



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월14일

(11) 등록번호 10-2203555

(24) 등록일자 2021년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 9/19** (2006.01) **A61K 31/337** (2006.01)  
**A61K 9/51** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
**A61K 9/19** (2013.01)  
**A61K 31/337** (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2020-7007231(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2012년12월13일  
심사청구일자 2020년04월10일  
(85) 번역문제출일자 2020년03월11일  
(65) 공개번호 10-2020-0029636  
(43) 공개일자 2020년03월18일  
(62) 원출원 특허 10-2014-7019063  
원출원일자(국제) 2012년12월13일  
심사청구일자 2017년12월12일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/069585  
(87) 국제공개번호 WO 2013/090634  
국제공개일자 2013년06월20일  
(30) 우선권주장  
61/570,735 2011년12월14일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02011072218 A2\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨**  
미국 뉴저지주 07901 서밋 모리스 애비뉴 86  
(72) 발명자  
**포스, 윌러드**  
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 콜린스 란스  
플레이스 14050  
**신드, 라제쉬**  
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 록 하버 레  
인 66  
(74) 대리인  
**양영준, 이귀동**

전체 청구항 수 : 총 41 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **입자의 동결건조 또는 동결을 위한 중합체 부형제의 용도**

### (57) 요약

본원에서는 PEG-함유 입자의 응집을 방지하기 위한 동결보호제로서, 임의로 당과 조합되는 중합체 부형제, 특히 폴리비닐 알콜의 용도가 제공된다. 또한, 그와 같은 중합체 부형제를 포함하는 PEG-함유 입자가 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 9/5123* (2013.01)

*A61K 9/5138* (2013.01)

*A61K 9/5146* (2013.01)

*A61K 9/5153* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

0.1 mg/mL 미만의 용해도를 갖는 난수용성 약물을 포함하는 고체 코어를 포함하며 PEG로 코팅된 입자를 포함하는 수성 조성물에 PVA 및 수크로스를 첨가하고, 상기 첨가된 PVA 및 수크로스를 포함하는 수성 조성물을 동결 건조 또는 동결하여 동결건조된 또는 동결된 조성물을 형성하는 것을 포함하며, 이때 상기 PVA의 분자량은 13 kDa 내지 31 kDa인 것인, 난수용성 약물을 포함하는 고체 코어를 포함하며 PEG로 코팅된 입자를 포함하는 동결 건조 또는 동결 조성물을 제조하는 방법.

#### 청구항 2

동결 건조 또는 동결 전에, 0.1 mg/mL 미만의 용해도를 갖는 난수용성 약물을 포함하는 고체 코어를 포함하며 PEG로 코팅된 입자를 포함하는 수성 조성물에 PVA 및 수크로스를 첨가하는 것을 포함하며, 이때 상기 PVA의 분자량은 13 kDa 내지 31 kDa인 것인, 난수용성 약물을 포함하는 고체 코어를 포함하며 PEG로 코팅된 입자를 포함하는 수성 조성물의 동결 건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시의 입자 크기 증가를 방지하는 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 첨가된 PVA를 포함하는 수성 조성물 중 PVA의 농도가 0.05% (w/v) 내지 1% (w/v)인 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 첨가된 PVA를 포함하는 수성 조성물 중 PVA의 농도가 0.1 내지 0.3%인 방법.

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, PVA가 13K 또는 31K인 방법.

#### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, PVA가 50% 이상 가수분해된 것인 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, PVA가 75% 이상 가수분해된 것인 방법.

#### 청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 첨가된 PVA를 포함하는 수성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비가 0.2:1 미만인 방법.

#### 청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 수성 조성물 중 입자의 농도가 1% 내지 25% (w/v)인 방법.

#### 청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 입자가 PEG로 코팅된 중합체 코어 매트릭스를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 입자가 PLA 또는 PLGA를 포함하는 것인 방법.

### 청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 수성 조성물 중 입자의 평균 입자 크기가 200 nm 이하인 방법.

### 청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 입자의 평균 크기가 동결건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시 10%를 초과하여 변화되지 않는 것인 방법.

### 청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 첨가된 수크로스를 포함하는 수성 조성물 중 수크로스의 농도가 5% (w/v) 내지 20% (w/v)인 방법.

### 청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 수크로스 및 PVA가 수성 조성물에 동시에 또는 순차적으로 첨가되는 것인 방법.

### 청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, PVA가 첨가되는 수성 조성물에 PVA가 없는 것인 방법.

### 청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, PEG가 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있거나 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있는 것인 방법.

### 청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, PEG가 입자의 구조적 성분 중 하나인 방법.

### 청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, 약물이 파클리탁셀인 방법.

### 청구항 21

0.1 mg/mL 미만의 용해도를 갖는 난수용성 약물을 포함하는 고체 코어를 포함하며 PEG로 코팅된 입자를 포함하고, PVA 및 수크로스를 추가로 포함하며, 이때 상기 PVA의 분자량은 13 kDa 내지 31 kDa인 것인, 제약 조성물 중의 총 PVA의 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물.

### 청구항 22

제21항에 있어서, 동결건조 또는 동결된 제약 조성물.

### 청구항 23

제21항에 있어서, 동결건조 또는 동결된 조성물로부터 재현탁된 수성 현탁액인 제약 조성물.

### 청구항 24

제21항에 있어서, 수성 현탁액인 제약 조성물.

### 청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물 중 PVA의 농도가 0.05% 내지 1%인 제약 조성물.

### 청구항 26

제25항에 있어서, 제약 조성물 중 PVA의 농도가 0.1% 내지 0.3%인 제약 조성물.

### 청구항 27

삭제

**청구항 28**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, PVA가 13K 또는 31K인 제약 조성물.

**청구항 29**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, PVA가 50% 이상 가수분해된 것인 제약 조성물.

**청구항 30**

제29항에 있어서, PVA가 75% 이상 가수분해된 것인 제약 조성물.

**청구항 31**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 입자가 PEG로 코팅된 중합체 매트릭스 코어를 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 입자가 PLA 또는 PLGA를 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 33**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물 중 입자의 평균 입자 크기가 200 nm 이하인 제약 조성물.

**청구항 34**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물 중 수크로스의 농도가 5% (w/v) 내지 20% (w/v)인 제약 조성물.

**청구항 35**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, PEG가 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있거나 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있는 것인 제약 조성물.

**청구항 36**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, PEG가 입자의 구조적 성분 중 하나인 제약 조성물.

**청구항 37**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비가 0.2:1 미만인 제약 조성물.

**청구항 38**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물 중 입자의 농도가 1% 내지 25% (w/v)인 제약 조성물.

**청구항 39**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 밀봉된 바이알에 함유된 제약 조성물.

**청구항 40**

제1항 또는 제2항의 방법에 의해 제조되는 제약 조성물.

**청구항 41**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 약물이 파클리탁셀인 제약 조성물.

## 청구항 42

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 난수용성 약물이 항암제이고, 상기 제약 조성물이 암의 치료를 위한 것인, 제약 조성물.

## 청구항 43

제40항에 있어서, 상기 난수용성 약물이 항암제이고, 상기 제약 조성물이 암의 치료를 위한 것인, 제약 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

#### [0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2011년 12월 14일자로 출원된 특허 가출원 번호 61/570,735에 대하여 우선권 이익을 주장하는 바, 상기 가출원의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

#### [0003] 기술 분야

[0004] 본 출원은 동결건조 또는 동결시 안정한 약물을 포함하는 PEG화-입자의 조성물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005] 많은 약물들의 치료 효과가 그의 물에서의 가용성 및 조직으로의 투과성 결핍에 의해 감소된다. 근년에, 중합체 입자가 매력적인 약물 투여 시스템으로 부상하였다. 입자는 전달 제어 및 가용화 향상을 위하여 다양한 약물을 캡슐화하는 데에 사용되고 있다. 그의 작은 크기로 인하여, 그것은 일반적으로 더 큰 세포-내 흡수를 나타내므로, 경구, 비경구 및 안내와 같은 다양한 경로를 통한 약물의 투여에 적합하다 (문헌 [Kreuter, *Adv. Drug Del. Rev.*, 7:71-86 (1991)]; [Gref et al., *Science*, 263:1600-1603 (1994)]; [Zimmer and Kreuter, *Adv. Drug Del. Rev.*, 16:61-73 (1995)]). 약물의 제어 방출은 낮은 생물학적 반감기를 가지는 분자의 효과를 연장시키는 것을 가능케 하고, 과다-투여를 방지하며, 독성의 부작용을 저감한다. 또한, 상이한 물리-화학적 특징을 가지는 분자를 도입하는 것에 의해, 이러한 담체는 가변적인 방출 속도를 달성하거나 특정 기관 또는 세포를 표적으로 하도록 변형될 수 있다.

[0006] 그의 잠재적인 장점에도 불구하고, 통상적인 입자들은 약물 투여에 있어서의 그들의 용도와 관련하여 중요한 결점을 가지고 있다. 그들의 위장관액에서의 불안정성, 낮은 장 흡수도, 및 비-특이적인 부착은 경구 투여에 있어서의 그의 효용을 감소시킨다. 비경구 투여는 소장 기관에 대하여 약물을 특이적으로 표적화하는 것에 의해 이러한 문제점들 중 일부를 극복할 수 있다. 그러나, 입자는 그의 정맥내 투여 후, 단핵 식세포 시스템 (MPS)의 대식세포에 의해 빠르게 인식되어 흡수된 후, 혈액 순환으로부터 제거된다. 이와 같은 현상은 제어 방출에서의 그의 기능을 제한하고, 조직에서의 그의 유효 농도를 감소시킨다.

[0007] 중합체 매트릭스 및 입자 표면의 특징 변형이 상기한 문제점들 중 일부에 대한 해결책을 제공할 수 있다. 한 가지 가능한 변형은 PEG화(pegylation) 또는 입자에 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 부착시키는 것이다. 입자에 대한 폴리에틸렌 글리콜의 회합은 그것을 소화액에서의 효소 공격으로부터 보호한다. PEG 코팅된 입자는 연장된 순환 및 더 긴 혈장 반감기를 입증하였다 (문헌 [Gref et al., *Science*, 263:1600-1603 (1994)]; [Stolnik et al., *Pharm. Res.*, 11:1800-1808 (1994)]; [Verrecchia et al., *J. Controlled Rel.*, 36:49-61 (1995)]). 유연성이며 친수성인 PEG 사슬은 분명하게 대식세포에 의한 단백질 상호작용 및 흡수를 감소시키는 입체적 안정성을 제공한다 (문헌 [T.M. Allen et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1068:133-141 (1991)]; [Mosquera et al., *Biomaterials*, 22:2967-2979 (2001)]).

[0008] 그러나, 이러한 입자가 연장된 기간 동안 저장되는 경우에는, 물리적 불안정성 (응집) 및/또는 화학적 불안정성 (가수분해)이 관찰되고 있다. 또한, 단백질이 미생물 성장에 있어서 우수한 기질이 되기 때문에, 단백질을 함유하는 수성 제제는 미생물 오염에 대하여 민감하다. 이러한 문제점들을 피하기 위해서는, 이들 시스템으로부터 물이 제거되어야 한다. 따라서, 주사가능 입자는 바람직하게는 취급 및 수송의 용이성을 확보하기 위하여 건조 분말로 저장된다. 용액 또는 현탁액을 고체로 전환하는 통상적으로 사용되는 방법은 동결-건조(freeze-drying) 또는 동결건조(lyophilization)이다. 그것은 진공하에서의 승화 및 탈착에 의해 동결된 샘플로부터 물을 제거하는 것을 포함한다. 입자의 그와 같은 고체 건조 형태 형성 동안 직면하게 되는 중요한 과정은 입자를

그의 원래 크기로 재구성하는 데에 있어서의 어려움이다. 용액 또는 현탁액을 고체로 전환하는 또 다른 통상적으로 사용되는 방법은 동결이다. 동결된 현탁액 역시 해동시 그의 원래 크기로 입자를 복구함에 있어서 유사한 과제를 나타낸다. PEG 사슬의 존재는 동결-건조 주기 동안 PEG 사슬의 얽힘 및 이후의 결정화를 통하여 개별 입자가 응집되는 것을 야기한다. 그러나, 입자의 정맥내 투여의 경우, 색전증의 위험성을 방지하고 멸균 여과를 가능케 하기 위해서는 100-200 nm의 평균 입자 크기 및 균질한 크기 분포가 필요하다.

[0009] 특허 출원 및 공개를 포함하여 본원에서 인용되는 모든 참고문헌들은 그 전문이 참조로 포함된다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0010] 본 출원은 동결건조 또는 동결시 안정한 약물을 포함하는 PEG화-입자의 조성물을 제공하기 위한 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0011] 발명의 개요

[0012] 한 측면에서, 본 발명은 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 동결건조 또는 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 수성 입자 조성물의 동결건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시의 입자 응집 및/또는 입자 크기 증가를 방지하는 방법이 제공된다.

[0013] 상기한 방법들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도는 예를 들어 약 0.1 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, PVA는 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이다. 상기한 방법들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, PVA는 약 50% 이상 가수분해된 것, 예를 들어 약 75% 이상 가수분해된 것이다. 상기한 방법들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 상기한 방법들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 입자는 PEG로 코팅된 중합체 코어 매트릭스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 입자는 PLA 또는 PLGA를 포함한다. 상기한 방법들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 입자 조성물 중 입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분 중 하나이다 (예를 들어, 입자는 PEG-PLGA 또는 PEG-PLA 공블록(co-block)을 포함할 수 있다).

[0014] 상기한 방법들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 입자의 평균 크기는 동결건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시 약 10%를 초과하여 변화되지 않는다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0015] 상기한 방법들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 방법은 동결건조 또는 동결 전에 수성 입자 조성물에 당 (예컨대 수크로스)을 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 수크로스의 농도는 약 5% 내지 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 당 (예컨대 수크로스) 및 PVA는 동시에 입자 조성물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 당 (예컨대 수크로스) 및 PVA는 순차적으로 입자 조성물에 첨가된다.

[0016] 또 다른 측면에서, 상기한 방법들 중 어느 것에 의해 제조되는 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자를 포함하고, PVA를 추가로 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 동결건조된 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 동결건조된 조성물로부터 재현탁된 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 동결된 조성물이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 동결된 조성물로부터 해동된 것이다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa 또는 8 kDa 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 입자에 대한 PEG의 중량비는 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상이다.

[0017] 상기한 제약 조성물들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도는 예를 들어 약

0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% 내지 약 1%이다. 상기한 제약 조성물들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, PVA는 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이다. 상기한 제약 조성물들 중 어느 것에 따른 일부 실시양태에서, PVA는 예를 들어 약 75% 이상 가수분해된 것을 포함하여 약 50% 이상 가수분해된 것이다.

[0018] 상기한 제약 조성물들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 입자는 PEG로 코팅된 중합체 매트릭스 코어를 포함한다. 상기한 제약 조성물들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 입자는 PLA 또는 PLGA를 포함한다. 상기한 제약 조성물들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 입자 조성물 중 입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다 (예를 들어, 입자는 PEG-PLGA 또는 PEG-PLA 공블록을 포함할 수 있다).

[0019] 상기한 제약 조성물들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 조성물은 당을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 당은 수크로스이다. 일부 실시양태에서, 입자 조성물 중 수크로스의 농도는 약 5% 내지 약 20%이다.

[0020] 상기한 제약 조성물들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 상기한 제약 조성물들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다.

[0021] 상기한 제약 조성물들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 밀봉된 바이알에 함유된다.

[0022] 본원에서 기술되는 다양한 실시양태들의 특징들 중 하나, 일부 또는 전부가 조합되어 본 발명의 다른 실시양태를 형성할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이들 및 기타 본 발명의 측면들이 당업자에게 자명해질 것이다.

### 발명의 효과

[0023] 본원의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함하는 (예컨대 그것으로 코팅되어 있는) 입자에 함유되어 있는 약물 제제의 제조 방법에 따라 제조된 제제는 동결건조 또는 동결시 감소된 입자 응집 및/또는 입자 크기 변화를 가진다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본원에서 제공되는 것은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함하는 (예컨대 그것으로 코팅되어 있는) 입자에 함유되어 있는 약물 제제의 제조 방법이며, 상기 제제는 동결건조 또는 동결시 감소된 입자 응집 및/또는 입자 크기 변화를 가진다. 상기 방법은 동결건조 또는 동결 과정 전에, PEG-함유 약물 입자의 수성 조성물에 폴리비닐 알콜 (PVA)을 첨가하는 것을 포함한다. 상기 방법은 수성 현탁액에 당 (예컨대 수크로스)을 첨가하는 것을 추가로 포함할 수 있다. PVA가 이전에 입자를 제조하는 과정에서 안정화제로 사용된 바가 있기는 하지만, PEG-함유 입자가 완전히 형성된 후에 PVA가 첨가되는 본 발명과 동일한 방식으로 그것이 사용된 바는 이전에 없었다. 놀랍게도, 입자가 완전히 형성된 후에 PVA가 첨가되는 경우, 그것이 동결보호제(cryoprotectant)로 작용하여 응집 및/또는 크기 변화 발생으로부터 PEG-함유 입자를 보호할 수 있다는 것이 발견되었다.

[0025] 따라서, 한 측면에서 본 발명은 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조하는 것 (또는 동결하는 것)을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 (또는 동결) 제제를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 동결건조 또는 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 수성 입자 조성물의 동결건조 및 재현탁시 (또는 동결 및 해동시)의 입자 응집 및/또는 입자 크기 증가를 방지하는 방법이 제공된다.

[0026] 또 다른 측면에서, 본원에서 기술되는 방법에 의해 제조되는 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자를 포함하고, PVA를 추가로 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물이 제공된다.

### 본 발명의 방법

[0028] 본 발명은 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조하는 것 (또는 동결하는 것)을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 (또는 동결) 제제를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조

또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0029] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0030] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0031] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하고 PEG를 포함하며 (예컨대 PEG로 코팅되어 있으며) PLA 또는 PLGA를 포함하는 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약

0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하고 PEG를 포함하며 (예컨대 PEG로 코팅되어 있으며) PLA 또는 PLGA를 포함하는 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하고 PEG를 포함하며 (예컨대 PEG로 코팅되어 있으며) PLA 또는 PLGA를 포함하는 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0032] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하고 PEG를 포함하며 (예컨대 PEG로 코팅되어 있으며) PLA 또는 PLGA를 포함하는 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하고 PEG를 포함하며 (예컨대 PEG로 코팅되어 있으며) PLA 또는 PLGA를 포함하는 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하고 PEG를 포함하며 (예컨대 PEG로 코팅되어 있으며) PLA 또는 PLGA를 포함하는 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0033] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하고 PEG를 포함하며 (예컨대 PEG로 코팅되어 있으며) PLA 또는 PLGA를 포함하는 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0034] 동결건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시의 입자 응집 및/또는 입자 크기 증가를 방지하는 방법이 또한 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 동결건조 또는 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 수성 입자 조성물의 동결건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시의 입자 응집 및/또는 입자 크기 증가를 방지하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 또는 동결 전에, 약물을 포함

하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 수성 입자 조성물의 동결 건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시의 입자 응집 및/또는 입자 크기 증가를 방지하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결 건조 또는 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 수성 입자 조성물의 동결 건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시의 입자 응집 및/또는 입자 크기 증가를 방지하는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결 건조 또는 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 수성 입자 조성물의 동결 건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시의 입자 응집 및/또는 입자 크기 증가를 방지하는 방법이며, PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0035] 일부 실시양태에서, 동결 건조 또는 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 수성 입자 조성물의 동결 건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시의 입자 응집 및/또는 입자 크기 증가를 방지하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결 건조 또는 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 수성 입자 조성물의 동결 건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시의 입자 응집 및/또는 입자 크기 증가를 방지하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결 건조 또는 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 수성 입자 조성물의 동결 건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시의 입자 응집 및/또는 입자 크기 증가를 방지하는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0036] 일부 실시양태에서, 동결 건조 또는 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 수성 입자 조성물의 동결 건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시의 입자 응집 및/또는 입자 크기 증가를 방지하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0037] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 동결 건조 또는 동결 전에 수성 입자 조성물에 당 (예컨대 수크로스)을 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 따라서, 예를 들어 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대

PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA 및 당 (예컨대 수크로스, 예를 들어 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결 건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결 건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA 및 당 (예컨대 수크로스, 예를 들어 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결 건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결 건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA 및 당 (예컨대 수크로스, 예를 들어 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결 건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결 건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA 및 당 (예컨대 수크로스, 예를 들어 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결 건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결 건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 일부 실시양태에서, 당 (예컨대 수크로스) 및 PVA는 동시에 입자 조성물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 당 (예컨대 수크로스) 및 PVA는 순차적으로 입자 조성물에 첨가된다.

[0038] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA 및 당 (예컨대 수크로스, 예를 들어 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결 건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결 건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA 및 당 (예컨대 수크로스, 예를 들어 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결 건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결 건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA 및 당 (예컨대 수크로스, 예를 들어 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결 건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 조성물의 동결 건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 일부 실시양태에서, 당 (예컨대 수크로스) 및 PVA는 동시에 입자 조성물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 당 (예컨대 수크로스) 및 PVA는 순차적으로 입자 조성물에 첨가된다.

[0039] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA 및 당 (예컨대 수크로스, 예를 들어 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결 건조 또는 동결하는 것을 포함하는, 상기 입자를

포함하는 조성물의 동결건조 또는 동결 제제를 제조하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)이고; PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이고; PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 상기한 방법들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 일부 실시양태에서, 당 (예컨대 수크로스) 및 PVA는 동시에 입자 조성물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 당 (예컨대 수크로스) 및 PVA는 순차적으로 입자 조성물에 첨가된다.

[0040] PVA는 동결건조 또는 동결 직전에 수성 조성물에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, PVA는 동결 건조 또는 동결 약 5시간, 4시간, 3시간, 2시간, 1시간, 0.75시간, 0.5시간, 0.25시간 중 어느 것 이상 전에 입자와 혼합된다. 일부 실시양태에서, PVA는 동결건조 또는 동결 약 5시간 내지 약 4시간, 약 4시간 내지 약 3시간, 약 3시간 내지 약 2시간, 약 2시간 내지 약 1시간, 약 1시간 내지 약 0.75시간, 약 0.75시간 내지 약 0.5시간, 약 0.5시간 내지 약 0.25시간 중 어느 것 전에 입자와 혼합된다. 일부 실시양태에서, PVA는 동결건조 또는 동결 약 5시간, 4시간, 3시간, 2시간, 1시간, 0.75시간, 0.5시간, 0.25시간 중 어느 것 전에 입자와 혼합된다. 일부 실시양태에서, PVA는 동결건조 또는 동결 약 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간 이하 전에 입자와 혼합된다.

[0041] 사용될 경우, 당 (예컨대 수크로스)은 PVA와 순차적으로, 또는 PVA와 동시에 첨가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 당 및 PVA는 원액 중에서 사전-혼합된 후, 당과 PVA의 원액 혼합물이 동결건조 또는 동결 전에 입자 조성물과 혼합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 당 및 PVA는 순차적으로 입자 조성물에 첨가된다.

[0042] 동결건조 동안의 동결된 입자 조성물의 고체화는 예를 들어 제제가 무정형인 경우 대략 제제의 유리 전이온도 아래로, 또는 제제가 결정질인 경우 대략 공용 온도(eutectic temperature) 아래로 생각하는 것에 의해 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 승화 단계 동안 도달되는 최대 온도는 대략 제제의 붕괴 온도(collapse temperature)이다. 일부 실시양태에서, 진공하에서의 흡착된 물의 제거는 중량 기준 조성물의 물 함량이 약 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 0.01% 중 어느 것 이상이 될 때까지 계속된다. 일부 실시양태에서, 진공하에서의 흡착된 물의 제거는 중량 기준 조성물의 물 함량이 약 1% 내지 약 0.5%, 약 0.5% 내지 약 0.1%, 약 0.1% 내지 약 0.05%, 약 0.05% 내지 약 0.01% 중 어느 것이 될 때까지 계속된다. 일부 실시양태에서, 진공하에서의 흡착된 물의 제거는 중량 기준 조성물의 물 함량이 약 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 0.01% 중 어느 것이 될 때까지 계속된다. 일부 실시양태에서, 진공하에서의 흡착된 물의 제거는 중량 기준 조성물의 물 함량이 약 0.01%, 0.05%, 0.1%, 0.5%, 1% 중 어느 것 이하가 될 때까지 계속된다.

[0043] 본원에서 기술되는 방법들은 하기의 목적들 중 하나 이상을 위하여 사용될 수도 있다: 1) 동결건조된 입자 조성물을 재현탁하는 시간을 감소시키는 것; 2) 동결된 동결건조 입자 조성물을 해동하는 시간을 감소시키는 것; 3) 입자 조성물의 멸균 및/또는 투여와 관련하여 사용되는 필터의 막힘을 방지하는 것; 4) 입자 조성물의 생체내 독성을 감소시키는 것; 5) 투여된 입자 조성물의 순환 시간을 증가시키는 것; 6) 원하는 표적 부위에 대한 투여된 입자 조성물의 침투를 증가시키는 것; 및 7) 입자 조성물의 치료 효능을 향상시키는 것. 따라서, 본 발명은 또한 이러한 측면들 중 어느 하나 이상도 포괄한다.

[0044] 따라서, 일부 실시양태에서, 동결건조 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 동결건조 입자 조성물의 재현탁 시간을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 동결건조 입자 조성물의 재현탁 시간을 감소시키는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 동결건조 입자 조성물의 재현탁 시간을 감소시키는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하

는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 동결건조 입자 조성물의 재현탁 시간을 감소시키는 방법이며, PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0045] 일부 실시양태에서, 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 동결 입자 조성물의 해동 시간을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 동결 입자 조성물의 해동 시간을 감소시키는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 동결 입자 조성물의 해동 시간을 감소시키는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 상기 입자를 포함하는 동결 입자 조성물의 해동 시간을 감소시키는 방법이며, PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0046] 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되는 (또는 해동되는) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 멸균 및/또는 투여와 관련하여 사용되는 필터의 막힘을 방지하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되는 (또는 해동되는) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 멸균 및/또는 투여와 관련하여 사용되는 필터의 막힘을 방지하는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되는 (또는 해동되는) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 멸균 및/또는 투여와 관련하여 사용되는 필터의 막힘을 방지하는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되는 (또는 해동되는) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 멸균 및/또는 투여와 관련하여 사용되는 필터의 막힘을 방지하는 방법이며, PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0047] 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입

자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되는 (또는 해동되는) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 생체 내 독성을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되는 (또는 해동되는) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 생체 내 독성을 감소시키는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되는 (또는 해동되는) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 생체 내 독성을 감소시키는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되는 (또는 해동되는) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 멸균 및/또는 투여와 관련하여 사용되는 필터의 막힘을 방지하는 방법이며, PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0048] 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 투여된 입자 조성물의 순환 시간을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 투여된 입자 조성물의 순환 시간을 증가시키는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 투여된 입자 조성물의 순환 시간을 증가시키는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 투여된 입자 조성물의 순환 시간을 증가시키는 방법이며, PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0049] 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 투여된 입자 조성물의 원하는 표적 부위에 대한 침투를 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 투여된 입자 조성물의 원하는 표적 부위에 대한 침투를 증가시키는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v)

내지 약 1% (w/v)인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 투여된 입자 조성물의 원하는 표적 부위에 대한 침투를 증가시키는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 투여된 입자 조성물의 원하는 표적 부위에 대한 침투를 증가시키는 방법이며, PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0050] 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물이거나 또는 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 치료 효능을 향상시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물이거나 또는 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 치료 효능을 향상시키는 방법이며, 수성 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% (w/v) 내지 약 1% (w/v)인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물이거나 또는 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 치료 효능을 향상시키는 방법이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 동결건조 (동결) 전에, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하는 것을 포함하는, 동결건조 (또는 동결) 조성물이거나 또는 동결건조 (또는 동결) 조성물로부터 재현탁되며 (또는 해동되며) 상기 입자를 포함하는 입자 조성물의 치료 효능을 향상시키는 방법이며, PVA의 약 50% 이상 (예컨대 약 75% 이상)이 가수분해되어 있는 것인 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분이다. 일부 실시양태에서, PVA가 첨가되는 수성 입자 조성물에는 PVA의 첨가 전에는 PVA가 실질적으로 없다 (예컨대 없다).

[0051] 제약 조성물

[0052] 본원에서 기술되는 방법에 의해 제조되는 제약 조성물이 또한 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지는 입자)를 포함하는 수성 조성물에 PVA를 첨가하고, 상기 수성 조성물을 동결건조 또는 동결하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는, 상기 입자를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 입자는 PLA 또는 PLGA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 당 (예를 들어 수크로스, 예컨대 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa 또는 8 kDa 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 입자에 대한 PEG의 중량비는 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상이다.

[0053] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자를 포함하고, PVA를 추

가로 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 동결건조 또는 동결된 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 동결건조 또는 동결된 조성물로부터 재현탁된 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 입자는 PLA 또는 PLGA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 당 (예를 들어 수크로스, 예컨대 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa 또는 8 kDa 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 입자에 대한 PEG의 중량비는 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상이다.

[0054] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 가지는 입자)를 포함하고, PVA를 추가로 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물이며, 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% 내지 약 1%인 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 가지는 입자)를 포함하고, PVA를 추가로 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 가지는 입자)를 포함하고, PVA를 추가로 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물이며, PVA가 예를 들어 약 75% 이상 가수분해된 것을 포함하여 약 50% 이상 가수분해되어 있는 것인 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 입자는 PLA 또는 PLGA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 당 (예를 들어 수크로스, 예컨대 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa 또는 8 kDa 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 입자에 대한 PEG의 중량비는 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 가지는 입자)를 포함하고, PVA를 추가로 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물이며, 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% 내지 약 1%이고; PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K인 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 가지는 입자)를 포함하고, PVA를 추가로 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물이며, PVA가 예를 들어 약 75% 이상 가수분해된 것을 포함하여 약 50% 이상 가수분해되어 있는 것인 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 입자는 PLA 또는 PLGA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 당 (예를 들어 수크로스, 예컨대 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa 또는 8 kDa 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 입자에 대한 PEG의 중량비는 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상이다.

[0056] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 가지는 입자)를 포함하고, PVA를 추가로 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물이며, 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% 내지 약 1%이고; PVA가 예를 들어 약 75% 이상 가수분해된 것을 포함하여 약 50% 이상 가수분해되어 있는 것인 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시

양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 입자는 PLA 또는 PLGA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 당 (예를 들어 수크로스, 예컨대 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa 또는 8 kDa 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 입자에 대한 PEG의 중량비는 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상이다.

[0057] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 가지는 입자)를 포함하고, PVA를 추가로 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물이며, PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이고; PVA가 예를 들어 약 75% 이상 가수분해된 것을 포함하여 약 50% 이상 가수분해되어 있는 것인 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분 중 하나이다. 일부 실시양태에서, 입자는 PLA 또는 PLGA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 당 (예를 들어 수크로스, 예컨대 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa 또는 8 kDa 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 입자에 대한 PEG의 중량비는 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상이다.

[0058] 일부 실시양태에서, 약물을 포함하며 PEG를 포함하는 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는) 입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 가지는 입자)를 포함하고, PVA를 추가로 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 제약 조성물이며, 입자 조성물 중 PVA의 농도가 예를 들어 약 0.1% 내지 약 0.3%를 포함하여 약 0.05% 내지 약 1%이고; PVA가 예를 들어 약 13K 또는 약 31K를 포함하여 약 3K 내지 약 125K이고; PVA가 예를 들어 약 75% 이상 가수분해된 것을 포함하여 약 50% 이상 가수분해되어 있는 것인 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분 중 하나이다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 2 kDa, 3 kDa, 5 kDa, 6 kDa 또는 8 kDa 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 입자에 대한 PEG의 중량비는 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상이다.

[0059] 상기한 제약 조성물들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1 미만이다. 상기한 제약 조성물들 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 25% (w/v)이다. 일부 실시양태에서, 입자는 PLA 또는 PLGA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 당 (예를 들어 수크로스, 예컨대 약 5% 내지 약 20% 농도의 수크로스)을 추가로 포함한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 바이알, 예컨대 밀봉된 바이알에 들어 있다.

[0061] 입자와 회합되어 있는 PVA의 양은 당업계에 알려져 있는 방법 (예컨대 문헌 [Wendorf et al., *J. Pharma. Sci.*, 95, 12, (2006)] 참조)을 수행함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 입자는 적합한 용매 상에 그것을 현탁하고, 현탁액을 원심분리한 후, 상청액을 분리하는 것에 의해 조성물의 나머지에서 분리될 수 있다. PVA 함유 입자 및 상청액은 2N NaOH 중에서 가수분해된 후, 아이오딘 용액의 존재하에 봉산과 반응된다. 아이오딘 및 봉산과의 PVA의 반응은 녹색을 띤 복합체를 초래하는데, 그의 흡수가 측정됨으로써 PVA의 농도가 계산된다.

[0062] 일부 실시양태에서, 조성물은 예를 들어 약 5.0 내지 약 8.0, 약 6.5 내지 약 7.5 및 약 6.5 내지 약 7.0 중 어느 것의 pH 범위를 포함하여 약 4.5 내지 약 9.0의 pH 범위를 가지도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는 예를 들어 약 6.5, 7 또는 8 중 어느 것 이상 (예컨대 약 8)을 포함하여 약 6 이상으로 제제화된다. 조성물은 글리세롤과 같은 적합한 장성 개질제의 첨가에 의해 혈액과 등장성이 되도록 제조될 수도 있다.

[0063] 본원에서 사용될 때, 수성 조성물은 예를 들어 매질의 중량을 기준으로 50 중량% 이상이 물인 매질을 포함하는 조성물이다. 일부 수성 조성물은 매질의 중량을 기준으로 75 중량% 이상 또는 90 중량% 이상이 물이다. 물이 아닌 다른 성분이 수성 매질 중에 용해되거나, 수성 매질 중에 분산되거나, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0064] 본원에서 기술되는 조성물은 조성물의 특성을 개선하기 위한 다른 작용제, 부형제 또는 안정화제를 포함할 수

있다. 예를 들어, 입자의 음의 제타 전위를 증가시켜 안정성을 증가시키기 위하여, 소정의 음으로 하전된 성분이 첨가될 수 있다. 그와 같이 음으로 하전된 성분에는 담즙 염, 담즙산, 글리코콜산, 콜산, 케노데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코케노데옥시콜산, 타우로케노데옥시콜산, 리토콜산, 우르소데옥시콜산, 테히드로콜산 등; 하기의 포스포티딜콜린들을 포함하여 레시틴 (난황) 기재 인지질을 포함한 인지질들이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다: 팔미토일올레오일포스파티딜-콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린 및 디팔미토일포스파티딜콜린. 다른 인지질로는 L- $\alpha$ -디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화 대두 포스파티딜콜린 (HSPC) 및 기타 관련 화합물들이 포함된다. 음으로 하전된 계면활성제 또는 유화제 역시 첨가제로서 적합한데, 예를 들어 나트륨 콜레스테릴 술페이트 등이다.

[0065] PVA

[0066] 본원에서 기술될 때, PVA는 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 알콜 및 그것을 함유하는 혼합물을 포함한 폴리비닐 알콜을 지칭한다. 본원에서 사용되는 PVA라는 용어에는 공중합체 중 PVA 성분이 약 50% (w/w)를 초과한다는 전제하에 PVA-PVP 중합체 또는 PVA-PEG 중합체와 같은 공중합체 내에 함유되어 있는 PVA도 포함된다. 일부 실시양태에서, PVA에는 PVA의 메틸메타크릴레이트 및/또는 알켄과의 공중합체도 포함된다. 첨가되는 공중합체의 양은 조성물에서의 PVA의 원하는 비가 수득될 수 있도록 조절된다.

[0067] 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 PVA의 중량 기준 농도는 약 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1% 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 PVA의 중량 기준 농도는 약 0.05 내지 약 0.1%, 약 0.1 내지 약 0.2%, 약 0.2 내지 약 0.3%, 약 0.3 내지 약 0.4%, 약 0.4 내지 약 0.5%, 약 0.5 내지 약 0.6%, 약 0.6 내지 약 0.7%, 약 0.7 내지 약 0.8%, 약 0.8 내지 약 0.9%, 약 0.9 내지 약 1.0% 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 PVA의 중량 기준 농도는 약 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1% 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 수성 입자 조성물 중 PVA의 중량 기준 농도는 약 1.0%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.05% 중 어느 것 이하이다.

[0068] 일부 실시양태에서, PVA의 분자량은 약 1 KDa, 5 KDa, 7 KDa, 10 KDa, 11 KDa, 12 KDa, 13 KDa, 15 KDa, 20 KDa, 25 KDa, 31 KDa, 40 KDa, 60 KDa, 85 KDa, 75 KDa, 90 KDa, 100 KDa, 115 KDa, 120 KDa, 122 KDa, 123 KDa, 124 KDa, 125 KDa, 126 KDa, 127 KDa, 130 KDa, 140 KDa, 150 KDa 중 어느 것 이상일 수 있다. 일부 실시양태에서, PVA의 분자량은 약 1 KDa 내지 약 25 KDa, 약 25 KDa 내지 약 50 KDa, 약 50 KDa 내지 약 75 KDa, 약 75 KDa 내지 약 100 KDa, 약 100 KDa 내지 약 125 KDa, 약 125 KDa 내지 약 150 KDa 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, PVA의 분자량은 약 1 KDa, 5 KDa, 7 KDa, 10 KDa, 11 KDa, 12 KDa, 13 KDa, 15 KDa, 20 KDa, 25 KDa, 31 KDa, 40 KDa, 60 KDa, 85 KDa, 75 KDa, 90 KDa, 100 KDa, 115 KDa, 120 KDa, 122 KDa, 123 KDa, 124 KDa, 125 KDa, 126 KDa, 127 KDa, 130 KDa, 140 KDa, 150 KDa 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, PVA의 분자량은 약 150 KDa, 140 KDa, 130 KDa, 127 KDa, 126 KDa, 125 KDa, 124 KDa, 123 KDa, 122 KDa, 120 KDa, 115 KDa, 100 KDa, 90 KDa, 75 KDa, 85 KDa, 60 KDa, 40 KDa, 31 KDa, 25 KDa, 20 KDa, 15 KDa, 13 KDa, 12 KDa, 11 KDa, 10 KDa, 7 KDa, 5 KDa, 1 KDa 중 어느 것 이하이다.

[0069] 일부 실시양태에서, PVA는 가수분해된 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, PVA는 약 50% 이상 가수분해된 것이다. 일부 실시양태에서, 중량 기준 가수분해된 PVA의 백분율은 약 1.0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 99% 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 중량 기준 가수분해된 PVA의 백분율은 약 1.0% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 99% 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 중량 기준 가수분해된 PVA의 백분율은 약 1.0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 중량 기준 가수분해된 PVA의 백분율은 약 99%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 1.0% 중 어느 것 이하이다.

[0070] 일부 실시양태에서, 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 예를 들어 약 0.01:1 내지 약 0.05:1, 약 0.05:1 내지 약 0.1:1, 약 0.1:1 내지 약 0.15:1, 약 0.15:1 내지 약 0.2:1 중 어느 것을 포함하여, 약 0.2:1 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.01:1, 0.05:1, 0.1:1, 0.15:1, 0.2:1 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 생성 조성물 중 PVA 대 입자의 중량비는 약 0.2:1, 0.15:1, 0.1:1, 0.05:1, 0.01:1 중 어느 것 이상이다.

[0071] 일부 실시양태에서, 조성물이 수성 조성물인 경우, 조성물 중 PVA의 중량 기준 농도는 약 0.05% 내지 약

1%이며, PVA의 분자량은 약 1 KDa 내지 약 150 KDa이고, 가수분해된 PVA의 중량 기준 백분율은 약 1% 내지 약 99%이다.

[0072] 일부 실시양태에서, 조성물이 수성 조성물인 경우, PVA의 중량 기준 농도는 약 0.1% 내지 약 0.3%이며, PVA의 분자량은 약 1 KDa 내지 약 150 KDa이고, 가수분해된 PVA의 중량 기준 백분율은 약 1% 내지 약 99%이다.

[0073] 일부 실시양태에서, 조성물이 수성 조성물인 경우, PVA의 중량 기준 농도는 약 0.1% 내지 약 0.3%이며, PVA의 분자량은 약 13 KDa 내지 약 31 KDa이고, 가수분해된 PVA의 중량 기준 백분율은 약 1% 내지 약 99%이다.

[0074] 일부 실시양태에서, 조성물이 수성 조성물인 경우, PVA의 중량 기준 농도는 약 0.1% 내지 약 0.3%이며, PVA의 분자량은 약 13 KDa 내지 약 31 KDa이고, 가수분해된 PVA의 중량 기준 백분율은 약 75% 내지 약 85%이다.

[0075] PEG-함유 입자

[0076] "입자"라는 용어가 주로 고체 입자를 지칭하는 데에 사용되기는 하지만, 본원에서 기술되는 방법은 그것이 본원에서 기술되는 바와 같이 PEG를 포함하는 한 (예컨대 PEG로 코팅되어 있는 한) 리포솜, 미셀 등에도 적용가능한 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본 출원에서 기술되는 방법 및 조성물은 리포솜 및 미셀도 포괄한다.

[0077] 일부 실시양태에서, 입자는 약 1 마이크로미터 이하의 평균 입자 크기를 가진다. 일부 실시양태에서, 입자는 약 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm 중 어느 것 이하의 평균 입자 크기를 가진다. 일부 실시양태에서, 입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 가진다. 일부 실시양태에서, 입자는 약 150 nm, 100 nm, 90 nm 또는 80 nm 이하의 평균 입자 크기를 가진다. 평균 입자 크기는 당업계에 알려져 있는 어떠한 방법에 의해서도 측정될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 평균 입자 크기는 동적 광 산란과 같은 일상적인 방법에 의해 측정된 입자 군집의 Z-평균을 지칭한다.

[0078] 일부 실시양태에서, 입자는 약 1 마이크로미터 이하의 입자 크기를 가진다. 일부 실시양태에서, 입자는 약 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm 중 어느 것 이하의 입자 크기를 가진다. 일부 실시양태에서, 입자는 약 200 nm 이하의 입자 크기를 가진다. 일부 실시양태에서, 입자는 약 150 nm, 100 nm, 90 nm 또는 80 nm 이하의 입자 크기를 가진다.

[0079] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술되는 입자는 약 200 nm 이하의 평균 크기를 가진다. 일부 실시양태에서, 입자 조성물 중 입자의 평균 크기는 약 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 100 nm, 50 nm 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 입자 조성물 중 입자의 평균 크기는 약 1000 nm 내지 약 900 nm, 약 900 nm 내지 약 800 nm, 약 800 nm 내지 약 700 nm, 약 700 nm 내지 약 600 nm, 약 600 nm 내지 약 500 nm, 약 500 nm 내지 약 400 nm, 약 400 nm 내지 약 300 nm, 약 300 nm 내지 약 200 nm, 약 200 nm 내지 약 100 nm, 약 100 nm 내지 약 50 nm 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 입자 조성물 중 입자의 평균 크기는 약 50 nm, 100 nm, 200 nm, 300 nm, 400 nm, 500 nm, 600 nm, 700 nm, 800 nm, 900 nm, 1000 nm 중 어느 것 이하이다. 일부 실시양태에서, 입자의 평균 크기는 동결건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시에 약 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10% 중 어느 것을 초과하여 변화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 입자의 평균 크기는 동결건조 및 재현탁시 또는 동결 및 해동시에 약 0% 내지 약 1%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 11%, 약 11% 내지 약 12%, 약 12% 내지 약 13%, 약 13% 내지 약 14% 또는 약 14% 내지 약 15% 중 어느 것만큼 변화된다.

[0080] 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 입자의 농도 (w/v)는 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% 중 어느 것 이상일 수 있다. 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 입자의 농도는 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25% 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 입자의 농도는 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 입자의 농도는 약 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1% 중 어느 것 이하이다.

[0081] 본원에서 기술되는 입자는 PEG를 포함한다. 본원에서 사용될 때의 "PEG"라는 용어는 수종의 에틸렌 글리콜 축합 중합체들 중 어느 것을 의미한다. PEG는 폴리옥시에틸렌, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리글리콜 및 폴리에테르 글리콜로도 알려져 있다. PEG의 말단 기는 비-반응성 기, 또는 예를 들어 표적화 모이어티 (예컨대 항체 또는 항체 단편)를 결합시키기 위한 반응성물질을 포함하도록 다양한 방식으로 유도체화될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, PEG는 물에 가용성이며 2 또는 3개 탄소 원자에 의해 연결된 에테르 기를 함유하는 소정의 친수성 중합체일 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG에는 분지형 폴리에틸렌 글리콜, 비-분지형 폴리에틸렌 글리콜, 및 분지형 및 비-분지형 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG에는 폴리프로

필렌 글리콜, 및 또한 두 가지 유형의 단위체를 포함하는 블록 또는 랜덤 공중합체가 포함될 수 있다. 상기 용어에는 또한 알콕시, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 알킬, 아미노, 포스페이트, 이소티오시아네이트, 술폰드릴, 메르캅토 및/또는 술페이트 기를 도입하도록 (1개 또는 양 말단에서) 개질될 수 있는 말단 히드록실기의 유도체가 포함된다. 일부 실시양태에서, PEG는 알킬렌 기에 치환기를 가질 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 폴리에틸렌 글리콜은 치환된 히드록실 기 또는 알킬렌 기를 가지지 않는다.

[0082] 일부 실시양태에서, 입자는 PEG로 코팅되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 표면에 공유결합으로 부착되어 있다. 다르게는, 일부 실시양태에서, PEG는 소수성 또는 전하 상호작용에 의해 입자의 표면에 결합되어 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 입자의 구조적 성분 중 하나이다. 예를 들어, PEG는 입자 구조적 성분의 코어를 형성하는 공중합체의 일부일 수 있다.

[0083] 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 400 Da, 1 KDa, 5 KDa, 10 KDa, 15 KDa, 20 KDa, 25 KDa, 30 KDa, 35 KDa 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 400 Da 내지 약 1 KDa, 약 1 KDa 내지 약 5 KDa, 약 5 KDa 내지 약 10 KDa, 약 10 KDa 내지 약 15 KDa, 약 15 KDa 내지 약 20 KDa, 약 20 KDa 내지 약 25 KDa, 약 25 KDa 내지 약 30 KDa, 약 30 KDa 내지 약 35 KDa 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 400 Da, 1 KDa, 5 KDa, 10 KDa, 15 KDa, 20 KDa, 25 KDa, 30 KDa, 35 KDa 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 35 KDa, 30 KDa, 25 KDa, 20 KDa, 15 KDa, 10 KDa, 5 KDa, 1 KDa, 400 Da 중 어느 것 이하이다.

[0084] 일부 실시양태에서, 입자에 대한 PEG의 중량비는 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상이다.

[0085] 일부 실시양태에서, 하기의 폴리에틸렌 글리콜 유도체들이 사용될 수 있다:

[0086] 폴리옥시에틸렌 에스테르: PEG 모노메틸 에테르 모노숙신이미딜 숙시네이트 에스테르; PEG 모노메틸에테르 모노 카르복시메틸 에테르; PEG 아디페이트; PEG 디스테아레이트; PEG 모노스테아레이트; PEG 히드록시스테아레이트; PEG 디라우레이트; PEG 디올레레이트, PEG 모노올레레이트, PEG 모노리시놀레레이트; PEG 코코넛 오일 에스테르.

[0087] 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르: PEG 모노메틸에테르 또는 메톡시 PEG (mPEG); PEG 디메틸 에테르.

[0088] 기타: 폴리(에틸렌 글리콜 테레프탈레이트); 폴리옥시에틸렌 유도체 및 소르비탄 에스테르 및 지방산; 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드 공중합체; 아크릴아미드 포함 에틸렌 옥시드 공중합체.

[0089] PEG 유도체: 0,0'-비스-(2-아미노에틸)폴리에틸렌글리콜 (DAE-PEG 2000); 0,0'-비스-(2-아미노프로필) 폴리프로필렌 글리콜-폴리에틸렌 글리콜-폴리프로필렌 글리콜.

[0090] 본 발명의 일부 실시양태에서, 사용되는 폴리에틸렌 글리콜은 히드록실 기와 상이한 말단 관능기, 예컨대 아미노 기, 페놀, 알데히드, 이소티오시아네이트, -SH 기 등을 가진다. 이러한 기들은 예를 들어 다시 치환될 수 있으며, 관능기를 가질 수 있다. 이에 따라, 한 실시양태에서, PEG-코팅 입자를 제조하는 데에 사용되는 폴리에틸렌 글리콜은 0,0'-비스-(2-아미노에틸)폴리에틸렌글리콜 2000 (DAE-PEG 2000)이다. 이와 같은 경우, PEG-코팅 입자의 구조는 "브러시(brush)" 유형 구조가 아닌 것으로 생각되는데, 사슬이 2개의 말단에서 결합됨으로써, "루프(loop)" 유형의 형상을 산출하게 되기 때문이다. 폴리에틸렌 글리콜 유도체는 분지형, 비-분지형 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0091] 상이한 유형의 관능기들을 가지는 상기에 언급한 군에 해당하는 폴리알킬렌 글리콜들 중 일부의 화학 구조를 하기에 예시적으로 제공한다:

[0092] a)  $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$

[0093] b)  $\text{H}_3\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$

[0094] c)  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

[0095] d)  $\text{H}_2\text{NCHCH}_3\text{CH}_2(\text{OCHCH}_3\text{CH}_2)(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n(\text{OCH}_2\text{CHCH}_3)\text{NH}_2$

[0096] 구체적인 예로는 하기가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0097] a) 폴리에틸렌 글리콜 400, 1000 또는 2000 (PEG 400, PEG 1000 또는 PEG 2000);

- [0098] b) 폴리에틸렌 글리콜 메틸 에테르 2000 (mPEG 2000);
- [0099] c) 0,0'-비스-(2-아미노에틸)폴리에틸렌 글리콜 2000 (DAE-PEG 2000);
- [0100] d) 0,0'-비스-(2-아미노프로필)폴리프로필렌 글리콜-폴리에틸렌 글리콜-폴리프로필렌 글리콜 (DAP-PEG 2000).
- [0101] 일부 실시양태에서, 입자는 약물을 함유하는 고체 코어 및 표면상의 폴리(알킬렌 글리콜) 모이어티를 가진다. 일부 실시양태에서, 폴리(알킬렌 글리콜)의 말단 히드록실 기는 생물학적으로 활성인 분자, 또는 입자의 전하, 친지성 또는 친수성에 영향을 주는 분자를 입자의 표면에 공유결합으로 부착시키는 데에 사용될 수 있다.
- [0102] 일부 실시양태에서, 약물, 및 폴리(알킬렌 글리콜)의 폴리(락틱 코-글리콜산) 또는 폴리-락트산과의 이블록, 삼블록 또는 다블록 공중합체를 포함하는 입자가 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약물, 및 폴리(알킬렌 글리콜)의 폴리무수물, 폴리히드록시부티르산, 락트산의 단독중합체가 아닌 다른 폴리오르소에스테르, 폴리실록산, 폴리카프로락톤과의 공중합체, 또는 이러한 중합체들의 단량체로부터 제조된 공중합체를 포함하며, 여기서 상기 공중합체는 이블록, 삼블록 또는 다블록 구조의 것일 수 있는 입자가 제공된다. 다르게는, 입자는 약물, 및 폴리(알킬렌 글리콜)-[폴리(락틱 코-글리콜산) 또는 폴리(락트산)]-폴리(알킬렌 글리콜) 형태의 공중합체를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 입자는 약물, 및 2종 이상의 폴리(알킬렌 글리콜) 모이어티를 가지는 폴리(락트산) 또는 폴리(글리콜산)의 공중합체를 포함한다. 다르게는, 입자는 약물, 및 폴리(락틱 코-글리콜산), 폴리(락트산) 또는 폴리(글리콜산)의 폴리(알킬렌 글리콜)과의 공중합체를 포함하며, 여기서 공중합체는 폴리(락틱-코-글리콜산)과 블렌딩될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 폴리(알킬렌 글리콜)이 입자의 전하 또는 친지성 또는 친수성에 영향을 주는 화합물에 결합될 수 있다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 입자는 생분해성이다. 일부 실시양태에서, 입자는 생체적합성이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 생분해성 중합체로부터 형성된 PEG를 함유하는 입자에 관한 것이다. 입자의 형성을 초래하는 현행 기술 공지의 생분해성 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 중합체에는 특히 폴리히드록시산 예컨대 폴리락트산 및 폴리글리콜산, 및 이들의 공중합체 (예를 들어 PLGA), 폴리무수물, 폴리에스테르 및 폴리사카라이드, 예를 들어 키토산이 포함된다. 본 기술에서의 "생분해성"이라는 용어는 일단 그것이 pH 6-9 및 25℃ 내지 40℃로 구성되는 온도의 생리학적 용액에 노출되고 나면 원하는 적용분야 (본 건의 경우 생체내 요법)에서 허용가능한 시간 기간 이내에 용해 또는 분해되는 중합체를 지칭한다.
- [0104] PEG-함유 약물 입자의 제조 방법에 대해서는 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌 [Vauthier et al., Pharmaceutical Research, "Methods for the preparation and manufacture of polymeric particles," Vol. 26, No. 5, 2009]; [De Jaeghere et al., Pharmaceutical Research, "Formulation and lyophilization of poly(lactic acid-co-ethylene oxide) particles: influence on physical stability and in vitro cell uptake", Vol. 16, No. 6, 1999]을 참조한다. 예를 들자면, 물/오일 에멀전 중에서 약물이 PEG-함유 중합체 예컨대 PEG-PLGA와 혼합된다. 다음에, 이 혼합물은 예를 들어 고압 균질화기를 사용하는 것에 의한 균질화에 적용된다. 다음에는, 증발, 분무 건조 또는 희석에 의해 유기 용매가 제거될 수 있다.
- [0105] 본원에서 기술되는 방법을 수행하기 위하여, PVA는 동결건조 또는 동결 전에 수성 조성물에 첨가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 당 및 PVA가 동결건조 또는 동결 전에 입자 조성물과 혼합될 수 있다.
- [0106] PEG-함유 입자의 제조 방법은 멸균 단계를 추가로 포함할 수 있다. 멸균 여과 및 감마-조사와 같은 멸균 방법들이 당업계에 알려져 있다. PVA는 멸균 단계 전 또는 후 중 어느 하나에 첨가될 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG-함유 입자의 제조 방법에서 기술되는 하나 이상의 단계가 무균 조건하에서 수행된다. PVA는 무균 공정 전, 동안 또는 후에 첨가될 수 있다.
- [0107] 약물
- [0108] 본원에서 기술되는 약물에는 수용성 약물 및 난수용성 약물이 포함되는데, 예를 들어 약 5, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.02 또는 0.01 mg/ml 중 어느 것 미만의 용해도를 가지는 약물을 포함하여, 약 20-25℃에서 약 10 mg/ml 미만의 수중 용해도를 가지는 약물일 수 있다. 본원에서 기술되는 약물은 예를 들어 항암제 또는 항신생물제, 항미세관제, 면역억제제, 마취제, 호르몬, 심혈관 장애에 사용하기 위한 작용제, 항부정맥제, 항생제, 항진균제, 항고혈압제, 항천식제, 항염증 작용제, 항관절염 작용제, 혈관활성제, 진통제/해열제, 항우울제, 항당뇨병제, 항진균제, 항염증제, 항불안제, 면역억제제, 항편두통제, 진정제, 항협심증제, 항정신병제, 항조증제, 항관절염제, 항통풍제, 항응고제, 혈전용해제, 항섬유소용해제, 혈류제, 항혈소판제, 항경련제, 항파킨슨병제, 항히스타민제/항소양제, 칼슘 조절에 유용한 작용제, 항바이러스제, 항미생물제, 항감염제, 기관지확장제, 호르

몬, 혈당강하제, 혈중지질저하제, 항궤양/항반사 작용제, 항오심제/항구토제, 및 오일-25 가용성 비타민 (예컨대 비타민 A, D, E, K 등)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물은 단백질, DNA, RNA (siRNA 포함) 등 중 어느 하나이다.

[0109] 일부 실시양태에서, 약물은 항신생물제이다. 일부 실시양태에서, 약물은 화학요법제이다. 적합한 약물에는 타산 (예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀, 오르타탁셀 및 기타 타산), 로미덱신, 에포틸론, 캄프토테신, 콜키신, 겔다나마이신, 아미오다론, 갑상선 호르몬, 암포테리신, 코르티코스테로이드, 프로포폴, 멜라토닌, 시클로스포린, 라파마이신 (시클리무스) 및 유도체, 타크롤리무스, 미코페놀산, 이포스파미드, 비노렐빈, 반코마이신, 겐시타빈, SU5416, 티오테파, 블레오마이신, 진단용 방사선조영제, 및 이들의 유도체가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물에 유용한 다른 난수용성 제약 작용제는 예를 들어 미국 특허 번호 5,916,596, 6,096,331, 6,749,868 및 6,537,539에 기술되어 있다. 약물의 추가적인 예는 난수용성인 것으로서 문헌 ["Therapeutic Category and Biological Activity Index" of The Merck Index (12th Edition, 1996)]에 열거되어 있는 화합물들이 포함된다.

[0110] 일부 실시양태에서, 약물은 파클리탁셀, 도세탁셀, 오르타탁셀 또는 기타 타산 또는 타산 유사체, 17-알릴 아미노 겔다나마이신 (17-AAG), 18-유도체화 겔다나마이신, 캄프토테신, 프로포폴, 아미오다론, 시클로스포린, 에포틸론, 라디시콜, 콤브레타스타틴, 라파마이신, 암포테리신, 리오티로닌, 에포틸론, 콜키신, 티오킨키신 및 그의 이량체, 갑상선 호르몬, 혈관활성 장 펩티드, 코르티코스테로이드, 멜라토닌, 타크롤리무스, 미코페놀산, 에포틸론, 라디시콜, 콤브레타스타틴, 및 이들의 유사체 또는 유도체 중 어느 것이다 (일부 실시양태에서, 이들로 이루어진 군에서 선택된다). 일부 실시양태에서, 약물은 파클리탁셀, 도세탁셀, 오르타탁셀 또는 기타 타산, 겔다나마이신, 17-알릴 아미노 겔다나마이신, 티오킨키신 및 그의 이량체, 라파마이신, 시클로스포린, 에포틸론, 라디시콜 및 콤브레타스타틴 중 어느 것이다 (일부 실시양태에서, 이들로 이루어진 군에서 선택된다). 일부 실시양태에서, 약물은 라파마이신이다. 일부 실시양태에서, 약물은 17-AAG이다. 일부 실시양태에서, 약물은 티오킨키신 이량체 (예컨대 IDN5404)이다.

[0111] 일부 실시양태에서, 약물은 타산 또는 그의 유도체이며, 여기에는 파클리탁셀, 도세탁셀 및 IDN5109 (오르타탁셀), 또는 이들의 유도체가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 조성물은 비-결정질 및/또는 무정형 타산 (예컨대 파클리탁셀 또는 그의 유도체)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 무수 타산 (예컨대 무수 도세탁셀 또는 그의 유도체)를 사용하여 제조된다. 무수 도세탁셀은 도세탁셀 삼수화물 또는 반-수화물과 같은 수화 도세탁셀을 사용하여 제조될 수 있는 것에 비해 더 안정한 제제를 산출하는 것으로 나타났다.

[0112] 당

[0113] 일부 실시양태에서, 입자 조성물에 당이 첨가된다. 예시적인 당에는 예를 들어 수크로스, 말토스, 트레할로스, 크실리톨, 글루코스, 프룩토스, 락토스, 만니톨 및 텍스트린이 포함된다.

[0114] 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 중량 기준 당 (예컨대 수크로스)의 농도는 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20% (w/v) 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 중량 기준 당 (예컨대 수크로스)의 농도는 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20% 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 중량 기준 당 (예컨대 수크로스)의 농도는 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20% 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 중량 기준 당 (예컨대 수크로스)의 농도는 약 20%, 15%, 10%, 5%, 1% 중 어느 것 이하이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 당은 조성물에서 약물의 화학적 안정성을 증가시키는 데에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, 당은 조성물의 여과성을 개선하는 데에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, 당은 건조한 (예컨대 동결건조 또는 동결된) 조성물의 재구성시 발포를 감소시키는 데에 효과적인 양이다. 이러한 개선들은 당이 없는 조성물과 비교하였을 때의 것이다.

[0116] 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 중량 기준 당 (예컨대 수크로스)의 농도는 약 5% 내지 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 중량 기준 수크로스의 농도는 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20% 중 어느 것 이상이다. 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 중량 기준 당 (예컨대 수크로스)의 농도는 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20% 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 중량 기준 당 (예컨대 수크로스)의 농도는 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20% 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 수성 조성물 중 중량 기준 당 (예컨대 수크로스)의 농도는 약 20%, 15%, 10%, 5%, 1% 중 어느 것 이하이다.

- [0117] 일부 실시양태에서, 아미노산 예컨대 모노나트륨 글루타메이트 또는 히스티딘; 메틸아민 예컨대 베타인; 액방성 염 예컨대 마그네슘 술페이트; 폴리에틸렌 예컨대 3가 이상의 당 알콜, 예를 들어 글리세린, 에리트리톨, 글리세롤, 아라비톨 및 소르비톨; 프로필렌 글리콜; 플루로닉(Pluronic); 및 이들의 조합을 포함한 추가적인 안정화 부형제들이 예비-동결건조 또는 동결된 수성 조성물에 첨가될 수 있다. 상기 부형제들은 동결건조 또는 동결시 입자의 물리 화학적 안정성 및 완전성이 유지되도록 하는 적합한 양으로 예비-동결건조 또는 동결된 제제에 첨가된다. 일부 실시양태에서, PVA 및 당 이외에, 다른 안정화 부형제는 첨가되지 않는다.
- [0118] 제약 조성물의 사용 방법
- [0119] 본 발명 조성물의 사용 방법이 또한 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 약물 및 PEG를 포함하고 PVA를 추가로 포함하는 입자를 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 약물에 대하여 반응성인 질환 또는 병태의 치료 방법이 제공된다. 예를 들어 일부 실시양태에서, PVA를 추가로 포함하는 PEG-코팅 입자 중에 난수용성 항신생물 약물 (예컨대 탁산)의 유효량을 포함하며, 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예컨대 인간)에서의 암의 치료 방법이 제공된다. 본원에서 사용되는 "유효량"이라는 용어는 특정 장애, 병태 또는 질환을 치료하기에, 예컨대 그의 증상 중 하나 이상을 개선, 완화, 경감 및/또는 지연하기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 암 또는 기타 원치않는 세포 증식과 관련하여 말하자면, 유효량은 종양이 수축되도록 하고/거나 종양의 성장 속도를 감소시키기에 (예컨대 종양 성장을 억제하기에) 충분한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 발병을 지연하기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 발병 및/또는 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다.
- [0120] 본원에서 기술되는 조성물 (예컨대 탁산, 라파마이신 또는 17-AAG와 같은 항신생물제를 포함하는 조성물)에 의해 치료될 암에는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에서 기술되는 조성물에 의해 치료될 수 있는 암의 예에는 편평세포암, 폐암 (소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평세포 암종 포함), 복막암, 간세포성 암, 위암(gastric/stomach cancer) (위장암 포함), 췌장암, 방광암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암(liver cancer), 방광암, 간암(heptoma), 유방암, 결장암, 흑색종, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암 또는 신암, 간암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간암종, 두경부암, 결장직장암, 직장암, 연조직 육종, 카포시 육종, B-세포 림프종 (저등급/여포성 비-호지킨 림프종 (NHL), 소림프구성 (SL) NHL, 중등급/여포성 NHL, 중등급 미만성 NHL, 고등급 면역모구성 NHL, 고등급 림프모구성 NHL, 고등급 소형 비절단 세포 NHL, 대부피 질환 NHL, 외투 세포 림프종, AIDS-관련 림프종 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 포함), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 골수종, 모발상 세포 백혈병, 만성 골수모구성 백혈병 및 이식후 림프증식성 장애 (PTLD)는 물론, 모반종, 부종 (예컨대 뇌 종양과 관련된 것) 및 메이그스 증후군과 관련된 비정상적 혈관 증식이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 전이성 암 (즉 원발성 종양으로부터 전이된 암)의 치료 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 세포 증식 및/또는 세포 이동의 감소 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 증식증의 치료 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 진행 단계(들)에 있는 암의 치료 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 진행성 유방암, 단계 IV 유방암, 국소 진행성 유방암 및 전이성 유방암을 포함한 유방암 (HER2 양성 또는 HER2 음성일 수 있음)의 치료 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 예를 들어 비-소세포 폐암 (NSCLC 예컨대 진행성 NSCLC), 소세포 폐암 (SCLC 예컨대 진행성 SCLC) 및 폐에서의 진행성 고형 악성 종양을 포함한 폐암이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암, 두경부암, 위 악성종양, 흑색종 (전이성 흑색종 포함), 결장직장암, 췌장암 및 고형 종양 (예컨대 진행성 고형 종양)이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 결장직장암, 직장암, 비-소세포 폐암, 비-호지킨 림프종 (NHL), 신세포 암, 전립선암, 간암, 췌장암, 연조직 육종, 카포시 육종, 카르시노이드 암종, 두경부암, 흑색종, 난소암, 중피종, 신경교종, 교모세포종, 신경모세포종 및 다발성 골수종 중 어느 것이다 (일부 실시양태에서는 이들로 이루어진 군에서 선택됨). 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다.
- [0122] 본원에서 기술되는 조성물을 투여받기에 적합한 개체는 약물의 특성은 물론, 치료 및/또는 예방될 질환/병태/장애에 따라 달라진다. 따라서, 개체라는 용어에는 척추동물, 포유동물 및 인간 중 어느 것도 포함된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비제한적으로 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류 또는 영장류를 포함한 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.
- [0123] 본원에서 기술되는 조성물은 단독으로, 또는 난수용성 제약 작용제를 포함한 다른 제약 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물이 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 함유하는 경우, 그것은 비제한적으로 카르보플라틴, 나벨빈(Navelbine)® (비노렐빈), 안트라사이클린 (독실(Doxil)), 라파티닙 (GW57016), 헤르셉틴

(Herceptin), 겐시타빈 (겐자르(Gemzar)®), 카페시타빈 (젤로다(Xeloda)®), 알립타, 시스플라틴, 5-플루오로우라실, 에피루비신, 시클로포스파미드, 아바스틴, 벨케이드(Velcade)® 등을 포함한 1종 이상의 다른 화학요법제와 공동-투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 타산 조성물은 항대사물질 (뉴클레오시드 유사체 포함), 백금-기재 작용제, 알킬화제, 티로신 키나제 억제제, 안트라사이클린 항생제, 빈카 알칼로이드, 프로테아솜 억제제, 마크롤리드 및 토포이소머라제 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 화학요법제와 공동-투여된다. 이들 및 기타 제약 작용제들은 약물 (예컨대 타산)과 동일한 조성물 중에, 또는 약물 (예컨대 타산)-함유 조성물과 동시에 또는 순차적으로 투여되는 별도의 조성물 중에 존재할 수 있다. 다른 작용제 (또는 치료 방법)와의 타산의 입자 체제를 사용하는 조합 요법에 대해서는 예를 들어 국제 특허 출원 번호 PCT/US06/006167, PCT/US09/067766, PCT/US10/027159 및 PCT/US11/037450에 기술되어 있다.

[0124] 개체 (예컨대 인간)에게 투여되는 본 발명 조성물의 투여량은 구체적인 조성물, 투여 방법 및 치료되는 구체적인 질환에 따라 달라지게 된다. 투여량은 특정 질환에 대한 치료 또는 예방 반응과 같은 바람직한 반응을 도출하기에 충분해야 한다. 예를 들어, 조성물 중 파클리탁셀의 투여량은 3주 일정으로 제공될 경우  $100\text{--}400\text{ mg/m}^2$ , 또는 매주 일정으로 제공될 경우  $50\text{--}250\text{ mg/m}^2$ 의 범위일 수 있다. 또한, 규칙적인 처방계획 (예컨대 매일 또는 주 당 수회)으로 제공될 경우, 투여량은 약 5 내지 약  $75\text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약 5 내지 약  $10\text{ mg/m}^2$ , 약 10 내지 약  $25\text{ mg/m}^2$ , 약 25 내지 약  $40\text{ mg/m}^2$ , 약 40 내지 약  $50\text{ mg/m}^2$ , 약 50 내지 약  $60\text{ mg/m}^2$ , 약 60 내지 약  $65\text{ mg/m}^2$ , 약 65 내지 약  $70\text{ mg/m}^2$ , 약 70 내지 약  $75\text{ mg/m}^2$  중 어느 하나의 범위일 수 있다.

[0125] 본원에서 기술되는 조성물은 예를 들어 정맥내, 동맥내, 폐내, 경구, 흡입, 소포내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 척수강내, 경점막 및 경피를 포함한 다양한 경로를 통하여 개체 (예컨대 인간)에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 기도의 병태를 치료하기 위하여 흡입에 의해 투여될 수 있다. 조성물은 폐 섬유증, 폐쇄성 세기관지염, 폐암, 기관지폐포 암종 등과 같은 호흡기 이상을 치료하는 데에 사용될 수 있다.

[0126] 일부 실시양태에서, 본 발명은 약물을 포함하고 PVA를 추가로 포함하는 PEG-코팅 입자의 제약 조성물로서, 제약 조성물 중 총 PVA의 약 2% 미만이 입자와 회합되어 있으며, 제약 조성물이 밀봉된 바이알에 함유되는 것인, 제약 조성물을 제공한다. 적합한 포장 내에 본원에서 기술되는 조성물을 포함하는 제조품이 또한 제공된다. 본원에서 기술되는 조성물을 위한 적합한 포장에 대해서는 당업계에 알려져 있는데, 예를 들어 바이알 (예컨대 밀봉된 바이알), 용기, 앰플, 병, 자아(jar), 유연성 포장 (예컨대 밀봉된 마일라(Mylar) 또는 플라스틱 백) 등이 포함된다. 이러한 제조품은 추가적으로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다. 본원에서 기술되는 조성물을 포함하는 단위 투여 형태가 또한 제공된다. 이러한 단위 투여 형태는 단일 또는 다수의 단위 투여량으로 적합한 포장 내에 저장될 수 있으며, 추가적으로 멸균 및 밀봉될 수도 있다.

[0127] 본 발명은 또한 본원에서 기술되는 조성물 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제조품)을 포함하는 키트를 제공하는 데, 본원에서 추가적으로 기술되는 용도와 같은 조성물의 사용 방법에 대한 지침서(들)를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 키트는 상기한 포장을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 키트는 상기한 포장, 및 완충제를 포함하는 제2의 포장을 포함한다. 본원에서 기술되는 키트는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 시린지, 및 본원에서 기술되는 임의의 방법을 수행하기 위한 지침서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하여, 상업적 관점 및 사용자의 관점에서 바람직한 다른 재료들을 추가로 포함할 수도 있다.

[0128] 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 이상 중 어느 것과 같은 장기간의 기간 동안 개체에게 효과적인 치료를 제공하기 위한 충분한 투여량의 본원에서 개시되는 바와 같은 약물 (예컨대 파클리탁셀)이 함유된 키트가 제공될 수도 있다. 키트는 또한 약물 및 제약 조성물의 다수의 단위 투여량, 그리고 사용 지침서를 포함할 수 있으며, 약국, 예를 들어 병원 약국 및 조제 약국에서의 저장 및 사용에 충분한 양으로 포장될 수도 있다.

[0129] 하기는 본 발명의 방법 및 조성물에 대한 실시예이다. 상기에서 제공된 일반적인 기술에 근거하여 다양한 다른 실시양태들이 실시될 수 있다는 것을 알아야 한다.

## [0130] 실시예

### [0131] 실시예 1

[0132] 본 실시예는 동결-해동 또는 동결건조 또는 동결 후 입자의 재구성에 대한 부형제의 조사에 대해 기술한다. 물/오일 (W/O) 에멀전법을 사용하여, 입자 체제 배치를 제조하였다. 간단하게 말하자면, 120 mg의 PEG-PLGA (5K:33K), 78 mg의 PLGA (L:G=85:15) 및 9 mg의 파클리탁셀을 함유하는 6 ml의 에틸 아세테이트/디클로로메탄

용액을 제조하였다. 상기 유기 혼합물을 30 ml의 수성 상에 첨가하였다. 혼합물을 유화한 다음, 고압 균질화에 적용하였다. 다음에, 유기 용매를 제거하였다. 동일한 제제 조성을 사용하여 3개의 배치를 제조하고, 함께 모은 후, 여과하였다. 냉수로 현탁액을 세척하고, 20 ml의 최종 부피까지 추가 농축한 후, 얼음 상에 위치시켰다.

[0133] 원액으로서, 수중 50% (500 mg/ml) 수크로스를 제조하였다. 이 원액에, 다양한 양의 75% 가수분해 PVA (아크로스(Acros) 로트 #A01378570), PVP 포비돈(Povidone) K-90 (스펙트럼 랩스(Spectrum Labs)) 및 PEG 6000 (햄프턴 리서치(Hampton Research))를 첨가하여 5× 농축된 원액을 산출하였다. 이들 원액 1.33 ml를 2 ml의 입자 현탁액에 첨가하여, 원하는 최종 부형제 농도를 산출하였다. 입자 조성물을 동결건조 또는 동결하였다. 표 1에 다양한 부형제 첨가시의 동결-해동 실험 결과를 제공하였다.

[0134] 동적 광 산란 기기 (제타사이저 나노(Zetasizer Nano) ZS, 말베른 인스트루먼츠(Malvern Instruments))를 사용하여 입자 현탁액을 분석하였다. 제조된 입자는 여과 후 및 동결건조 또는 동결 전에 137 nm의  $Z_{avg}$  직경을 가졌다.

[0135] 표 1에 나타낸 바와 같은 결과는 부형제로서 사용된 수크로스 및 PEG/수크로스가 입자 현탁액에서의 응집체 또는 침전물의 형성을 방지하기는 하였지만, 입자의 크기가 동결-해동 주기 후 증가를 나타낸다는 것을 나타내고 있다. 그에 비해, 부형제로서의 PVA/수크로스의 사용은 향상된 입자 크기 회복률을 나타내었다. 그 크기는 원래의 동결-전 입자 크기와 거의 동일하였다. 회복률은 더 낮은 PVA 농도에서 (1%에 대비한 0.5%) 더 우수하였다 (174.1 nm에 대비한 136.3 nm). 이는 입자에 우수한 동결-해동 안정성을 부여하는 최적의 PVA 농도가 존재한다는 것을 나타낸다.

## 표 1

동결보호제를 스크리닝하기 위한 동결-해동 실험의 결과

사용된 부형제	동결-해동 후의 $Z_{avg}$ 직경	관찰*
20% 수크로스	203.5 nm	불안정성/응집체 없음
10% 수크로스	203.5 nm	불안정성/응집체 없음
0.5%PVA + 10% 수크로스	136.3 nm	약간의 잔사
1%PVA + 10% 수크로스	174.1 nm	잔사
0.5%PVP + 10% 수크로스	N/A	침전물
1 %PVP + 10% 수크로스	N/A	침전물
3 %PEG (6000)+ 10% 수크로스	241.5	불안정성/응집체 없음

\*: "불안정성"은 육안으로 보이는 침전물 또는 물리적 불균질성의 존재를 지칭함. "응집체"는 눈에 보이거나 현미경으로 관찰가능한 미립자를 지칭함. "잔사"는 눈에 보이는 대형 응집체를 지칭함.

[0136]

[0137] 실시예 2

[0138] 본 실시예는 동결건조 또는 동결 후 입자의 재구성에 대한 부형제로서의 상이한 등급의 PVA의 조사에 대해 기술한다. 물/오일 (W/O) 에멀전법을 사용하여, 입자 제제 배치를 제조하였다. 간단하게 말하자면, 600 mg의 PEG-PLGA (L:G=50:50) (5K:33K), 390 mg의 *d,l* PLA (80K) 및 45 mg의 파클리탁셀을 함유하는 30 ml의 에틸 아세테이트/디클로로메탄 용액을 제조하였다. 상기 유기 혼합물을 180 ml의 수성 상에 첨가하였다. 혼합물을 유화한 다음, 고압 균질화에 적용하였다. 다음에, 유기 용매를 제거하였다. 동일한 제제 조성을 사용하여 3개의 배치를 제조하고, 함께 모은 후, 여과하였다. 냉수로 현탁액을 세척하고, 43 ml의 최종 부피까지 추가 농축한 후, 얼음 상에 위치시켰다.

[0139] 5× 원액으로서, 수중 50% 수크로스를 제조하였다. 다양한 양의 75% 가수분해 PVA (아크로스 로트 #A01378570) 및 PVA 15K (MP 바이오메디칼(BioMedical))를 포함하는 원액을 제조하여, 2종 PVA의 5× 농축 원액을 산출하였다. 5% PVA 원액은 1%의 최종 PVA 농도를 산출한 반면, 1% PVA 원액은 0.2%의 최종 PVA 농도를 산출하였다. 각각 0.66 ml의 수크로스 원액 및 0.66 ml의 PVA 원액을 2 ml의 입자 현탁액에 첨가하여, 원하는 최종 부형제 농도를 산출하였다. 제조된 입자는 여과 후 114.3 nm의 크기를 가졌다. 제네시스(Genesis) 25 EL 파일럿-규모 동결 건조기 (SP 인더스트리즈(SP Industries))에서 하기 표 2에 기술되어 있는 동결-건조 주기를 사용하여, 동결건조를 수행하였다.

[0140] 동결건조 후, 3 ml의 염수를 사용하여 입자를 재구성하였다. 그 결과 및 관찰을 표 3에 나타내었다. 이러한 결과는 수크로스와 조합하여 PVA를 사용하는 것이 입자 제제의 재구성을 상당히 개선한다는 것을 나타낸다. 동

결건조 또는 동결된 샘플에 대하여 관찰하였을 때, PVA 15K를 사용한 경우, PVA 농도와 재구성 후 최종 크기 사이에 상관관계가 존재하였는데, 더 낮은 농도의 PVA가 응집을 덜 초래하였다. PVA가 첨가된 경우, 실질적인 크기 변화는 관찰되지 않았다.

표 2

부형제를 조사하는 데에 사용된 동결건조 주기의 기술 (H=일정, R=구배)

동결					
단계	온도 (°C)	시간 (분)	R/H	총 주기 시간 (분)	
1	25	10	H	10	
2	-48	70	R	80	
3	-48	240	H	320	
일차 건조					
단계	온도 (°C)	시간 (분)	R/H	Vac (mTorr)	총 주기 시간 (분)
1	-48	30	H	50	350
2	-40	15	R	50	365
3	-40	1255	H	50	1620
4	-40	1255	H	50	2875
5	-40	1255	H	50	4130
6	-40	1255	H	50	5385
7	-40	1255	H	50	6640
이차 건조					
단계	온도 (°C)	시간 (분)	R/H	Vac (mTorr)	총 주기 시간 (분)
1	5	1255	R	50	7895
2	5	240	H	50	8135

[0141]

표 3

10% 수크로스 및 조합된, 상이한 농도에서의 적절한 동결건조보호에 대한 PVA 부형제의 스크리닝

사용된 부형제	재구성된 크기	관찰*
10% 수크로스	143.9 nm	응집체
0.2% PVA (75% 가수분해됨)+10% 수크로스	119.5 nm	불안정성 또는 응집체 없음
0.5% PVA (75% 가수분해됨)+10% 수크로스	118.2 nm	불안정성 또는 응집체 없음
1.0% PVA (75% 가수분해됨)+10% 수크로스	120.3 nm	최소한의 응집체
0.2% PVA (15K)+10% 수크로스	123.7 nm	최소한의 응집체
0.5% PVA (15K)+10% 수크로스	128.1 nm	불안정성 또는 응집체 없음
1.0% PVA (15K)+10% 수크로스	136.2 nm	불안정성 또는 응집체 없음

\*:"불안정성"은 육안으로 보이는 침전물 또는 물리적 불균질성의 존재를 지칭함. "응집체"는 눈에 보이거나 현미경으로 관찰가능한 미립자를 지칭함. "잔사"는 눈에 보이는 대형 응집체를 지칭함.

[0142]

[0143]

실시예 3

[0144]

본 실시예는 동결건조 또는 동결시 입자를 위한 부형제로서의 다양한 분자량을 가지는 PVA 등급 및 수크로스의 조사에 대해 기술한다. 물/오일 에멀전법을 사용하여, 입자 제제 배치를 제조하였다. 간단하게 말하자면, 1.5 g의 PEG-PLGA (L:G=50:50) (5K:33K), 0.975 g의 *d,l* PLA 및 112 mg의 파클리탁셀을 함유하는 75 ml의 에틸 아세테이트/디클로로메탄 용액을 제조하였다. 상기 유기 혼합물을 375 ml의 수성 상에 첨가하였다. 혼합물을 유회한 다음, 고압 균질화에 적용하였다. 다음에, 유기 용매를 제거하였다. 최종 입자 용액을 물을 사용하여 250 ml가 되도록 하였다. 다음에, 현탁액을 여과하였다. 냉수로 현탁액을 세척하고, 4회 추가 농축한 후, 얼음 상에 위치시켰다. 제타사이저 나노 ZS에 의해 측정하였을 때, 여과 후 입자는 129.8 nm의 크기를 가졌다. 시그마 알드리치(Sigma Aldrich)로부터, 분자량 13,000, 31,000, 85,000 및 124,000의 PVA (85% 가수분해됨)를 입수하였다. 표 4에 기술되어 있는 바와 같이, 10% (wt)의 수크로스와 함께, PVA를 상이한 농도로 입자 용액에 첨가하였다.

표 4

상이한 분자량의 PVA를 사용한 동결-건조 연구를 수행하기 위한 샘플 제조

단계 1: 30 ml 이상의 용액 A = 50% 수크로스 제조  
단계 2: 1% PVA + 50% 수크로스 농도의 수크로스 및 다양한 PVA 중합체 용액 제조 / B = 1% PVA<sub>MW</sub> + 50% 수크로스  
단계 3: 서로 다른 바이알에서 하기 표에 제시되어 있는 비의 용액 제조

첨가제 ⇒	0.02% PVA <sub>MW</sub> (5X)	0.05% PVA <sub>MW</sub> (5X)	0.1% PVA <sub>MW</sub> (5X)	0.2% PVA <sub>MW</sub> (5X)
1) PVA (M.W. 13,000)	4.5 ml A + 0.5 ml B <sub>13000</sub>	3.75 ml A + 1.25 ml B <sub>13000</sub>	2.5 ml A + 2.5 ml B <sub>13000</sub>	B <sub>13000</sub>
2) PVA (M.W. 31,000)	4.5 ml A + 0.5 ml B <sub>31000</sub>	3.75 ml A + 1.25 ml B <sub>31000</sub>	2.5 ml A + 2.5 ml B <sub>31000</sub>	B <sub>31000</sub>
3) PVA (M.W. 85,000)	4.5 ml A + 0.5 ml B <sub>85000</sub>	3.75 ml A + 1.25 ml B <sub>85000</sub>	2.5 ml A + 2.5 ml B <sub>85000</sub>	B <sub>85000</sub>
4) PVA (M.W. 124,000)	4.5 ml A + 0.5 ml B <sub>124000</sub>	3.75 ml A + 1.25 ml B <sub>124000</sub>	2.5 ml A + 2.5 ml B <sub>124000</sub>	B <sub>124000</sub>

[0145]

[0146]

PVA/수크로스의 첨가에 의해 입자 용액을 제조한 후, 바이알을 제네시스 25 EL 동결건조기에 위치시키고, 표 2에 기술되어 있는 동결건조 또는 동결 주기에 적용하였다. 동결건조 또는 동결 주기가 완료된 후, 입자는 분말 형태로 건조되었다. 건조된 입자의 재구성을 연구하기 위하여, 2.5 ml의 DI수를 각 바이알에 천천히 첨가한 후, 추가 분석 전에 5분 동안, 입자를 평형화시켰다. 재구성시, 제타사이저 나노 ZS를 사용하여 입자 현탁액을 분석하였다. 수득된 결과를 표 5에 나타내었다.

[0147]

부형제로서 PVA 85K 및 124K를 사용하여 동결건조된 모든 바이알이 눈에 보이는 응집체를 동반하여 저조하게 재구성된 것으로 관찰되었다. 0.1 및 0.2% (wt) 농도의 PVA 13K 및 31K를 사용하여 동결건조된 바이알은 눈에 보이는 미립자 또는 현미경으로 관찰되는 응집체가 없이, 우수하게 재구성되었다.

[0148]

제타사이저 나노 ZS에 의해 측정하였을 때, 0.1 및 0.2% (wt) 농도의 PVA 13K 및 31K를 사용하여 동결건조된 바이알은 동결건조 전에 현탁액에서 측정된 입자 크기에 비해 10% 이하로 더 큰 입자 크기로 재구성되었다는 것 역시 관찰되었다. 0.2% (wt)의 농도로 PVA 13K가 첨가된 경우, 입자 크기는 동결건조-전 크기에 비해 4% 미만으로 증가되었다.

표 5

동결-건조 주기 동안 10% 수크로스와 함께 부형제로서 사용되었을 때의 상이한 분자량을 가지는 PVA에서 수득된 재구성 Z<sub>avg</sub> 입자 직경. 괄호 안의 값은 상응하는 입자 크기 분포의 다분산 지수를 나타냄.

첨가제 »	0.02%	0.05%	0.10%	0.20%
PVA <sub>13K</sub>	161.4 (0.230)	145.2 (0.260)	138.6 (0.255)	133.6 (0.224)
PVA <sub>31K</sub>	138.2 (0.228)	142.3 (0.257)	143.1 (0.260)	136.3 (0.236)
PVA <sub>85K</sub>	143.4 (0.267)	145.8 (0.262)	155.9 (0.283)	155.1 (0.287)
PVA <sub>124K</sub>	141.3 (0.226)	147.9 (0.271)	174.0 (0.243)	189.9 (0.342)

[0149]

[0150]

상기한 본 발명이 이해의 명료성을 목적으로 예시 및 실시예에 의해 다소 상세하게 기술되기는 하였지만, 기술 내용 및 실시예가 본 발명의 영역을 제한하는 것으로 간주되어서는 아니 된다.