; 빠르거나 느리거나 불규칙적인 심박; 열; 빈번한 요의; 갈증 증가; 식욕 감퇴; 하퇴 후측통; 기분 변화; 근육 통증 또는 경련; 구역 또는 구토; 입술, 손 또는 발 주위의 마비 또는 자통; 고통스럽거나 불편한 배뇨; 발진; 인후통; 입술 또는 입에서의 궤양 또는 백색 반점; 손, 발목, 발 또는 하퇴의 부종; 선 비대; 호흡 곤란; 비정상적인 출혈 또는 타박상; 비정상적인 피로 또는 쇠약; 다리의 쇠약 또는 무거움, 피부 궤양 또는 욕창, 체중 증가, 여드름; 변비; 설사; 이동 불편; 두통; 에너지 손실 또는 약화; 근육 통증 또는 경직; 통증; 오한 또는 진전; 수면 장애; 코피; 및/또는 안면 부종을 감소시키는 방법이 제공된다. 그러나, 이러한 부작용은 예시일 뿐이며, 소수성 탄산 유도체와 연관된 다른 부작용 또는 부작용들의 조합도 감소될 수 있다. 부작용은 즉발성 또는 지연성 (예컨대, 치료가 시작된 후로 며칠, 몇주, 몇달 또는 몇년 동안 발생하지 않음)일 수 있다.

[0148] 조성물 중의 항미생물제

[0149] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 또한, 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 사용되는 조성물 중에, 미생물 성장을 유의하게 억제 (예를 들어, 지연, 감소, 감속 및/또는 방지)하기에 충분한 양으로 항미생물제 (예를 들어, 소수성 탄산 유도체에 추가되는 작용제)를 포함한다. 항미생물제의 사용을 위한 예시적인 항미생물제 및 변형물은 미국 특허 출원 공개 공보 제2007/0117744A1호 (예컨대, 단락 [0036] 내지 [0058]에 기재된 것들)에 개시되어 있으며, 그의 전체 내용이 본원에 포함된다. 몇몇 실시양태에서, 항미생물제는 킬레이트제, 예컨대 EDTA, 에데테이트, 시트레이트, 펜테테이트, 트로메타민, 소르베이트, 아스코르베이트, 이들의 유도체 또는 이들의 혼합물이다. 몇몇 실시양태에서, 항미생물제는 여러자리 킬레이트제이다. 몇몇 실시양태에서, 항미생물제는 비-킬레이트제, 예컨대 임의의 설파이트, 벤조산, 벤질 알코올, 클로로부탄올 및 파라벤이다. 몇몇 실시양태에서, 앞서 논의된 탄산 이외의 항미생물제는 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 포함되지 않거나 사용되지 않는다.

[0150] 당-함유 조성물

[0151] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 본원에 기재된 치료 방법에 사용되는 당을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 본원에 기재된 치료 방법에 사용되는 당 및 항미생물제를 포함한다. 당의 사용을 위한 예시적인 당 및 변형물은 미국 특허 출원 공개 공보 제2007/0117744A1호 (예컨대, 단락 [0084] 내지 [0090]에 기재된 것들)에 개시되어 있으며, 그의 전체 내용이 본원에 포함된다. 몇몇 실시양태에서, 당은 동결건조 조성물이 당 없이 용해되는 것보다 신속하게 물 및/또는 수용액에 용해 또는 현탁되도록 하는 재구성 증진제로서 기능한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 건조 조성물을 재구성 또는 재현탁시킴으로써 얻어지는 액체 (예를 들어, 수성) 조성물이다. 몇몇 실시양태에서, 조성물 중의 당의 농도는 약 50 mg/ml를 초과한다. 몇몇 실시양태에서, 당은 당이 없는 조성물에 비해, 조성물 중의 소수성 탄산 유도체의 안정성이 증가되기에 유효한 양으로 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 당은 당이 없는 조성물에 비해, 조성물의 여과성이 개선되기에 유효한 양으로 존재한다.

[0152] 본원에 기재된 당-함유 조성물은 하나 이상의 항미생물제, 예컨대 본원 또는 미국 특허 출원 공개 공보 제2007/0117744A1호에 기재된 항미생물제를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 하나 이상의 당 외에도, 다른 재구성 증진제 (예컨대, 그 전체 내용이 본원에 포함되는 미국 특허 출원 공개 공보 제2005/0152979호에 기재된 것들)가 조성물에 첨가될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 당은 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 포함되지 않거나 사용되지 않는다.

[0153] 조성물 중의 안정화제

[0154] 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 또한, 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 사용되는 안정화제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 사용되는 항미생물제 및/또는 당 및/또는 안정화제를 포함한다. 안정화제의 사용을 위한 예시적인 안정화제 및 변형물은 US 2007/0082838 (예컨대, 단락 [0038] 내지 [0083] 및 [0107] 내지 [0114]에 기재된 것들)에 개시되어 있다. 본 발명의 또다른 변형은, 바람직한 치료적 효과를 보유하면서 연장된 저장, 승온, 또는 비경구 투여를 위한 희석과 같은 특정 조건에 노출시 물리적으로 및/또는 화학적으로 안정한 상태를 유지하는 소수성 탄산 유도체의 제조를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 안정화제에는, 예를 들어 킬레이트제 (예를 들어, 시트레이트, 말산, 에데테이트 또는 펜테테이트), 나트륨 피로포스페이트 및 나트륨 글루코네이트가 포함된다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 시트레이트, 나트륨 피로포스페이트, EDTA, 나트륨 글루코네이트, 시트레이트 및 염화나트륨을 포함하는, 소수성 탄산 유도체의 제약 제제를 제공한다. 또다른 변형에서, 본 발명은 제

제의 제조에 사용되는 유도체가 조성물로 도입되기 전에 무수 형태로 존재하는 것인 소수성 탁산 유도체의 조성물을 제공한다.

[0155] 몇몇 실시양태에서, 안정화제는 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 포함되지 않거나 사용되지 않는다.

[0156] 제약 조성물 및 제제

[0157] 본원에 기재된 조성물은, 기재된 나노입자 조성물(들)을 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 사용되는 제약상 허용되는 담체, 부형제, 안정화제 및/또는 당업계에 공지된 다른 작용제와 조합함으로써 제제, 예컨대 제약 조성물 또는 제제의 제조에 사용할 수 있다.

[0158] 나노입자의 음성 제타 전위의 증가에 의해 안정성을 증가시키기 위해, 특정 음하전 성분을 첨가할 수 있다. 이러한 음하전 성분에는 담즙염, 담즙산, 글리코콜산, 콜산, 케노데옥시콜산, 타우로콜산, 클리코케노데옥시콜산, 타우로케노데옥시콜산, 리토콜산, 우르소데옥시콜산, 데히드로콜산 등; 인지질, 예를 들어 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린 및 디팔미토일포스파티딜콜린과 같은 포스파티딜콜린을 비롯한 레시틴(난황)계 인지질이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다. 그밖의 인지질로는 L- α -디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화 대두 포스파티딜콜린 (HSPC) 및 여타 관련 화합물이 포함된다. 또한, 음하전 계면활성제 또는 유화제, 예를 들어 나트륨 콜레스테릴 술페이트 등이 첨가제로서 적합하다.

[0159] 본원에 기재된 나노입자 조성물은 제약상 허용되는 계면활성제로 안정화될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "계면활성제"는 양친매성 (amphiphile) 분자의 표면 활성 기(들)를 나타낸다. 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 비-이온성 및 양쪽이온성일 수 있다. 임의의 적합한 계면활성제가 본 발명의 제약 조성물에 포함될 수 있다. 적합한 계면활성제에는 비-이온성 계면활성제, 예컨대 인지질, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 및 토크페릴 폴리옥시에틸렌 글리콜 숙시네이트가 포함된다. 몇몇 실시양태에서, 계면활성제는 난 레시틴, 트윈 80 또는 비타민 E-t d-ac-토크페릴 폴리옥시에틸렌 글리콜-1000 숙시네이트 (TPGS)이다.

[0160] 적합한 제약 담체로는 멸균수; 염수, 텍스트로스; 물 또는 염수 중의 텍스트로스; 피마자 오일 및 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물 (피마자 오일 1 mol 당 약 30 내지 약 35 mol 에틸렌 옥사이드의 조합); 액체 산; 저급 알칸올; 오일, 예컨대 옥수수 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일 등; 및 유화제, 예컨대 지방산의 모노- 또는 디-글리세리드, 또는 인지질, 예를 들어 레시틴 등; 글리콜; 폴리알킬렌 글리콜; 현탁제, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스; 나트륨 알기네이트; 폴리(비닐피롤리돈) 등 및 임의로, 적합한 분산제, 예컨대 레시틴; 폴리옥시에틸렌 스테아레이트 등의 존재 하에서의 수성 매질이 포함된다. 담체는 또한, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 등과 같은 보조제를 침투 증진제와 함께 함유할 수 있다. 최종 형태는 멸균 상태일 수 있고, 또한 중공 바늘과 같은 주사 장치를 용이하게 통과하는 것이 가능할 수 있다. 적절한 점도는 적절한 용매 또는 부형제의 선택에 의해 달성 및 유지될 수 있다. 또한, 레시틴과 같은 분자 또는 미립자 코팅의 사용, 적절한 분산액 입도의 선택, 또는 계면활성 특성을 갖는 물질의 사용이 활용될 수 있다.

[0161] 본원에 기재된 나노입자 조성물은 조성물의 특성을 개선하는 다른 작용물질, 부형제 또는 안정화제를 포함할 수 있다. 적합한 부형제 및 희석제의 예로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트래거캔스, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 염수 용액, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 미네랄 오일이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다. 제제는 윤활제, 습윤제, 유화 및 현탁제, 보존제, 감미제 또는 착향제를 추가로 포함할 수 있다. 유화제의 예로는 토크페롤 에스테르, 예컨대 토크페릴 폴리옥시에틸렌 글리콜 숙시네이트 등, 플루로닉 (pluronic®), 폴리옥시 에틸렌 화합물-기재 유화제, 스펠 (Span) 80 및 관련 화합물, 및 당업계에 공지되어 있으며 동물 또는 인간 투여 형태로의 사용이 승인된 여타 유화제가 포함된다. 당업계에 잘 알려져 있는 절차를 이용하여, 환자에게 투여된 후에 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 조성물을 제조할 수 있다.

[0162] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 4.5 내지 약 9.0 범위의 pH, 예를 들어 약 5.0 내지 약 8.0, 약 6.5 내지 약 7.5, 및 약 6.5 내지 약 7.0 중 어느 하나의 pH 범위를 갖도록 제조된다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 pH는 약 6 이상, 예를 들어 약 6.5, 약 7 또는 약 8 중 어느 하나 (예를 들어, 약 8)의 이상으로 제조된다. 조성물은 또한, 적합한 장성 조절제, 예컨대 글리세롤의 첨가에 의해 혈액등장성이 되도록 제조될 수 있다.

- [0163] 몇몇 실시양태에서, 조성물은 인간에게 투여하기에 적합하다. 본 발명의 조성물의 각종 적합한 제제가 존재한다 (예를 들어, 그 전체 내용이 본원에 포함되는 미국 특허 제5,916,596호 및 제6,096,331호 참조). 하기 제제 및 방법은 예시일 뿐이며 제한하려는 것이 아니다.
- [0164] 경구 투여에 적합한 제제에는 (a) 액체 용액, 예컨대 물, 염수 또는 오렌지 주스와 같은 희석제에 용해된 유효량의 화합물, (b) 각각 예정된 양의 활성 성분을 고체 또는 과립으로서 함유하는 캡슐, 사제제 또는 정제, (c) 적절한 액체 중의 현탁제, (d) 적합한 에멀전 및 (e) 분말이 포함될 수 있다. 정제 형태는 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카멜로스 나트륨, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 여타 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제, 착향제, 및 약리학적으로 적합한 부형제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 향료, 일반적으로 수크로스 및 아카시아, 또는 트래거캔스 중에 활성 성분을 포함할 수 있는 로젠지 형태가 있고, 비활성 염기, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 활성 성분을 포함하는 패스틸 (pastille), 활성 성분 외에 당업계에 공지된 부형제를 함유하는 에멀전, 겔 등이 있다.
- [0165] 본 발명의 나노입자는 경질 또는 연질 캡슐에 봉입될 수 있거나, 정제로 압축될 수 있거나, 또는 음료 또는 음식물로 채워지거나 달리 식품 내에 포함될 수 있다. 캡슐은 나노입자를 비활성 제약 희석제와 혼합하고 혼합물을 적절한 크기의 경질 젤라틴 캡슐 내에 삽입함으로써 제조될 수 있다. 연질 캡슐이 요구되는 경우, 나노입자와 허용되는 식물성 오일, 경유 또는 다른 비활성 오일의 슬러리를, 기계를 이용하여 젤라틴 캡슐로 캡슐화시킬 수 있다.
- [0166] 비경구 투여에 적합한 제제에는 항산화제, 완충제, 박테리아 발육 억제제, 및 제제가 의도된 수용자의 혈액과 혼화성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성의 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성의 멸균 현탁액이 포함된다. 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 밀폐 용기, 예컨대 앰플 및 바이알 중에 존재할 수 있고, 사용 직전, 주사를 위해 (본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법을 위한) 멸균 액체 부형제 (즉, 물)의 첨가만 요구되는 냉동-건조 (동결 건조) 조건 하에 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 앞서 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사가능한 제제가 바람직하다.
- [0167] 본 발명은 또한 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 본 발명의 방법에 사용하기 위한 흡입 투여에 적합한 담체를 포함하는 나노입자 조성물의 제제를 포함한다. 에어로졸 투여에 적합한 제제는, 항산화제, 완충액, 정균제 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성의 등장성 멸균 용액 뿐만 아니라 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성의 멸균 현탁액을 포함하는 본 발명의 조성물을 단독으로 포함하거나 또는 흡입을 통해 투여되는 에어로졸 제제로 제조될 수 있는 다른 적합한 성분과 조합하여 포함한다. 이들 에어로졸 제제는 허용되는 가압 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등에 투입될 수 있다. 이들은 또한 비-가압 제제를 위한 약제로서, 예컨대 연무기(nebulizer) 또는 분무기(atomizer) 중에 제제화될 수 있다.
- [0168] 본 발명은 또한 직장 투여용 좌제 형태로 투여되는 나노입자 조성물의 제제를 포함한다. 이들은 상기 작용제를, 실온에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이므로 직장에서 용융되어 약물을 방출시키는 적합한 비-자극성 부형제와 함께 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0169] 본 발명은 또한, 특히 치료 표적이 눈, 피부 또는 하위 장관의 질환을 비롯한, 국소 적용에 의해 용이하게 접근 가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우 국소 투여되는 나노입자 조성물의 제제를 포함한다. 적합한 국소 제제는 이들 영역 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다.
- [0170] 하위 장관을 위한 국소 적용은 직장 좌제 제제 (상기 참조) 또는 적합한 관장제 제제에서 효과를 나타낼 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 사용될 수 있다.
- [0171] 또한, 본원에 기재된 조성물 및 제제를 포함하는 단위 투여 형태가 제공된다. 이들 단위 투여 형태는 적합한 포장재에 단일 또는 다중 단위 투여량으로 저장될 수 있으며, 또한 추가로 멸균 및 밀봉될 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물 (예를 들어, 투여 또는 단위 투여 형태의 제약 조성물)은 (i) 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자 및 (ii) 제약상 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 암을 치료하는데 유용한 하나 이상의 다른 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염)을 포함한다. 다양한

변형에서, 조성물 중 소수성 탁산 유도체의 양은 하기 범위 중 임의의 한 범위로 포함된다: 약 5 내지 약 50 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 125 mg, 약 125 내지 약 150 mg, 약 150 내지 약 175 mg, 약 175 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 225 mg, 약 225 내지 약 250 mg, 약 250 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 350 mg, 약 350 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 450 mg, 또는 약 450 내지 약 500 mg. 몇몇 실시양태에서, 조성물 (예를 들어, 투여 또는 단위 투여 형태) 중 소수성 탁산 유도체의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 30 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg의 범위의 유도체이다. 몇몇 실시양태에서, 담체는 비경구 투여 (예를 들어, 정맥내 투여)에 적합하다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 조성물에 함유되는, 암 치료를 위한 유일한 제약 활성제이다.

[0172] 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 (i) 담체 단백질 및 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물)를 포함하는 나노입자, 및 (ii) 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암 치료를 위한 투여 형태 (예를 들어, 단위 투여 형태) (여기서, 단위 투여 형태 중 상기 유도체의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg의 범위임)를 특징으로 한다. 몇몇 실시양태에서, 단위 투여 형태 중 소수성 탁산 유도체의 양은 약 30 mg 내지 약 300 mg을 포함한다.

[0173] 또한, 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 계획에 사용하기 위한 적합한 포장재에 본원에 기재된 조성물, 제제 및 단위 투여량을 포함하는 제조품이 제공된다. 본원에 기재된 조성물을 위한 적합한 포장재는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 바이알 (예컨대 밀봉 바이알), 용기 (예컨대 밀봉 용기), 앰플, 바틀, 자르(jar), 가요성 포장재 (예를 들어, 밀봉 마일라(Mylar) 또는 플라스틱 백) 등을 포함한다. 이들 제조품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.

[0174] 키트

[0175] 본 발명은 또한 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 계획에 사용하기 위한 본원에 기재된 조성물, 제제, 단위 투여량 및 제조품을 포함하는 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 소수성 탁산 유도체-함유 나노입자 조성물 (제제 또는 단위 투여 형태 및/또는 제조품)을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하며, 몇몇 실시양태에서는 본원에 기재된 임의의 치료 방법에 따라 사용하기 위한 지시서를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 키트는 i) 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 담체 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 ii) 암의 치료를 위해 나노입자 및 화학요법제를 동시에 및/또는 순차적으로 투여하기 위한 지시서를 포함한다. 다양한 변형에서, 키트 중 소수성 탁산 유도체의 양은 하기 범위 중 임의의 한 범위로 포함된다: 약 5 mg 내지 약 20 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 125 mg, 약 125 내지 약 150 mg, 약 150 내지 약 175 mg, 약 175 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 225 mg, 약 225 내지 약 250 mg, 약 250 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 350 mg, 약 350 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 450 mg, 또는 약 450 내지 약 500 mg. 몇몇 실시양태에서, 키트 중 소수성 탁산 유도체의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 30 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg의 범위이다. 몇몇 실시양태에서, 키트는 암에 유용한 하나 이상의 다른 화합물 (즉, 소수성 탁산 유도체 이외의 하나 이상의 화합물)을 포함한다.

[0176] 본 발명의 키트에 공급된 지시서는 전형적으로 라벨 또는 포장 삽입물 (예를 들어, 키트에 포함된 종이 시트) 상에 기재된 지시서이지만, 기계-판독가능한 지시서 (예를 들어, 자석 또는 광학 저장 디스크 상에 기재된 지시서) 또한 허용된다. 나노입자 조성물의 사용과 관련된 지시서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 투여량, 투여 스케줄, 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 키트는 적합한 개인 또는 치료를 선택하는 설명을 추가로 포함할 수 있다.

[0177] 본 발명은 또한 본원에 기재된 조성물 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제조품)을 포함하며 본원에 추가로 기재된 사용법과 같은 조성물의 사용 방법에 대한 지시서(들)를 추가로 포함할 수 있는 키트를 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 키트는 상기 기재된 포장재를 포함한다. 다른 변형에서, 본 발명의 키트는 상기 기재된 포장재 및 완충제를 포함하는 제2 포장재를 포함한다. 추가로, 본원에 기재된 임의의 방법을 수행하기 위한 지시서와 함께, 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘, 주사기 및 포장 삽입물을 비롯한, 상업적 및 사용자 입장에서 바람직한 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0178] 본 발명의 조합 요법의 경우, 키트는 암의 효과적인 치료를 위해 제1 및 제2 요법제를 동시에 및/또는 순차적으로 투여하기 위한 지시서를 함유할 수 있다. 제1 및 제2 요법제는 별도의 용기에 또는 단일 용기에 존재할 수 있다. 키트는 1개의 고유 조성물, 또는 하나의 조성물은 제1 요법제를 포함하고 또하나의 조성물은 제2 요법제를 포함하는 2개 이상의 조성물을 포함할 수 있다고 이해된다.

- [0179] 또한, 연장된 기간 동안, 예컨대 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 이상 동안 개체에게 효과적인 치료를 제공하기에 충분한 투여량의 본원에 기재된 소수성 탁산 유도체를 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 또한 다중 단위 투여량의 본원에 기재된 소수성 탁산 유도체 조성물, 제약 조성물 및 제제 및 사용 지시서를 포함할 수 있으며, 약국, 예를 들어 병원 약국 및 배합(compounding) 약국에서 저장 및 사용하기에 충분한 양으로 포장된다. 몇몇 실시양태에서, 키트는 일반적으로 소수성 탁산 유도체 및 알부민 (예를 들어, 알부민으로 코팅된 소수성 탁산 유도체)을 포함하는 나노입자의 안정한 수성 현탁액을 형성하도록 재구성, 재현탁 또는 재수화될 수 있는 건조 (예를 들어, 동결건조) 조성물을 포함한다.
- [0180] 본 발명의 키트는 적합한 포장재에 존재한다. 적합한 포장재는 바이알, 바틀, 자르, 가요성 포장재 (예를 들어, 밀봉 마일라 또는 플라스틱 백) 등을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 키트는 임의로 추가의 성분, 예컨대 완충액 및 설명을 위한 정보를 제공할 수 있다.
- [0181] *나노입자 조성물의 제조 방법*
- [0182] 담체 단백질 및 약수용성 약제를 함유하는 조성물의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 약수용성 약제 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 함유하는 나노입자는 고전단력의 조건 (예를 들어, 초음파처리, 고압 균질화 등) 하에 제조될 수 있다. 이들 방법은 예를 들어, 미국 특허 제5,916,596호; 동 제6,096,331호; 동 제6,749,868호; 및 동 제6,537,579호; 및 PCT 출원 공보 제W098/14174호; 동 제W099/00113호; 동 제W007/027941호; 및 동 제W007/027819호에 개시되어 있다.
- [0183] 요컨대, 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 소수성 도세탁셀 유도체)는 유기 용매에 용해된다. 적합한 유기 용매는 예를 들어, 케톤, 에스테르, 에테르, 염산화 용매, 및 당업계에 공지된 다른 용매를 포함한다. 예를 들어, 유기 용매는 염화메틸렌, 클로로포름/에탄올, 또는 클로로포름/t-부탄올 (예를 들어, 약 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 9:1 중 어느 하나의 비율을 갖거나, 또는 약 3:7, 5:7, 4:6, 5:5, 6:5, 8:5, 9:5, 9.5:5, 5:3, 7:3, 6:4, 또는 9.5:0.5 중 어느 하나의 비율을 가짐)일 수 있다. 용액은 담체 단백질 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)에 첨가된다. 혼합물은 고압 균질화 (예를 들어, 아베스틴(Avestin), APV 가울린(Gaulin), 마이크로플루이다이저(Microfluidizer)TM, 예컨대 마이크로플루이다이저TM 프로세서 M-110EH (스텐스테드 소재의 마이크로플루이딕스(Microfluidics)) 또는 울트라 투락스(Ultra Turrax) 균질화기를 사용함)에 제공된다. 예멸전은 고압 균질화기를 통해 약 2 내지 약 100 주기, 예컨대 약 5 내지 약 50 주기 또는 약 8 내지 약 20 주기 (예를 들어, 약 8, 10, 12, 14, 16, 18 또는 20 주기 중 어느 하나) 동안 순환될 수 있다. 이어서, 유기 용매는 이러한 목적에 적합한 공지의 장치, 예컨대 배치 모드 또는 연속 작동으로 작동될 수 있는 회전식 증발기, 하강막형 증발기, 와이프드 필름(wiped film) 증발기, 분무 건조기 등 (이들로 한정되지는 않음)을 이용하여 증발에 의해 제거될 수 있다. 용매는 감압 (예컨대 약 25 mm Hg, 30 mm Hg, 40 mm Hg, 50 mm Hg, 100 mm Hg, 200 mm Hg, 또는 300 mm Hg 중 어느 하나)에서 제거될 수 있다. 감압 하에 용매를 제거하는데 사용된 시간의 양은 제제화의 용량에 기초하여 조정될 수 있다. 예를 들어, 300 mL 규모로 생산되는 제제의 경우, 용매는 약 1 내지 약 300 mm Hg (예를 들어, 약 5-100 mm Hg, 10-50 mm Hg, 20-40 mm Hg, 또는 25 mm Hg 중 어느 하나)에서 약 5 내지 약 60 분 (예를 들어, 약 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 25, 또는 30 분 중 어느 하나) 동안 제거될 수 있다. 수득된 분산액은 추가로 동결건조될 수 있다.
- [0184] 바람직한 경우, 인간 알부민 용액이 분산액에 첨가되어 인간 혈청 알부민 대 소수성 탁산 유도체 비율을 조정하거나 분산액 중 소수성 탁산 유도체의 농도를 조정할 수 있다. 예를 들어, 인간 혈청 알부민 용액 (예를 들어, 25% w/v)이 첨가되어 인간 혈청 알부민 대 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 비율을 약 18:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7.5:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 또는 3:1 중 어느 하나로 조정할 수 있다. 예를 들어, 인간 혈청 알부민 용액 (예를 들어, 25% w/v) 또는 또다른 용액이 첨가되어 분산액 중 소수성 탁산 유도체의 농도를 약 0.5 mg/ml, 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 또는 50 mg/ml 중 어느 하나로 조정한다. 분산액은 다중 필터, 예컨대 1.2 μ m 및 0.8/0.2 μ m 필터의 조합; 1.2 μ m, 0.8 μ m, 0.45 μ m, 및 0.22 μ m 필터의 조합; 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 필터의 조합을 통해 일련으로 여과될 수 있다. 수득된 분산액은 추가로 동결건조될 수 있다. 나노입자 조성물은 배치 공정 또는 연속 공정 (예를 들어, 대규모 조성물 생성)을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0185] 바람직한 경우, 제2 요법제 (예를 들어, 암 치료에 유용한 하나 이상의 화합물), 항균제, 당, 및/또는 안정화제

가 또한 조성물에 포함될 수 있다. 이러한 추가의 작용제는 소수성 탁산 유도체/담체 단백질 조성물의 제조 동안 소수성 탁산 유도체 및/또는 담체 단백질과 혼합될 수 있거나, 또는 소수성 탁산 유도체/담체 단백질 조성물이 제조된 후에 첨가된다. 몇몇 실시양태에서, 작용제는 동결건조 전에 소수성 탁산 유도체/담체 단백질 조성물과 혼합된다. 몇몇 실시양태에서, 작용제는 동결건조된 소수성 탁산 유도체/담체 단백질 조성물에 첨가된다. 몇몇 실시양태에서, 작용제의 첨가가 조성물의 pH를 변화시키는 경우, 조성물 중 pH는 일반적으로 (그러나 반드시 필수적이지는 않음) 바람직한 pH로 조정된다. 조성물의 예시적인 pH 값은 예를 들어 약 5 내지 약 8.5의 범위를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 pH는 예를 들어 약 6.5, 7, 또는 8 중 어느 하나 이상 (예를 들어, 약 8)을 비롯한, 약 6 이상으로 조정된다.

[0186] 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물)를 포함하고, (a) 소수성 탁산 유도체를 위한 유기 용매 및 소수성 탁산 유도체를 위한 알코올 용매에 용해된 소수성 탁산 유도체의 적어도 일부분을 포함하는 나노입자를 포함하는 제1 상, 및 (b) 물 및 생체적합성 중합체를 포함하는 제2 상을 포함하며, 실질적으로 계면활성제가 없는 에멀전이 제공된다.

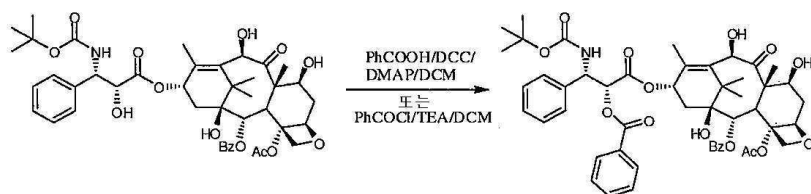
[0187] 소수성 탁산 유도체의 제조 방법

[0188] 본 발명의 소수성 탁산 유도체는 일반적으로 널리 공지된 합성 방법의 적절한 조합에 의해 합성된다. 본 발명의 화합물을 합성하는데 유용한 기술은, 특히 본원에 기재된 교시에 비추어 관련 업계의 숙련자에게 자명하며 접근가능하다. 하기 논의는 본 발명의 화합물을 모으는데 사용하기에 이용가능한 다양한 방법 중 특정 방법을 예시하기 위해 제공된다. 그러나, 논의는 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 반응의 범위 또는 반응 순서를 정의하는 것으로 의도되지 않을 뿐만 아니라, 화합물 자체의 범위를 정의하는 것으로 의도되지도 않는다.

[0189] 본 발명에 유용한 몇몇 화합물의 합성은 WO 2006/089207호에 개시되어 있으며, 그의 내용은 특히 개시된 화합물 및 합성 실시예에 대하여 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0190] 본 발명에 유용한 몇몇 소수성 탁산 유도체는 하기 반응식 1에 도시된 바와 같이 탁산의 2'-히드록실을 개질시켜 합성될 수 있다. 탁산 (예를 들어, 도세탁셀)을 염기 (예컨대 트리에틸아민 또는 피리딘)의 존재하에 약 1 당량의 반응성 소수성 기 (예를 들어, 벤질 할로겐화물, 예컨대 염화벤조일)로 처리하여 바람직한 소수성 탁산을 제공한다. 별법으로, 탁산을 커플링제 (예를 들어, 디시클로헥실카르보디이미드) 및 임의로 촉매량의 4-피롤리디노피리딘 또는 4-디메틸아미노피리딘의 존재하에 약 1 당량의 반응성 소수성 기 (예를 들어, 벤조산)로 처리하여 바람직한 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 하기 반응식 1에 나타난 2'-벤조일 도세탁셀)를 제공한다.

[0191] 반응식 1:

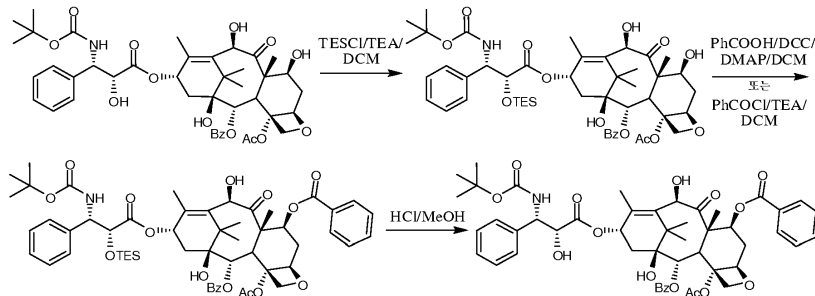


[0192]

[0193] 본 발명에서 유용한 일부 소수성 탁산 유도체는 하기 반응식 2에 제시된 탁산의 7 위치를 개질시켜 합성할 수 있다. 신규한 관능성의 소수성 기를 7-위치에 도입하기 위해서, 탁산의 2'-히드록실기의 반응성을 보호기로 차단할 수 있다. 산 (예를 들어, 메탄올 중 염산, 또는 피리딘 중 플루오르화수소산)으로 처리하여 2'-히드록실로부터 쉽게 제거되므로 선택적인 보호기, 예컨대 트리에틸실릴을 사용할 수 있다. 따라서, 염기 (예를 들어, 트리에틸아민 (TEA) 또는 피리딘)의 존재 하에 탁산 (예를 들어, 도세탁셀)을 약 1 당량의 클로로트리에틸실란 (TESCl)으로 처리하면, 반응식 2에 제시된 것과 같이 2'-보호된 히드록실 탁산 (예를 들어, 2'-트리에틸실릴 파클리탁셀)을 양호한 수율로 공급할 수 있다. 별법으로, 또한 다른 보호기, 예컨대 2,2,2-트리클로로에틸-옥시 카르보닐 유도체를 사용한 후, 아연 및 산 (예를 들어, 아세트산)으로 처리하여 제거할 수 있다.

[0194] 이후, 2'-보호된 히드록실을 함유하는 탁산은 본원에 기술된 반응성 소수성 기 (예를 들어, 디시클로헥실카르보디이미드 및 촉매량의 4-피롤리디노피리딘 또는 4-디메틸아미노피리딘 존재 하의 벤조산)와 반응하여 7 위치에서 개질된 소수성 탁산 유도체를 생성할 수 있다. 보호기를 제거하여 2'-보호된 히드록실 (예를 들어, 2'-트리에틸실릴기)을 용이하게 유리시켜 (예를 들어, 온화한 산성 조건 하에서) 목적인 생성물을 생성할 수 있다.

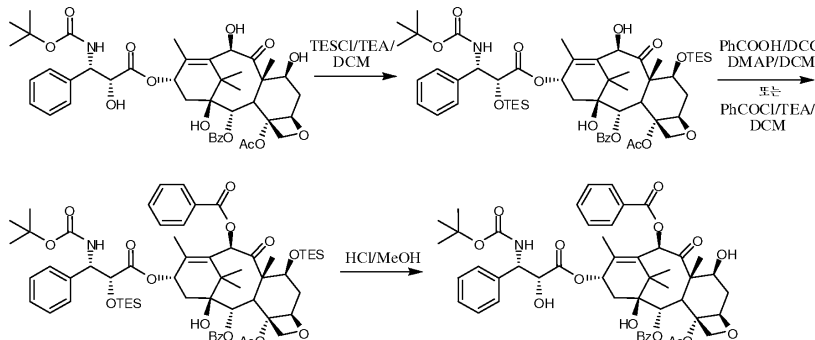
[0195] <반응식 2>



[0196]

[0197] 본 발명에서 유용한 일부 소수성 탁산 유도체는 하기 반응식 3에 제시된 탁산의 10-위치를 개질시켜 합성할 수 있다. 10-위치에 신규한 관능성의 소수성 기를 도입하기 위해서, 탁산의 2'-히드록실기 및 7-히드록실기 둘 다의 반응성을 보호기로 차단할 수 있다. 염기 (예컨대, 피리딘)의 존재 하에 약 2 당량의 적합한 보호기 (예를 들어, 클로로트리에틸실란 (TESCl))로 탁산 (예를 들어, 도세탁셀)을 처리하면, 이중으로 보호된 탁산 (예를 들어, 2',7-비스(트리에틸실릴) 도세탁셀)을 생산할 수 있다. 상기 보호된 탁산이 본원에 기술된 반응성 소수성 기 (예를 들어, 디시클로헥실카르보디이미드 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘의 존재 하에 염화벤조일/피리딘 또는 벤조산)와 반응하면, 목적한 10-아실화 생성물 (예를 들어, 10-아실화)이 수득되고, 이로부터 보호기는 둘 다 용이하게 제거될 수 있다 (예를 들어, 온화한 산성 조건 하에서).

[0198] <반응식 3>



[0199]

[0200] 2'- 및 7-보호된 탁산의 이용가능성과 관련하여, 소수성 기와 탁산 (예를 들어, 에스테르, 탄산염, 카르바메이트 등)을 연결시키기 위해서 상이한 관능기를 사용하여 아실 관능기로 10-위치에서 추가 개질을 실시할 수 있다.

[0201] 본 발명의 일 실시양태에 따라, 소수성 기, 예컨대 벤조일은 본 발명의 방법에 따라 실질적으로 임의의 약물 화합물 또는 진단제에 결합되고, 배합되고 사용될 수 있다. 제약 작용제에는 다음 카테고리 및 특정 예가 포함된다. 카테고리가 특정 예에 의해 제한되지 않는다. 본원에 제공된 교시의 관점에서, 당업자는 카테고리 안에 들어가고 본 발명에 따라 유용한 다수의 다른 화합물을 인식할 것이다.

[0202] 본 발명은 또한 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 생성물을 포함한다.

[0203] 항암 활성의 측정 방법

[0204] 소수성 탁산 유도체를 포함하는 소수성 탁산 유도체 또는 나노입자 조성물의 항암 활성을, 예를 들어 유도체와 암 세포 배양액을 인큐베이션한 후, 배양액 중 세포 성장 억제제를 평가하여 시험관내 시험할 수 있다. 이러한 시험에 적합한 세포에는 무린 P388 백혈병, B16 흑색종 및 루이스 폐암 세포뿐만 아니라 인간 유방 (mammary) MCF7, 난소 OVCAR-3, A549 폐암 세포, MX-I (인간 유방 (breast) 종양 세포), HT29 (결장 암 세포주), HepG2 (간암 세포주) 및 HCT116 (결장 암 세포주)이 포함된다. 별법으로, 예를 들어 우선 적합한 시험 동물, 예를 들어 누드 마우스에 종양을 만들어서 소수성 탁산 유도체 (또는 소수성 탁산 유도체를 포함하는 조성물)를 항종양 활성에 대해 생체내 시험할 수 있다. 종양을 만드는데 적합한 세포에는 시험관내 시험에 대해 상기 기술된 세포뿐만 아니라 종양을 만들기 위해서 당업계에서 일반적으로 허용되는 다른 세포가 포함된다. 이후, 탁산 유

도체를 동물에 투여하고; 이후 ED₅₀ 값, 즉 동물에서 종양 성장을 50% 억제하기 위해서 요구되는 유도체 (또는 조성물)의 양, 즉 생존율을 측정한다. 본원에 기술된 교시를 가지고 당업자들은 ED₅₀과 같은 인자 및 생존 값을 기초로 특정 암에 대한 적용을 위해서 특정 소수성 탁산 유도체 (또는 소수성 탁산 유도체를 포함하는 조성물)를 선택할 수 있다.

[0205] **치료 방법**

[0206] 본 발명의 나노입자 조성물은 세포 증식 또는 과증식과 관련된 질환, 예컨대 암을 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예를 들어, 암)의 치료 방법이 제공되고, 여기서 나노입자는 소수성 탁산 유도체 (예를 들어, 화합물 1, 2, 3-23 중 어느 하나, 및 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI 중 어느 한 화합물) 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함한다.

[0207] 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 다발성 골수종, 신장 세포 암종, 전립선암, 폐암, 흑색종, 결장암, 결장직장암, 난소암, 간암, 신장암, 위암 및 유방암이 포함된다.

[0208] 일부 변형에서, 증식성 질환에 대한 치료를 받는 개체는 본원에 기술된 하나 이상의 상태를 갖는 것으로 식별된다. 본원에 기술된 상태의 숙련된 전문의에 의한 식별은 당업계에서 통상적인 것이고 (예를 들어, 혈액 시험, X-선, CT 스캔, 내시경, 생체 검사 등을 통해), 또한 예를 들어 종양 성장, 출혈, 궤양, 동통, 림프절 확대, 기침, 황달, 붓기, 체중 감소, 악액질, 발한, 빈혈, 부신생물 현상, 혈전증 등으로 인해 개체 또는 기타에 의해 짐작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 본원에 기술된 하나 이상의 상태에 취약한 것으로 식별된다. 개체의 취약성은, 이들로 한정되지는 않지만, 유전자 감식, 가족력, 의학 병력 (예를 들어, 관련 상태의 출현), 생활방식 또는 습관을 비롯한, 숙련된 당업자에 의해 인식되는 어느 하나 이상의 많은 위험 인자 및/또는 진단학적 접근법에 기초할 수 있다.

[0209] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 사용되는 방법 및/또는 조성물은 치료 전 동일한 개체에서의 상응하는 증상 또는 상기 방법 및/또는 조성물을 받지 않는 다른 개체에서의 상응하는 증상과 비교하여 증식성 질환 (예를 들어, 암)과 관련된 하나 이상의 증상의 심각도를 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어느 하나까지 감소시킨다.

[0210] **조합 요법**

[0211] 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 a) 소수성 탁산 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 포함하는 제1 요법 및 b) 암 치료에 유효한 제2 요법의 유효량의 조합물을 개체에 투여하여 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 요법은 수술, 방사선, 유전자요법, 면역요법, 골수이식, 줄기세포이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 광역학 요법 및/또는 화학요법 (예를 들어, 암 치료에 유효한 하나 이상의 화합물)을 포함한다. 하기 암의 치료 방법의 참조 및 기술은 예시적인 것이고, 이러한 기술은 조합 요법을 사용하여 암을 치료하는 방법에 균등하게 적용되고 이를 포함하는 것으로 이해된다.

[0212] **투약 및 투여 방법**

[0213] 개체 (예컨대 인간)에 투여되는 본 발명의 조성물의 양은 특정 조성물, 투여 방법 및 치료될 재발 암의 특정 유형에 따라 변화할 수 있다. 상기 양은 목적인 이로온 효과를 얻기에 충분해야 한다. 예를 들어, 몇몇 실시양태에서, 조성물의 양은 목적 반응 (예컨대, 부분적 반응 또는 완전한 반응)을 일으키기에 효과적이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체 나노입자 조성물의 양은 개체에서 완전한 반응을 일으키기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 양은 개체에서 부분적 반응을 일으키기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 단독으로 투여되는 조성물의 양은 조성물로 치료한 개체의 집단 중 약 40%, 50%, 60% 또는 64% 중 어느 하나를 초과하는 전체 반응 속도를 산출하기에 충분하다. 예를 들어, RECIST 또는 CA-125 수준을 기준으로 본원에 기술된 치료 방법에 대한 개체의 반응을 측정할 수 있다. 예를 들어, CA-125를 사용하면, 완전한 반응은 사전치료 값으로부터 적어도 28일의 정상 범위 값으로의 회귀로서 정의될 수 있다. 입자 반응은 사전치료 값으로부터 50% 감소 동안 유지되는 것으로 정의될 수 있다.

[0214] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체 나노입자 조성물의 양은 개체의 무진행 (progress-free) 생존 (예를 들어, RECIST 또는 CA-125 변화에 의해 측정됨)을 연장하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 양은 개체의 전체적인 생존을 연장하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 양은 조성물로 치료한 개체의 집단 중

약 50%, 60%, 70% 또는 77% 중 어느 하나를 초과하는 임상적 이점을 산출하기에 충분하다..

[0215] 몇몇 실시양태에서, 조성물 중 소수성 탁산 유도체의 양은 독성학적 효과 (즉, 임상적으로 허용되는 독성 수준을 초과하는 효과)를 유발하는 수준 미만이거나 또는 조성물이 개체에 투여될 때 잠재적인 부작용이 제어되거나 또는 내성이 있을 수 있는 수준이다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 양은 동일한 투약 계획을 따르는 조성물의 최대 내성 용량 (MTD)에 근접한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 양은 MTD의 약 80%, 90%, 95% 또는 98% 중 어느 하나를 초과한다.

[0216] 몇몇 실시양태에서, 조성물의 양은 치료 전 동일한 대상체에서의 상응하는 종양 크기, 암 세포의 수 또는 종양 성장 속도와 비교하거나 또는 치료를 받지 않은 다른 대상체에서의 상응하는 활성과 비교하여, 종양의 크기, 암 세포의 수 또는 종양의 성장 속도를 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어느 하나까지 감소시키기에 충분한 양이다. 표준 방법, 예컨대 정제 효소, 세포-기반 분석, 동물 모델 또는 인간 시험의 시험관내 분석을 사용하여 상기 효과의 크기를 측정할 수 있다.

[0217] 몇몇 실시양태에서, 조성물 중 소수성 탁산 유도체의 양은 하기 범위 중 어느 하나에 포함된다: 약 0.5 내지 약 5 mg, 약 5 내지 약 10 mg, 약 10 내지 약 15 mg, 약 15 내지 약 20 mg, 약 20 내지 약 25 mg, 약 25 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 75 mg, 약 75 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 125 mg, 약 125 내지 약 150 mg, 약 150 내지 약 175 mg, 약 175 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 225 mg, 약 225 내지 약 250 mg, 약 250 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 350 mg, 약 350 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 450 mg, 또는 약 450 내지 약 500 mg. 몇몇 실시양태에서, 유효량의 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태) 중 소수성 탁산 유도체의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 30 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg 범위이다. 몇몇 실시양태에서, 조성물 중 소수성 탁산 유도체의 농도는 물거나 (약 0.1 mg/ml) 또는 진하고 (약 100 mg/ml), 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, 약 5 mg/ml 중 어느 하나이다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체의 농도는 약 0.5 mg/ml, 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml 또는 50 mg/ml 중 어느 하나 이상이다.

[0218] 나노입자 조성물 중 소수성 탁산 유도체의 예시적인 유효량은, 이들로 한정되지는 않지만, 약 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m² 또는 1080 mg/m² 중 어느 하나이다. 다양한 변형에서, 조성물은 약 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m² 또는 30 mg/m² 미만의 소수성 탁산 유도체를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 투여 당 소수성 탁산 유도체의 양은 약 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m², 10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m² 또는 1 mg/m² 미만이다. 몇몇 실시양태에서, 조성물 중 소수성 탁산 유도체의 유효량은 하기 범위 중 어느 하나에 포함된다: 약 1 내지 약 5 mg/m², 약 5 내지 약 10 mg/m², 약 10 내지 약 25 mg/m², 약 25 내지 약 50 mg/m², 약 50 내지 약 75 mg/m², 약 75 내지 약 100 mg/m², 약 100 내지 약 125 mg/m², 약 125 내지 약 150 mg/m², 약 150 내지 약 175 mg/m², 약 175 내지 약 200 mg/m², 약 200 내지 약 225 mg/m², 약 225 내지 약 250 mg/m², 약 250 내지 약 300 mg/m², 약 300 내지 약 350 mg/m² 또는 약 350 내지 약 400 mg/m². 바람직하게는, 조성물 중 소수성 탁산 유도체의 유효량은 약 5 내지 약 300 mg/m², 예컨대 약 100 내지 약 150 mg/m², 약 120 mg/m², 약 130 mg/m² 또는 약 140 mg/m²이다.

[0219] 상기 임의의 측면의 몇몇 실시양태에서, 조성물 중 소수성 탁산 유도체의 유효량은 적어도 약 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg 또는 20 mg/kg 중 어느 하나를 포함한다. 다양한 변형에서, 조성물 중 소수성 탁산 유도체의 유효량은 약 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7.5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 2.5 mg/kg 또는 1 mg/kg 중 어느 하나 미만이다.

- [0220] 예시적인 투약 빈도는, 이들로 한정되지는 않지만, 중단없이 주 1회; 4주 중 3주는 주 1회; 3주에 1회; 2주에 1회; 3주 중 2주는 주 1회 중 어느 하나를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 6주에 1회 또는 8주에 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 1주에 적어도 약 $1\times$, $2\times$, $3\times$, $4\times$, $5\times$, $6\times$ 또는 $7\times$ (즉, 매일) 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 투여 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 12일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일 미만이다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 투여 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월 또는 12개월을 초과한다. 몇몇 실시양태에서, 투약 계획 중에 중단이 없다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 투여 간격은 약 1주 이하이다.
- [0221] 조성물의 투여는 연장된 기간, 예컨대 약 1개월에서 약 수년까지에 걸쳐 연장할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84 개월 중 어느 하나의 기간에 걸쳐 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여하며, 각각의 투여간의 간격은 약 1주를 넘지 않고, 각각의 투여시 소수성 탁산 유도체의 투약량은 약 0.25 mg/m^2 내지 약 75 mg/m^2 , 예컨대 약 0.25 mg/m^2 내지 약 25 mg/m^2 또는 약 25 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2 이다.
- [0222] 몇몇 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 소수성 탁산 유도체의 투여량은 3주 일정으로 제공되는 경우 5 내지 400 mg/m^2 , 또는 매주 일정으로 제공되는 경우 5 내지 250 mg/m^2 의 범위일 수 있다. 예를 들어, 소수성 탁산 유도체의 양은 약 60 내지 약 300 mg/m^2 (예를 들어, 약 260 mg/m^2)이다.
- [0223] 나노입자 조성물 (예를 들어, 소수성 탁산 유도체/알부민 나노입자 조성물)의 투여를 위한 다른 예시적인 투약 일정은, 이들로 한정되지는 않지만, 주1회 중단 없이 100 mg/m^2 ; 4주 중 3주는 주 1회 75 mg/m^2 ; 4주 중 3주는 주 1회 100 mg/m^2 ; 4주 중 3주는 주 1회 125 mg/m^2 ; 3주 중 2주는 주 1회 125 mg/m^2 ; 주 1회 중단 없이 130 mg/m^2 ; 2주마다 1회 175 mg/m^2 ; 2주마다 1회 260 mg/m^2 ; 3주마다 1회 260 mg/m^2 ; 3주마다 1회 180 내지 300 mg/m^2 ; 주 1회 중단 없이 60 내지 175 mg/m^2 ; 1주일에 2회 20 내지 150 mg/m^2 ; 및 1주일에 2회 150 내지 250 mg/m^2 중 어느 하나를 포함한다. 조성물의 투약 빈도는 투여 전문의의 판단을 근거로 치료 과정에 걸쳐 조절할 수 있다.
- [0224] 본원에 기재된 조성물은 약 24시간 보다 짧은 주입 시간에 걸쳐 조성물을 개체에 주입하는 것을 가능케 한다. 예를 들어, 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 24시간, 12시간, 8시간, 5시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분, 또는 10분 중 어느 하나보다 짧은 주입 기간에 걸쳐 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 약 30분의 주입 기간에 걸쳐 투여한다.
- [0225] 몇몇 실시양태에서, 본 발명은 소수성 탁산 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민 예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노 입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에 비경구적으로 투여하여 개체 내의 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 소수성 탁산 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민 예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노 입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에 정맥내, 동맥내, 근육내, 피하, 흡입, 경구, 복막내, 코, 또는 기관내 투여하여 개체 내의 암을 치료하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 투여 경로는 복막내이다. 몇몇 실시양태에서, 투여 경로는 정맥내, 동맥내, 근육내, 또는 피하이다. 다양한 변형에서, 1회 투약량 당 약 5 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 30 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 내지 약 500 mg,의 소수성 탁산 유도체를 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체는 단지 조성물에 함유된 암 치료용 제약 활성제이다.
- [0226] 본원에 기재된 조성물 중 임의의 것은, 예를 들어, 정맥내, 동맥내, 복막내, 폐내, 경구, 흡입, 소포내, 근육내, 기관내, 피하, 안구내, 경막내, 경점막, 및 경피를 포함한 다양한 경로를 통해 개체 (예컨대 인간)에 투여할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 조성물의 지속적인 연속 방출 제제를 사용할 수 있다. 본 발명의 한 변형에서, 본 발명의 화합물의 나노입자 (예컨대 알부민 나노입자)는 이들로 한정되지는 않지만, 경구, 근육내, 경피, 정맥내, 흡입기 또는 운반 시스템으로 수송되는 다른 공기 등을 포함한 임의의 허용가능한 경로에 의해 투여할 수 있다.
- [0227] 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체 함유 나노입자 조성물은 제2 치료학적 화합물과 함께 및/또는 제2 요법으로 투여할 수 있다. 조성물 및 제2 화합물의 투약 빈도는 투여 전문의의 판단을 근거로 치료 과정에 걸쳐 조절할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 제1 및 제2 요법은 동시에, 연속하여, 또는 공동으로 투여한다. 별도로 투

여하는 경우, 소수성 탁산 유도체 함유 나노입자 조성물 및 제2 화합물은 상이한 투약 빈도 또는 간격으로 투여할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 매주 투여할 수 있고, 제2 화합물은 어느 정도 빈번하게 투여할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 소수성 탁산 유도체 함유 나노입자 및/또는 제2 화합물의 지속적인 연속 방출 제제를 사용할 수 있다. 지속적인 방출을 달성하기 위한 다양한 제제 및 장치는 당업계에 공지되어 있다. 본원에 기재된 투여 형태의 조합을 사용할 수 있다.

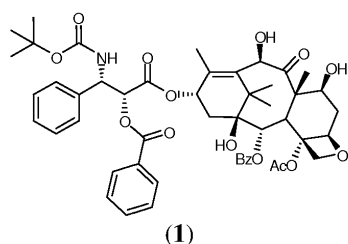
[0228] 메트로놈 요법

[0229] 본 발명은 또한 본원에 기재된 치료 방법 및 투여 방법 중 임의의 것을 위한 메트로놈 요법을 제공한다. 예시적인 메트로놈 요법 및 메트로놈 요법의 사용을 위한 변형은 하기에 논의되었고 2/21/2006자로 출원되고 미국 공보 제2006/0263434호로 공개된 U.S.S.N. 11/359,286 (예컨대 단락 [0138] 내지 [0157]에 기재된 것)에 개시되어 있으며, 이는 전문으로 본원에 참조로 인용한다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여하며, 각각의 투여간의 간격은 약 1주를 넘지 않고, 각각의 투여시 소수성 탁산 유도체의 투약량은 전통적인 투약 요법에 따른 그의 최대 허용 투약량의 약 0.25% 내지 약 25%이다. 몇몇 실시양태에서, 나노입자 조성물은 적어도 2개월의 기간에 걸쳐 투여하며, 각각의 투여간의 간격은 약 1주를 넘지 않고, 각각의 투여시 소수성 탁산 유도체의 투약량은 전통적인 투약 요법에 따른 그의 최대 허용 투약량의 약 1% 내지 약 20%이다. 몇몇 실시양태에서, 1회 투여 당 소수성 탁산 유도체의 투약량은 최대 허용 투약량의 약 25%, 24%, 23%, 22%, 20%, 18%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 중 어느 하나보다 적다. 몇몇 실시양태에서, 임의의 나노입자 조성물은 1주에 적어도 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7x (즉, 매일) 중 어느 하나로 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 투여간의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 12일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 중 어느 하나보다 짧을 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 투여간의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월 중 어느 하나보다 크다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84 개월 중 어느 하나의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0230] 실시예

[0231] 본 실시예는 또한 상기 논의한 본 발명의 상세한 양태 및 변형을 기재하며, 이는 본 발명의 단지 예시적인 것만을 의도하므로 본 발명을 임의의 방식으로 제한하는 것으로 간주하여서는 안된다. 사용되는 숫자 (예를 들어, 양, 온도, 등)에 대한 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만 일부 실험적 오차 및 편차는 고려해야 한다. 달리 지시되지 않았다면, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨이고, 압력은 대기압 또는 그 부근이다.

[0232] 실시예 1: 2'-벤조일-도세탁셀 (1)의 제조



[0233]

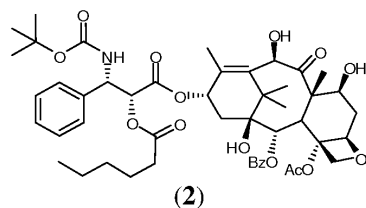
[0234] 염화메틸렌 (6 mL) 중 도세탁셀 (201 mg, 0.25 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (42 μ L, 0.30 mmol)을 첨가하고, 이어서 염화벤조일 (29 μ L, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 이때 TLC는 출발 물질이 사라짐을 나타내었다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 켄칭한 후, 혼합물을 에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산:DCM, 1:1)에 의해 정제하여 생성물을 백색 발포체 (181 mg, 80%)로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.25 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.58-5.45 (m, 3H), 5.22 (s, 1H), 4.94 (dd, $J = 9.6$, 1.9 Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 10.9$, 6.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{30}\text{H}_{57}\text{NO}_{15}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 에 대한 계산치: 934.
관측치: 934.

[0235]

[0236]

실시예 2: 2'-헥사노일 도세탁셀 (2)의 제조



[0237]

[0238]

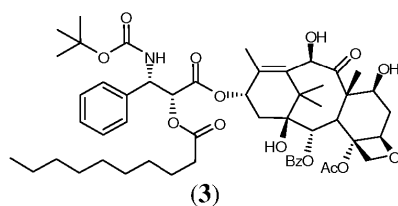
염화메틸렌 (220 mL) 중 도세탁셀 (2.20 g, 2.72 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (0.95 mL, 6.80 mmol)을 첨가하고, 이어서 헥사노일 클로라이드 (0.38 mL, 2.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였고, 이때 TLC는 출발 물질이 사라짐을 나타내었다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 켄칭한 후, 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10에서 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (2.00 g, 81%)로서 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.30 (m, 3H), 6.25 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.46-5.37 (m, 3H), 5.21 (s, 1H), 4.96 (dd, $J = 7.7$, 2.0 Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 10.9$, 6.6 Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.33 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.26-1.17 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{49}\text{H}_{63}\text{NO}_{15}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 에 대한 계산치: 929.
관측치: 929.

[0239]

[0240]

실시예 3: 2'-데카노일-도세탁셀 (3)의 제조



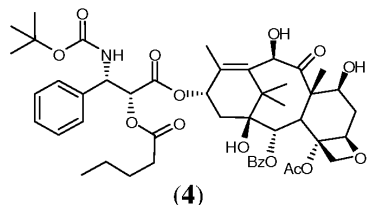
[0241]

[0242]

염화메틸렌 (10 mL) 중 도세탁셀 (144 mg, 0.18 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (134 μL , 0.96 mmol)을 첨가하고, 이어서 데카노일 클로라이드 (37 μL , 0.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 4.5시간 동안 교반하였고, 이때 TLC는 출발 물질이 사라짐을 나타내었다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 켄칭한 후, 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10에서 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (112 mg, 65%)로서 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.30 (m, 3H), 6.25 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.46-5.37 (m, 3H), 5.21 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.57-1.45 (m, 4H), 1.33 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.26-1.21 (m, 12H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

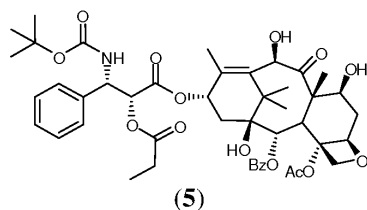
실시예 4: 2'-발레릴-도세탁셀 (4)의 제조



염화메틸렌 (10 mL) 중 도세탁셀 (144 mg, 0.18 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (100 μL , 0.72 mmol)을 첨가하고, 이어서 발레릴 클로라이드 (44 μL , 0.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5.5시간 동안 교반하였고, 이때 TLC는 출발 물질이 사라짐을 나타내었다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 켄칭한 후, 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10에서 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (100 mg, 62%)로서 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.30 (m, 3H), 6.25 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.46-5.37 (m, 3H), 5.21 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.57-1.45 (m, 4H), 1.33 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

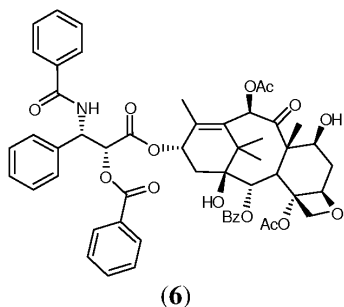
실시예 5: 2'-프로피오닐-도세탁셀 (5)의 제조



염화메틸렌 (10 mL) 중 도세탁셀 (195 mg, 0.24 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (100 μL , 0.72 mmol)을 첨가하고, 이어서 프로피오닐 클로라이드 (20.8 μL , 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였고, 이때 TLC는 출발 물질이 사라짐을 나타내었다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 켄칭한 후, 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 10에서 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (100 mg, 48%)로서 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.30 (m, 3H), 6.25 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.46-5.37 (m, 3H), 5.21 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.57-1.45 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0252] 실시예 6: 2'-벤조일-파클리탁셀 (6)의 제조



[0253]

[0254] 염화메틸렌 (5 mL) 중 도세탁셀 (502 mg, 0.62 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (104 μ L, 0.74 mmol)을 첨가하고, 이어서 염화벤조일 (72 μ L, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 이때 TLC는 출발 물질이 사라짐을 나타내었다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 켄칭한 후, 혼합물을 에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/염화메틸렌, 1/1)에 의해 정제하여 생성물을 백색 발포체 (531 mg, 94%)로서 수득하였다.

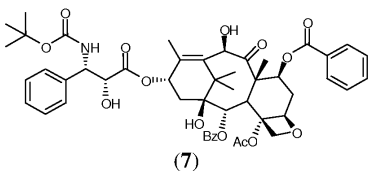
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.55-7.39 (m, 13H), 7.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.25 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 8.9, 3.8$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 9.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 10.9, 6.6$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). ESI-MS:

[0255]

$\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{NO}_{15}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 에 대한 계산치: 980. 관측치: 980.

[0256]

실시예 7: 7-벤조일-도세탁셀 (7)의 제조



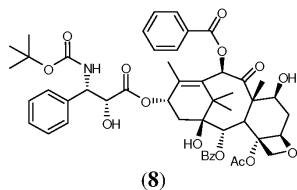
[0257]

[0258] 디클로로메탄 중 도세탁셀의 용액을 실온에서 아르곤하에 이미다졸 및 트리에틸실릴 클로라이드와 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 염화메틸렌으로 희석하고, 물, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피하여 2'-트리에틸실릴 도세탁셀을 생성하였다. 염화메틸렌 중 2'-트리에틸실릴 도세탁셀의 용액을 주위 온도에서 아르곤하에 피리딘 및 염화벤조일과 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 에테르로 희석하고, 유기층을 농축시켰다. 잔류물의 플래쉬 크로마토그래피를 실행하여 중간체 2'-트리에틸실릴 7-벤조일 도세탁셀을 제조하였다.

[0259]

메탄올 중 중간체 2'-트리에틸실릴 7-벤조일 도세탁셀의 용액을 0℃에서 아르곤하에 수성 HCl과 혼합하고 반응 혼합물을 동일한 온도에서 교반하였다. 에틸 에테르 및 포화 중탄산나트륨으로 희석한 후, 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-벤조일 도세탁셀을 제조하였다.

[0260] 실시예 8: 10-벤조일 도세탁셀 (8)의 제조



[0261]

[0262] 디클로로메탄 및 피리딘 중 도세탁셀의 용액을 실온에서 아르곤 하에 트리에틸실릴 클로라이드와 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 염화메틸렌으로 희석하고, 물, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 잔류물의 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 2',7-비스(트리에틸실릴)-도세탁셀을 제조하였다.

[0263] 염화메틸렌 중 2',7-비스(트리에틸실릴)-도세탁셀의 용액을 먼저 실온에서 아르곤 하에 0℃의 수소화나트륨과 혼합한 다음, 염화벤조일을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 에테르로 희석하고, 유기층을 농축시켰다. 잔류물의 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 중간체 2',7-비스(트리에틸실릴)-10-벤조일 도세탁셀을 제조하였다.

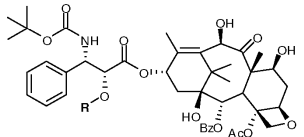
[0264] 메탄올 중 중간체 2',7-비스(트리에틸실릴)-10-벤조일 도세탁셀의 용액을 0℃에서 아르곤 하에 수성 HCl과 혼합하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 에틸 에테르 및 포화 중탄산나트륨으로 희석한 후, 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 10-벤조일 도세탁셀을 제조하였다.

[0265] 실시예 9: MX-I (인간 유방 암종) 세포에 대한 시험관내 성장 억제

[0266] 프로메가 셀타이터 블루(Promega CellTiter Blue) 세포 생존력 분석을 사용하여 세포독성 분석을 정량화하였다. 간단히 하면, 10% FBS를 보충한 RPMI 1640 배지 내에서 96-웰 미세적정 플레이트에 세포 (5000개 세포/웰)를 플레이트팅하고, 습윤시킨 5% CO₂ 대기 중 37℃에서 인큐베이션하였다. 24시간 후, 세포를 DMSO 중 다양한 농도의 소수성 타산 유도체에 노출시키고, 추가 72시간 동안 배양하였다. 100 μl의 배지를 제거하고, 20 μl의 프로메가 셀타이터 블루 시약을 각각의 웰에 첨가하고, 진탕하여 혼합하였다. 습윤시킨 5% CO₂ 대기 중 37℃에서의 인큐베이션 4시간 후에, 플레이트를 544ex/620em에서 판독하였다. 생성된 형광은 생존한 세포의 수에 비례하였다. 약물 농도에 대해 생성된 형광을 플로팅한 후, IC₅₀를 결과적인 비-선형 회귀의 반감기로서 계산하였다. 데이터를 표 1에 제시하였다.

[0267] <표 1>

[0268] 소수성 도세탁셀 유도체의 세포독성

		
ID	R	IC ₅₀ (MX-1) (μM)
2	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	103
3	-CO(CH ₂) ₈ CH ₃	8.8
4	-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	211
5	-COCH ₂ CH ₃	209
1	-COPh	38.4

[0269]

[0270] 실시예 10: 인간 간 마이크로솜에서의 소수성 도세탁셀 유도체의 도세탁셀로의 전환

[0271] 샘플 제조 및 인큐베이션

[0272] 약물 원액을 DMSO 중 5 mg/mL가 되도록 만들어 당일에 사용하였다. 마이크로솜을 함유하지 않은 대조군 용액에 대해서는, 약물 원액을 하기 인큐베이션 혼합물에 가하여 1% DMSO를 포함하는 50 μg/mL의 최종 약물 농도를 얻

었다: pH 7.4의 83 mM K_2HPO_4 완충액, 13.3 mM $MgCl_2$, 1.3 mM $NADP^+$ 를 함유하는 NADPH 재생 시스템 (NRS), 3.3 mM 글루코스-6-포스페이트, 0.4 U/mL 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제, 및 0.05 mM 나트륨 시트레이트. NADPH 재생 시스템을 함유하지 않는 대조군 용액에 대해서는, 약물 원액을 하기 인큐베이션 혼합물에 가하여 1 % DMSO를 포함하는 50 $\mu g/mL$ 의 최종 약물 농도를 얻었다: pH 7.4의 84 mM K_2HPO_4 완충액, 10 mM $MgCl_2$, 12.5 mM 수크로스, 및 1 mg/mL 인간 간 마이크로솜 (HLM).

[0273] 활성 용액에 대해서는, 약물 원액을 하기 인큐베이션 혼합물에 가하여 1% DMSO를 포함하는 50 $\mu g/mL$ 의 최종 약물 농도를 얻었다: pH 7.4의 78 mM K_2HPO_4 완충액, 13.3 mM $MgCl_2$, 1.3 mM $NADP^+$ 를 함유하는 NADPH 재생 시스템 (NRS), 3.3 mM 글루코스-6-포스페이트, 0.4 U/mL 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제, 0.05 mM 나트륨 시트레이트, 12.5 mM 수크로스, 및 1 mg/mL HLM. 효소 반응은 HLM의 첨가에 의해 개시되었다.

[0274] 대조군 및 활성 용액을, HLM에 가하여 반응을 개시하기 전 ~5분 동안 열혼합기 내에서 인큐베이션하였다. 총 샘플 부피는 1 내지 2.5 mL였다. 분취량의 대조군 및 활성 용액을 HPLC 분석을 위해 다양한 시점에 회수하였다. 회수하기 전에, 용액의 균질성을 향상시키기 위해서 바이알을 손가락으로 튕겨 샘플을 간단히 와동시켰다.

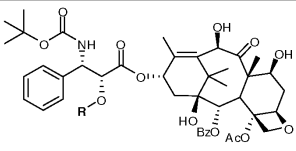
[0275] 샘플을 회수하였으면, 반응 분취량을 즉시 아세토니트릴 (ACN)에 의해 1:2로 희석하여 단백질을 침전시키고, 효소 반응을 쉼시켰다. 샘플을 와동시키고, 14,000 rpm에서 8분 동안 원심분리시켰다. 상등액을 1 mL 자동 샘플러 바이알로 옮기고, HPLC에 주입하였다.

[0276] HPLC 조건

[0277] 시너지 퓨전(Synergi Fusion)-RP 컬럼 (페노메넥스(Phenomenex), 150 × 4.6 mm, 80Å, 4 마이크로미터) 및 하기 이동상 구배를 사용하여 HPLC 분리를 달성하였다: 이동상 A: 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 0분에서 10분까지 A/B (50:50)로 시작; 10분에서 30분까지 A/B (10:90)로 이동; 30분에서 40분까지 A/B (10:90)에서 유지; 40분째에 A/B (50:50)로 복귀; 50분째에 실행 중지. 유속은 1 mL/분이었다. 검출은 228 nm에서 하였다. 오븐 온도는 35°C로 유지시켰다. 샘플 주입 부피는 20 μl 였다. 다양한 소수성 탁산 유도체에 대한 HPLC 체류 시간을 표 2에 정리하였다.

[0278] <표 2>

[0279] 소수성 탁산 유도체의 HPLC 체류 시간

				
ID	R	HPLC 체류 시간 (분)	상대적 체류 시간 (도세탁셀에 대해)	Log P
2	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	23.0	2.77	6.44
3	-CO(CH ₂) ₈ CH ₃	29.3	3.53	8.64
4	-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	21.2	2.55	6.37
5	-COCH ₂ CH ₃	16.9	2.04	5.31
1	-COPh	20.4	2.46	6.67
도세탁셀	H	8.3	1	4.20

[0280]

[0281] 결과

[0282] 인간 간 마이크로솜에서의 소수성 탁산 유도체의 시험관내 대사에 의한 도세탁셀의 생성을 HPLC 크로마토그램에서 검출된 도세탁셀의 상대적 피크 영역 퍼센트에 의해 측정하였다. 생성된 도세탁셀 대 인큐베이션 시간을 도 1에서 각각의 소수성 탁산 유도체에 대해 플로팅하였다. 플롯의 비교는 도세탁셀의 생성이 소수성 탁산 유도체의 구조에 좌우됨을 나타내었다. 도세탁셀 측쇄 상에 벤조일 치환기를 갖는 소수성 탁산 유도체 (화합물-1)에서는 도세탁셀이 생성되지 않았다. 그러나, 도세탁셀 측쇄 상에 알킬 치환기를 갖는 소수성 탁산 유도체에서는 유의한 양의 도세탁셀이 생성되었다. 알킬 측쇄의 길이는 생성된 도세탁셀의 퍼센트와 상호 관련될 수 없고,

대신 인간 간 마이크로솜에서의 2시간 인큐베이션 시의 도세탁셀 생성은 C6 측쇄를 갖는 화합물-2에서 가장 유의하였고 (~16%), 이어서 화합물-4 (C5) 및 화합물-3 (C9)이 ~11%에서 매우 유사한 전환을 나타내었다. 보다 짧은 (C3) 측쇄를 갖는 화합물-5에 의해서는 도세탁셀이 훨씬 덜 생성되었다. 화합물-2가 대사되어 가장 많은 도세탁셀을 생성하는 것은 놀라운 일이었다. 이는 측쇄 치환에 기초해서는 예측할 수 없는 것이었다.

[0283] 소수성 탁산 유도체의 구조에 좌우되는 도세탁셀 생성은 R 측쇄가 가수분해 반응에 책임이 있는 효소의 활성 부위 내에 들어맞는 능력과 관계될 수 있다. 이론에 구애됨 없이, 이들 5종의 도세탁셀 소수성 탁산 유도체 중에서, C6 알킬 치환기를 함유하는 화합물-2가 효소의 활성 부위에서의 소수성 포켓에 입체화합적으로 가장 잘 들어맞을 수 있다. 벤조일기의 경직성이 벤조일기가 소수성 포켓에 접근하는 것을 전적으로 방해하는 것일 수도 있고, 또는 상기 방향족 에스테르의 상이한 반응성이 효소적 가수분해 반응의 발생을 방해하는 것일 수도 있다.

[0284] 실시예 11: 고압 균질화에 의한 2'-벤조일 도세탁셀 및 알부민의 나노입자 제조

[0285] 48.5 mg의 2'-벤조일 도세탁셀 (실시예 1에서 제조된 것)을 0.56 mL의 클로로포름-t-부틸 알코올 혼합물 (10.2:1)에 용해시켰다. 용액을 10.0 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (5%, w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 예비-균질화시켜 (비르티스(VirTis) 균질화기, 모델: 템페스트(Tempest) I.Q.) 조 에멀전을 형성시킨 다음, 고압 균질화기 (아베스틴(Avestin))로 옮겼다. 예비-균질화기의 회전자/고정자 조립체의 틱 및 에멀전 용기를 3.0 mL의 물로 세척하고, 세척물을 고압 균질화기 (아베스틴)로 옮겼다. 에멀전을 3-12회 재순환시키면서 18,000-20,000 psi에서 유화를 수행하였다. 생성된 시스템을 회전식 증발기로 옮기고, 클로로포름 및 t-부틸 알코올을 40°C, 감압 (40 mm의 Hg)에서 10분 동안 급속하게 제거하였다. 생성된 분산액은 반투명하였고, 생성된 나노입자의 전형적 직경은 121.7±1.4 nm (Z-평균, 몰번 제타사이저(Malvern Zetasizer))인 것으로 밝혀졌다. 분산액을 0.22 µm 시린지 필터 (코스타(Costar), µ스타(star), 8110)를 통해 직접 여과할 수 있었다.

[0286] 분산액을 임의의 동결방지제 첨가 없이 48시간 동안 추가로 동결건조시켰다. 생성된 케이크는 멸균된 물 또는 식염수를 첨가함으로써 본래의 분산액으로 용이하게 재구성될 수 있었다. 재구성 후의 입도는 동결건조 전과 동일하였다.

[0287] 실시예 12: 고압 균질화에 의한 2'-O-헥사노일도세탁셀 및 알부민의 나노입자 제조

[0288] 64.9 mg의 2'-O-헥사노일도세탁셀을 0.56 mL의 클로로포름-t-부탄올 (10.2:1, v/v)에 용해시켰다. 이어서, 용액을 15 mL의 5% (w/v) HSA 용액에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 예비-균질화시켜 (비르티스 균질화기 모델 템페스트 I.Q.) 조 에멀전을 형성시킨 다음, 고압 균질화기 (아베스틴)로 옮겼다. 예비-균질화기의 회전자/고정자 조립체의 틱 및 에멀전 용기를 3.0 mL의 5% (w/v) HSA 용액으로 세척하고, 세척물을 고압 균질화기 (아베스틴)로 옮겼다. 에멀전을 3-12회 재순환시키면서 18,000-20,000 psi에서 유화를 수행하였다. 생성된 시스템을 회전식 증발기로 옮기고, 클로로포름 및 t-부틸 알코올을 40°C, 감압 (40 mm의 Hg)에서 10분 동안 급속하게 제거하였다. 생성된 현탁물을 WFI를 사용하여 20 mL로 만든 다음, 현미경적 특성화하여 크기를 측정하였다. 현미경에 의한 현탁물 크기는 입자를 관찰하기 어려울 정도로 작았다. 현탁물을 0.8 µm를 통해 여과할 수 있었고, 여과된 조성물의 크기는 95 nm였다.

[0289] 실시예 13.1: 2'-O-헥사노일도세탁셀 및 알부민을 포함하는 제약 제제의 제조

[0290] 실시예 12에서와 같이 기재된 방법에 의해 4개의 별도 배취로 제조된 0.8 µm의 조성물 ~100 mL를 0.45 µm의 1000 mL 크기 스테리-컵(Steri-cup)을 통해 여과하였다. 전체 조성물을 상기 필터 중 하나를 통해 여과하였다. 여과된 조성물을 20 mL 혈청 바이알에 5 mL의 충전 부피로 옮기고, 본질적으로 25°C에서 840분 동안의 1차 건조 및 30°C에서 480분 동안의 2차 건조인 프로토콜에 따라 동결건조시켰다. 이로써 백색 내지 회백색의 양호한 케이크가 생성되었다. 동결건조된 케이크는 2분 미만 내에 0.9% (w/v) 식염수 용액에 의해 푸르스름한 반투명 용액으로 재구성될 수 있었다. 입도는 107 nm였다. 상기 재구성된 조성물은 4°C에서 24시간 동안 그의 완전성을 유지하였다. 4°C에서 24시간 저장 후, 입도는 108 nm였고, 크기 분포에서 인지할 만한 변화는 없었다.

[0291] 실시예 13.2: 2'-O-헥사노일도세탁셀 및 알부민을 포함하는 제약 제제의 제조

[0292] 본 연구에서의 첨가제는 주사가 가능한 부형제, 즉 긴장성 조절제인 NaCl 및 d-만니톨로부터 선택되었다. 실시예 12에서와 같이 기재된 방법에 의해 제조된 0.8 µm의 조성물 ~20 mL를 0.45 µm 시린지 필터를 통해 여과하였다. 0.45 µm의 여과된 조성물을 각각 20 mL인 별도의 2개 부분으로 나누었다. 하나의 부분에 d-만니톨을 5% (w/v)의 농도까지 첨가하고, 다른 부분에 NaCl을 150 mM의 농도를 갖도록 첨가하였다. d-만니톨 및 염화나트륨 함유 조성물을 20 mL 혈청 바이알에 5 mL의 충전 부피로 옮기고, 본질적으로 25°C에서 840분 동안의 1차 건조 및

30℃에서 480분 동안의 2차 건조인 프로토콜에 따라 동결건조시켰다. 이로써 백색 내지 회백색의 양호한 케이크가 생성되었다. 동결건조된 케이크는 2분 미만 내에 WFI에 의해 푸르스름한 반투명 용액으로 재구성될 수 있었다. 재구성된 조성물은 4℃에서 24시간 동안 그의 완전성을 유지하였다. 동결건조 전후 및 저장 시에, 크기 및 크기 분포에서 인지할 만한 변화는 없었다.

[0293] 실시예 13.3: 2'-O-헥사노일도세탁셀 및 알부민을 포함하는 제약 제제의 제조

[0294] 본 실시예는 조성물 입도가 100 nm 미만이고, 여과성 및 회복률이 높은 2'-O-헥사노일도세탁셀 및 알부민을 포함하는 제약 제제의 제조를 입증한다. 8개 배치의 조성물을 하기 파라미터로 제조하고, 그들의 특성을 표 형태로 합하였다 (표 3). 입도 분포는, 예를 들어 도 8에 나타내었다.

[0295] HSA 농도 = 5% (w/v); 클로로포름:t-부틸 알코올 = 10.2:1; % 유기 용매 = 3.6; 배취 크기 = 22.5 mL; HSA:약물 = 9-10

[0296] <표 3>

[0297] 2'-O-헥사노일도세탁셀/알부민 조성물의 배취 제조

배취 명칭	약물의 양, mg	여과 (0.45 μ m) Z _{av} (nm)
1	127.6	70.8
2	122.9	67.4
3	121.3	67.6
4	121.4	68.0
5	123.7	66.9
6	121.5	73.7
7	122.6	74.4
8	121.7	71.8

[0298]

[0299] 표 3에서의 모든 0.45 μ m 여과 조성물을 함께 혼합하였다. 혼합된 조성물의 총 부피는 ~150 mL였고, 1개의 250 mL 크기 스테리-컵 (0.22 μ m 크기의 구멍)을 통해 여과할 수 있었다. 이들 모든 조성물을 4 mL 충전 부피로 34 개의 20 mL 혈청 바이알에 넣었다. 조성물을 동결건조시키고, 입도에서의 인지할 만한 변화 없이 재구성시켰다.

[0300] 실시예 14: 나노입자 안정성

[0301] 동결건조된 2'-O-헥사노일도세탁셀/알부민 조성물의 안정성을 2-8℃, 실온 및 40℃에서의 저장 시에 평가하여, 저장 온도/유효 기간을 확립하고, 취급 및 운송 프로토콜을 확립하기 위한 가속 시험 하에 가능한 분해 생성물을 규명하였다. 2-8℃ 및 실온에서의 재구성 안정성 또한 수행하여 사용 유효 기간을 확립하였다. 시각적 관찰, 재구성 시간, pH, RP-HPLC (효능 및 % 분해율을 위한), 물변 나노사이저에 의한 입도를 측정하여 알부민 함유 제제의 완전성 및 안정성을 확인하였다. 제제는 케이크 외관, 재구성성, 크기 및 크기 분포의 측면에서 3 개월 동안 안정한 것으로 밝혀졌다. 본 연구의 결과를 표 4에 나타내었다.

[0302] <표 4>

[0303] 2'-O-헥사노일도세탁셀/알부민 조성물 저장 특성

시점	온도	케이크 설명	재구성 용액	재구성 부피 (mL)	재구성 시간 (분)	pH	Z _{av} (nm)	시각적	현미경
0	실온	회백색, 양호한 케이크	0.9 % (w/v) NaCl	2.0	3.1	6.60	68.7	가시적 입자 없음	관찰하기에는 너무 작은 입자
1 개월	-20 °C	상기와 같음	상기와 같음	2.0	2.8	6.62	67.2	가시적 입자 없음	관찰하기에는 너무 작은 입자
	2-8 °C	상기와 같음	상기와 같음	2.0	2.6	6.63	68.8	가시적 입자 없음	관찰하기에는 너무 작은 입자
	25 °C	상기와 같음	상기와 같음	2.0	3.2	6.64	68.6	가시적 입자 없음	관찰하기에는 너무 작은 입자
	40 °C	상기와 같음	상기와 같음	2.0	3.8	6.61	82.6	가시적 입자 없음	관찰하기에는 너무 작은 입자

[0304]

[0305] 실시예 15: 고압 균질화에 의한 2'-벤조일파클리탁셀의 나노입자 제조

[0306] 57.6 mg의 2'-벤조일파클리탁셀을 0.6 mL의 클로로포름-에틸 알코올 혼합물 (9:1, v/v)에 용해시켰다. 용액을 12.0 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (3%, w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 예비-균질화시켜 (비르티스 균질화기, 모델: 템페스트 I.Q.) 조 에멀전을 형성시킨 다음, 고압 균질화기 (아베스틴)로 옮겼다. 에멀전을 3-10회 재순환시키면서 18,000-20,000 psi에서 유향을 수행하였다. 균질화된 에멀전을 회전식 증발기의 500 mL 플라스크에 옮기고, 클로로포름 및 에틸 알코올을 40°C, 감압 (40 mm의 Hg)에서 20분 동안 급속하게 제거하였다. 생성된 현탁물은 푸르스름한 반투명 용액이었다. 생성된 2'-벤조일파클리탁셀 나노입자의 직경은 86.7±3.1 nm (Z-평균, 물번 제타사이저)인 것으로 밝혀졌다. 분산액을 0.22 µm 시린지 필터 (코스타, µ스타, 8110)를 통해 직접 여과할 수 있었고, 나노입자의 크기는 61.1±0.2 nm였다. 분산액을 임의의 동결방지제 첨가 없이 추가로 동결건조시켰다. 생성된 케이크는 멸균된 물 또는 식염수를 첨가함으로써 본래의 분산액으로 용이하게 재구성될 수 있다. 재구성 후의 입도는 동결건조 전과 동일하였다.

[0307] 실시예 16: 2'-O-헥사노일도세탁셀 및 알부민을 포함하는 제약 제제의 최대 내약 용량 (MTD)

[0308] 마우스에 식염수 (대조군) 또는 nab-2 (실시예 12에서 제조된 2'-헥사노일도세탁셀의 나노입자)을 1, 5 및 9일째에 15, 30, 60, 90, 120 및 150 mg/kg (q4dx3)으로 정맥내 투여하였다. 사망률 대 용량을 C자형 등식을 사용하여 맞추고, 도 7에 나타내었다. Nab-2 제형은 q4dx3 스케줄 상 LD₁₀ = 61 mg/kg 및 LD₅₀ = 113 mg/kg에서 내약성이 양호하였다

[0309] 실시예 17: 유방암 이종이식편에 대한 nab-2 (실시예 12에서 제조된 2'-헥사노일도세탁셀의 나노입자)의 항암 활성

[0310] 암컷 누드 마우스의 우측 옆구리 근처에 1000만 개의 MDA-MB-231 세포를 피하 이식하였다. 11일 후, 10마리 그룹 내 종양을 지닌 마우스 (평균 종양 크기 = 126 mm³)를 q4dx3 스케줄 상에서 정맥내 투여되는 식염수 또는 다양한 용량 (60, 90 및 120 mg/kg)의 Nab-2 (실시예 12에서 제조된 것) 또는 15 mg/kg의 탁소테레[®]로 처리하였다. 종양 측정 및 동물 체중을 주 2회 기록하였다.

[0311] MDA-MB-231 유방암 모델에서, 치료된 대조군 동물의 종양은 10마리 마우스 중 9마리에서, 한 종양이 2배가 되는 시간의 중간 시간 (12.2일)으로 평가 크기까지 원활히 성장하였다 (도 2A; 값은 평균±SEM). 1.3%의 최대 평균 체중 손실이 관찰되었다 (도 2B 값은 평균±SEM). Nab-2를 사용한 치료는 120, 90 및 60 mg/kg/주사의 투여량에서 T-C 값이 각각 83.1일, 80.7일 및 >84.8일이고, 비히클 대조군 (P < 0.0001 대 식염수 대조군, ANOVA 통계)과 비교했을 때 96% 초과와 종양 성장 억제를 보여 MDA-MB-231 인간 유방 종양의 성장을 효과적으로 지연시켰다. Nab-2는 뚜렷한 종양 성장 억제에도 불구하고, 시험된 최대 투여량, 120 mg/kg/주사를 견디지 못하고, 50% 사망률을 야기하였다. 투여량 90 및 60 mg/kg/주사의 Nab-2를 사용한 치료는 최대 평균 체중 손실이 각각 5% 및 3%로 잘 견뎌냈다. MDA-MB-231 모델에서, 투여량 15 mg/kg/주사의 탁소테레[®]는 최대 평균 체중 손실 3.3%로 견뎌냈다. 탁소테레[®]는 MDA-MB-231 유방 종양의 성장을 T-C 값 49.5일로 지연시켰고, 종양 성장을 88

%까지 감소시켰다 ($P < 0.0001$ 대 식염수 대조군). 종양 성장 억제에 있어서 탁소테레[®] 치료 동물과 Nab-2 치료 동물 간에 유의미한 차이는 없었지만, 동일독성 투여량 수준에서 30-40% 종양 퇴행의 우월한 항종양 효능을 달성한 것은 Nab-2였다 (표 5 참조).

<표 5>

누드 마우스에서 s.c. 인간 유방암 이종이식편 모델에 있어서 탁소테레[®]와 비교한 Nab-2의 항종양 활성

모델	n	제제	투여량 (0일, 4일, 8일 mg/kg)	TGI (%) ^a	BWL 최대 (%) 또는 사망) ^b	종양 퇴행	
						부분 ^c	완전 ^d
MDA-MB-231 (유방)	10	식염수	0	—	—	0/10	0/10
연구 번호 ABS-15	10	Nab-2 ^e	120	96	5/10	3/10	0/10
	10	Nab-2	90	96	-5.00	2/10	1/10
	10	Nab-2	60	97	-3.30	4/10	2/10
	10	탁소테레 [®]	15	88	-3.30	4/10	0/10

^aTGI, 종양 성장 억제; ^bBWL 최대, 퍼센트 최대 체중 손실; ^c종양이 치료 후 그 크기의 50% 미만인 되거나 또는 측정불능이 되지만, 후에 재발한다. ^d종양이 측정불능이 된다; ^eNab, 나노입자 알부민-결합.

실시예 18: 폐암 이종이식편에 대한 nab-2 (실시예 12에서 제조한 2'-헥사노일도세탁셀의 나노입자)의 항암 활성.

폐암에 대한 Nab-2의 효능을 입증하기 위해, 수컷 누드 마우스의 우측 옆구리 근처에 백만개의 H358 세포를 피하 이식하였다. 11일 후, 7개 또는 9개 군으로 종양-보유 마우스 (평균 종양 크기 = 422 mm³)를 식염수 또는 60 mg/kg의 Nab-2 또는 10 mg/kg의 탁소테레[®] (q4dx3 스케줄로 정맥내 투여)로 치료하였다. 종양 측정 및 동물의 체중을 매주 2회 기록하였다.

H358 인간 비-소세포 폐암 모델에서, 60 mg/kg의 Nab-2는 최대 평균 체중 손실 9.1%로 잘 견뎌냈고, 종양 성장을 53%까지 감소시켰다 ($P < 0.001$ 대 식염수 대조군; 도 3 (값은 평균±SEM) 및 표 6). 90 mg/kg의 Nab-2는 100% 사망률을 야기하였으나, 10 mg/kg의 탁소테레[®]는 종양 성장을 93%까지 감소시켜 ($P < 0.001$ 대 식염수 대조군), 57% 사망률을 야기하였다. 탁소테레[®]와 달리, 60 mg/kg 투여량 수준의 Nab-2는 9마리 동물 중 6마리에서 최소 독성으로 부분적 종양 퇴행을 보였다.

<표 6>

누드 마우스에서 s.c. 인간 폐암 이종이식편 모델에 있어서 탁소테레[®]와 비교한 Nab-2의 항종양 활성

모델	n	제제	투여량 (0일, 4일, 8일 mg/kg)	TGI (%) ^a	BWL 최대 (%) 또는 사망) ^b	종양 퇴행	
						부분 ^c	완전 ^d
H358 (NSCLC) ^f	7	식염수	0	—	—	0/7	0/7
연구 번호 CA-AB-24	7	Nab-2	90	N/A	7/7	--	--
	9	Nab-2	60	53	-9.10	6/9	0/9
	7	탁소테레 [®]	10	93	4/7	1/7	1/7

^aTGI, 종양 성장 억제; ^bBWL 최대, 퍼센트 최대 체중 손실; ^c종양이 치료 후 그 크기의 50% 미만인 되거나 또는 측정불능이 되지만, 후에 재발한다. ^d종양이 측정불능이 된다; ^eNab, 나노입자 알부민-결합. ^fNSCLC, 비-소세포 폐암.

실시예 19: 결장직장암 이종이식편에 대한 nab-2 (실시예 12에서 제조한 2'-헥사노일도세탁셀의 나노입자)의 항암 활성.

결장직장암에 대한 Nab-2의 효능을 입증하기 위해 별도의 두 연구가 행해졌다.

[0323] 연구 번호 CA-AB-6에서, 수컷 누드 마우스의 우측 옆구리와 좌측 옆구리 모두에 백만개의 HT29를 피하 이식하였다. 15일 후, 3개 군으로 종양-보유 마우스 (평균 종양 크기 = 143 mm³)를 식염수 또는 90 mg/kg의 Nab-2 또는 22 mg/kg의 Nab-도세탁셀 (q4dx3 스케줄로 정맥내 투여)로 치료하였다. 종양 측정 및 동물의 체중을 매주 3회 기록하였다.

[0324] 연구 번호 ABS-18에서, 수컷 누드 마우스의 우측 옆구리 근처에 백만개의 HT29 세포를 피하 이식하였다. 11일 후, 10개 군으로 종양-보유 마우스 (평균 종양 크기 = 186 mm³)를 식염수 또는 60 및 90 mg/kg의 Nab-2 또는 15 mg/kg의 탁소테레[®] (q4dx3 스케줄로 정맥내 투여)로 치료하였다. 종양 측정 및 동물의 체중을 매주 2회 기록하였다.

[0325] HT29 결장 종양 이종이식편 (연구 번호 ABS-18 및 CA-AB-6)에서, Nab-2는 60 및 90 mg/kg의 투여량 수준에서 뚜렷한 종양 성장 억제 (95-99%) 및 종양 성장 지연을 유도하였다 ($P < 0.0001$ 대 식염수 대조군; 도 4-6 (값은 평균 $\pm$ SEM) 및 표 7). 90 또는 60 mg/kg의 Nab-2로 치료되고 최대 평균 체중 손실이 11.6%인 10 마리의 종양-보유 마우스 중 9마리에서 부분 종양 퇴행이 발생하였다 (ABS-18). 90 mg/kg의 투여량 수준에서, 한 마리의 동물이 사망하였고, 한 마리를 안락사시켰다. 동일한 실험 조건하에, 15 mg/kg의 탁소테레[®]는 94% TGI 및 19%의 체중 감소를 일으켰다.

[0326] <표 7>

누드 마우스에서 s.c. 인간 결장암 이종이식편 모델에 있어서 Nab-도세탁셀 및 탁소테레[®]와 비교한 Nab-2의 항종양 활성

모델	n	제제	투여량 (0일, 4일, 8일 mg/kg)	TGI (%) ^a	BWL 최대 (%) 또는 사망 ^b	종양 퇴행	
						부분 ^c	완전 ^d
HT29 (결장) 연구 번호 CA-AB-6	12	식염수	0	—	—	0/12	0/12
	3	Nab-2	90	95.1	-19.00	1/3	0/3
	3	Nab-2	30	-53.5	-7.20	0/3	0/3
	3	Nab-2	15	-5.1	-9.60	0/3	0/3
	3	Nab-도세탁셀	22	91.2	-27.10	0/3	0/3
	3	탁소테레 [®]	15	86.1	-27.30	0/3	0/3
HT29 (결장) 연구 번호 ABS-18	10	식염수	0	—	—	0/10	0/10
	10	Nab-2	90	99	3/10	9/10	1/10
	10	Nab-2	60	98	-11.60	9/10	0/10
	10	탁소테레 [®]	15	94.3	-19.10	3/10	0/10

[0327]

[0328] ^aTGI, 종양 성장 억제; ^bBWL 최대, 퍼센트 최대 체중 손실; ^c종양이 치료 후 그 크기의 50% 미만이 되거나 또는 측정불능이 되지만, 후에 재발한다. ^d종양이 측정불능이 된다; ^eNab, 나노입자 알부민-결합.

[0329] HT29 결장 종양 모델에 있어서 Nab-2, Nab-도세탁셀 및 탁소테레[®]의 비교 효능 연구 (연구 번호 CA-AB-6)는 86% 내지 91% TGI ($P < 0.01$ 대 식염수 대조군)에도 불구하고 평균 체중 손실이 27%인 Nab-도세탁셀 및 탁소테레[®]의 투여량-제한적 독성을 드러냈다. 대조적으로, 90 mg/kg 투여량 수준의 Nab-2는 최대 체중 손실 19% ($P < 0.0001$ 대 식염수 대조군)로 완전 종양 퇴행을 일으켰다. 따라서, Nab-2와 달리, 그들의 MTD에서 탁소테레[®] 및 Nab-도세탁셀은 모두 HT-29 결장 종양 모델에 있어서 부분 종양 퇴행도 완전 종양 퇴행도 일으키지 못했으나, 뚜렷한 체중 손실을 일으켰다.

[0330] 실시예 20: 원숭이에 있어서 Nab-2의 약동학 및 안전성

[0331] 재료 및 방법

[0332] 초기 투여량으로 투여한 날을 연구 1일째로 설계하고, 그 후의 날을 연속하여 날짜를 매겼다. 초기 투여량 투여 이전의 연구일은 -1일로 언급된 최종 순응일을 이용해 연속하여 날짜를 매겼다.

[0333] 알부민에 사전노출된 적이 없는 것으로 확인된 순전하지 않은(non-naive) 수컷 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이 3마리를 하기 표 8에 표시된 대로 투여군에 배정하였다. 연구 개시 당시 동물의 체중은 5.4 내지 6.7

kg이었고, 연령은 4 내지 7세였다.

<표 8>

약동학 연구 설계

군	물질	경로	투여량 수준	투여일	수컷 동물의 마리수
3	Nab-2	IV	5 mg/kg	1, 8, 15	1
4	Nab-2	IV	10 mg/kg		1
5	Nab-2	IV	20 mg/kg	1	1
			10 mg/kg	8, 15	

모든 동물은 매주 1회, 1일째, 8일째 및 15일째에 투여되었다. 군 3 및 4의 동물에게는 30분 정맥내 주입으로 각각 5 및 10 mg/kg의 Nab-2 (로트: ABI139-2-83)를 투여하였고, 군 5의 동물에게는 30분 정맥내 주입으로 20, 10 및 10 mg/kg의 Nab-2를 (각각 1일째, 8일째 및 15일째에) 투여하였다. 임상적 관찰을 일일 2회 행하였고, 체중은 연구 기간 전체에 걸쳐 매주 기록하였다. 약동학 분석을 위해 연속 혈액 샘플을 1일째 및 15일째에, 군 1의 동물에 대해서는 8 시점으로, 군 3, 4 및 5의 동물에게는 9 시점으로 수집하였다.

결과 및 결론

체중 관찰 또는 임상적 관찰 결과 군 3 및 4의 동물에게서는 치료와 관련된 효과는 발견되지 않았다. 일반적으로, nab-2 시험 대상은 경구 및 정맥내 반복 용량 투여 후 잘 견뎠다. Nab-2 시험 대상은 5 및 10 mg/kg 정맥내 투여 후 잘 견뎠다.

반대로, 20 mg/kg의 Nab-2 단일 IV 투여 (군 5)는 유해한 임상 징후 및 체중 감소가 나타났다. 이러한 이유로, 이 동물에 대한 투여량 수준을 8일째 및 15일째에 10 mg/kg으로 줄였다.

군 5의 동물에게서는 구토, 혈액, 점액, 연질 및 액체 분변, 및 식욕 부진을 포함한 유해한 임상적 징후가 관찰되었다. 7일째에 군 5의 동물이 쓰러져 있는 것이 관찰되었고, 17일째에는 잔뜩 움츠린 자세를 보였다. 식욕 부진 및 전체적 상태 저하는 그의 체중이 7일째에 대략 7% (투여전 체중 측정값과 비교하여) 감소하고, 15일째에 투여전 체중에서 대략 15% 감소한 것과 연관성이 있었다.

피분석물 및 PK 분석을 아래 표 9 및 10에 각각 나타낸다. Nab-2는 3.0 내지 3.7시간의 말단 반감기 및 가장 이른 수집 시간인 0.083시간의 Tmax로 혈액 내에서 분해를 나타냈다. Nab-2 및 그의 대사산물 (도세탁셀)은 Cmax 및 AUC에 대해 투여량 비례 증가를 나타냈다. 화합물 2는 7 내지 11 L/kg의 Vz를 갖는 큰 부피 분포를 나타냈다. 대사산물 전환률 (도세탁셀 AUC inf/화합물 2 AUC inf의 비율)은 4.8 내지 5.9%였다.

이들 데이터는 Nab-2가 투여량 비례 PK로 10 mg/kg 또는 120 mg/m²로 안전하게 투여될 수 있음을 명백히 보여준다. 화합물 2는 전환률 4.8 내지 5.9%로 도세탁셀이 생성됨을 보여주었다.

[0343] <표 9>

Nab-2 IV 투여로부터의 피분석물 데이터

시간(시간)	농도 (ng/mL)	투여량 (mg/kg)-피분석물
0	0	5-화합물 2
0.083	1074.29	5-화합물 2
0.25	939.925	5-화합물 2
0.5	774.415	5-화합물 2
1	534.319	5-화합물 2
2	421.84	5-화합물 2
8	136.199	5-화합물 2
0	0	5-도세탁셀
0.083	36.706	5-도세탁셀
0.25	40.729	5-도세탁셀
0.5	35.458	5-도세탁셀
1	32.11	5-도세탁셀
2	34.063	5-도세탁셀
8	1.154	5-도세탁셀
0	0	10-화합물 2
0.083	1547.177	10-화합물 2
0.25	1300.995	10-화합물 2
0.5	935.651	10-화합물 2
1	733.656	10-화합물 2
2	657.257	10-화합물 2
8	202.185	10-화합물 2
0	0	10-도세탁셀
0.083	99.44	10-도세탁셀
0.25	70.117	10-도세탁셀
0.5	63.362	10-도세탁셀
1	47.475	10-도세탁셀
2	44.227	10-도세탁셀
8	0	10-도세탁셀
0	0	20-화합물 2
0.083	2387.681	20-화합물 2
0.25	2617.855	20-화합물 2
0.5	1819.776	20-화합물 2
1	1365.583	20-화합물 2
2	958.369	20-화합물 2
8	264.147	20-화합물 2
0	0	20-도세탁셀
0.083	381.848	20-도세탁셀
0.25	231.964	20-도세탁셀
0.5	157.466	20-도세탁셀
1	90.505	20-도세탁셀
2	69.21	20-도세탁셀
8	0	20-도세탁셀

[0344]

[0345] <표 10>

Nab-2 IV 투여로부터의 약동학 분석

투여량 (mg/kg)/ 피분석물	HL _{람다_z} (시간)	Tmax (시간)	Cmax (ng/mL)	Cmax/D (kg*ng/ mL/mg)	AUCINF (hr*ng/mL)
10-화합물 2	3.7	0.0830	1547	155	5346
10-도세탁셀	3.2	0.0830	99	10	314
20-화합물 2	3.0	0.2500	2618	131	7857
20-도세탁셀	1.4	0.0830	382	19	394
5-화합물 2	3.6	0.0830	1074	215	3613
5-도세탁셀	1.4	0.2500	41	8	175
투여량 (mg/kg) 피분석물	AUCINF/D (hr*kg*ng/mL /mg)	Vz (mL/kg)	Cl (mL/hr/ kg)	Vss (mL/kg)	비율: 도세탁셀/화합물2
10-화합물 2	535	9927	1871	8120	5.9%
10-도세탁셀	31				
20-화합물 2	393	11176	2545	8740	5.0%
20-도세탁셀	20				
5-화합물 2	723	7176	1384	5837	4.8%
5-도세탁셀	35				

[0346]

[0347] 실시예 21: Nab-2 및 Nab-도세탁셀의 용해 프로파일

[0348]

용해 실험은 Nab-2 및 Nab-도세탁셀에 대해 행해졌다 (Nab-2 및 Nab-도세탁셀에 대해 각각 표 11/도 9 및 표 12/도 10 참조). Nab-2 입자는 시험된 최저 농도 (5 μ g/mL)에서 온전히 남아 있었다. 반면, nab-도세탁셀은 알부민-약물 착체에 대해 빠르게 분해되어 100 μ g/mL에서 측정가능한 나노입자가 없었다 (안정성 면에서 20배 차이). 상응하게, EC50 (용해 프로파일의 중간점)은 nab-2의 경우 103 μ g/mL이었고, nab-도세탁셀의 경우 230

$\mu\text{g/mL}$ 이었다 (도 11) (2X 차이). EC90 (90% 용해)은 nab-2의 경우 16 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, nab-도세탁셀의 경우 121 $\mu\text{g/mL}$ 이었다 (7.6X 차이). Nab-2 및 Nab-도세탁셀에 대한 표준화된 용해 곡선을 도 11에 나타낸다.

<표 11>

Nab-2의 용해 데이터

약물 농도 ($\mu\text{g/mL}$)	입자 크기 (nm)	표준편차 ($\pm$ nm)	0.2 μm 이하 5 % (w/v) HSA 용액
0	23.9	3.5	
0	23.9	3.2	0.1 μm 이하 5 % (w/v) HSA 용액
5	24.4	4.3	
10	27.6	5.1	
25	28	3.7	
50	35.9	4.5	
75	41.5	3.5	
100	45.6	3.6	
150	52.1	4.7	
200	56.3	3.4	
300	61.3	3.5	
400	64.3	2.8	

<표 12>

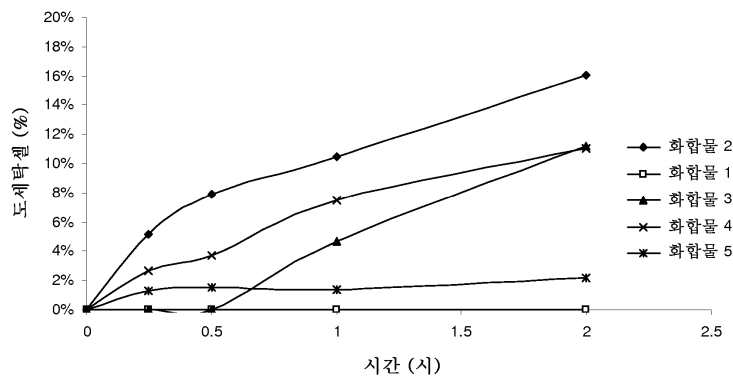
Nab-도세탁셀의 용해 데이터

약물 농도 ($\mu\text{g/mL}$)	입자 크기 (nm)	표준편차 ($\pm$ nm)
0	8.1	1.5
10	7.6	1.7
25	8.2	1.6
50	8.1	1.5
75	8.7	2.3
100	10.1	3.9
150	35.7	13.2
200	77.8	12.7
300	135.4	12
500	183.3	7.2

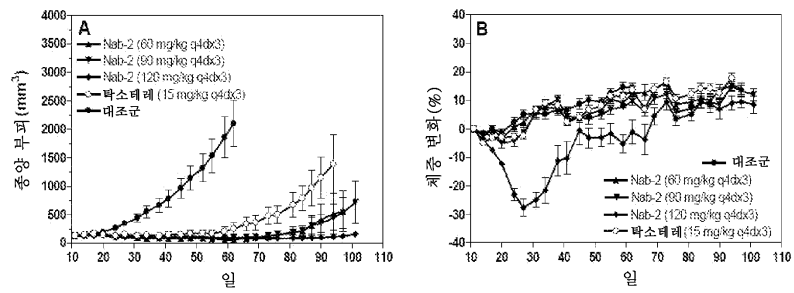
도면

도면1

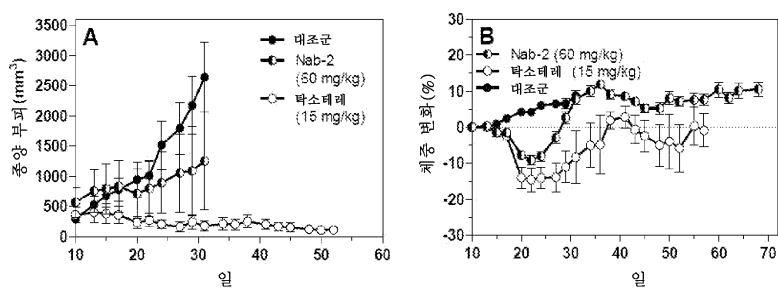
인간 간 마이크로솜 내 탁산으로부터의 도세탁셀 생성



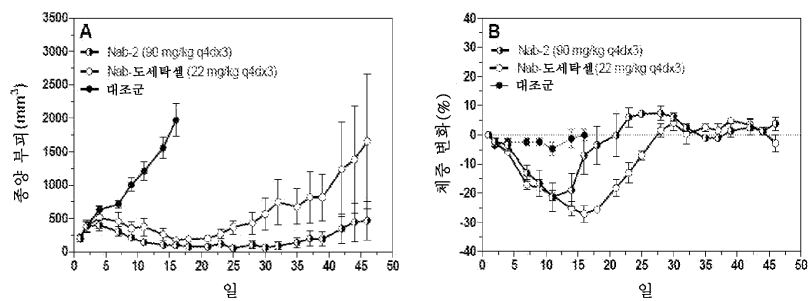
도면2



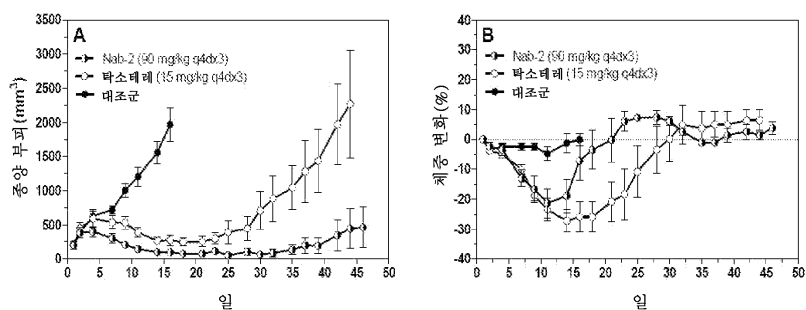
도면3



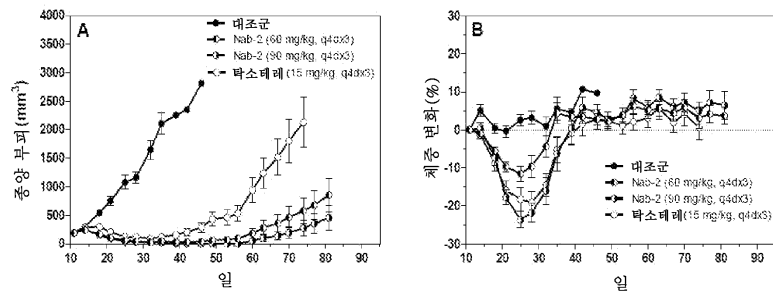
도면4



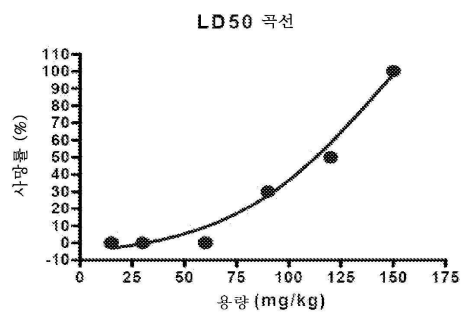
도면5



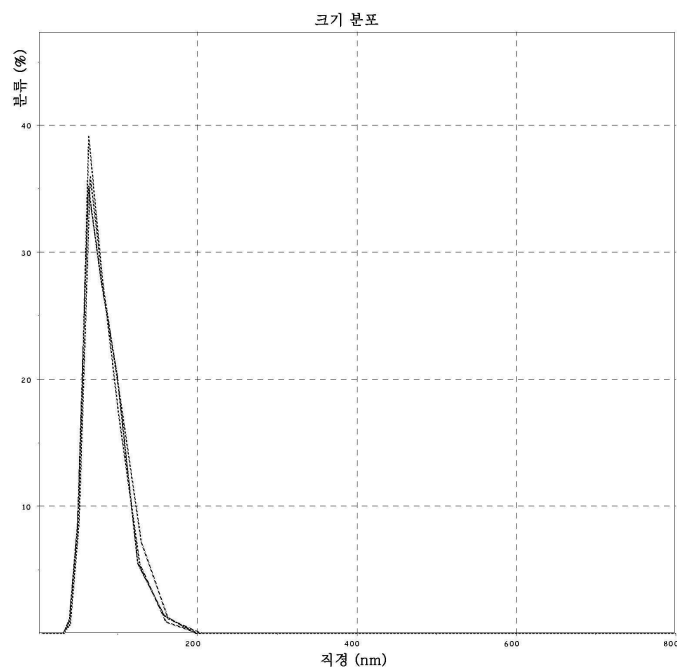
도면6



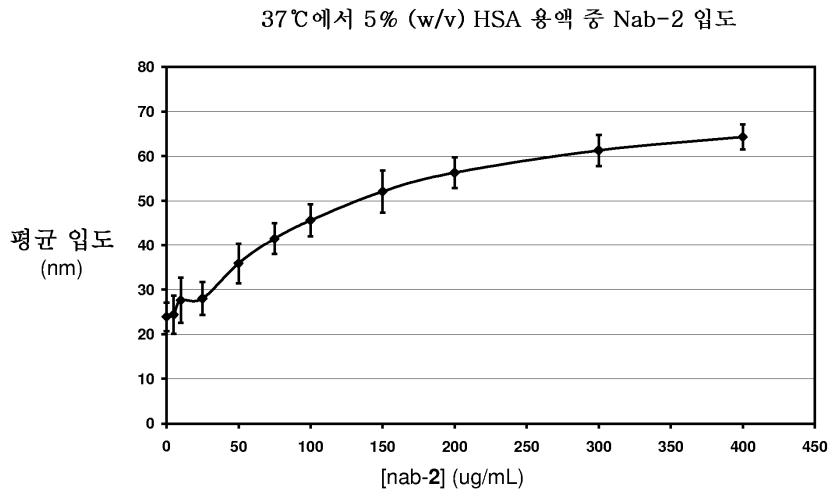
도면7



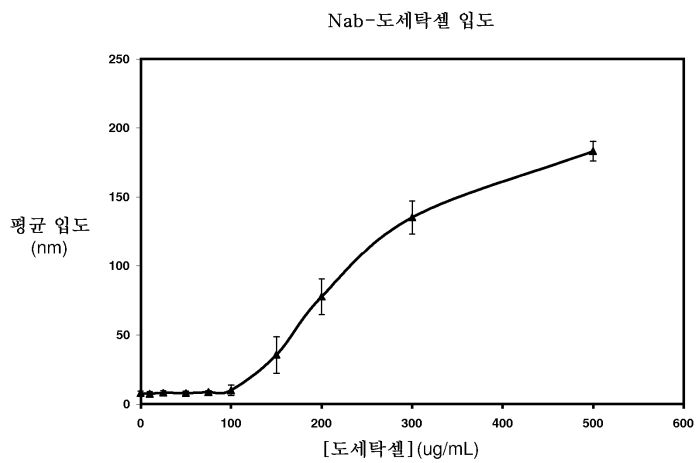
도면8



도면9



도면10



도면11

