



등록특허 10-2047634



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년11월21일  
(11) 등록번호 10-2047634  
(24) 등록일자 2019년11월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/436* (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)  
*A61K 31/675* (2006.01) *A61K 31/685* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61K 47/42* (2017.01)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 9/19* (2006.01)  
*A61K 9/51* (2006.01) *A61N 5/10* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/436* (2013.01)  
*A61K 31/517* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7001911(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2008년03월07일  
심사청구일자 2019년02월19일
- (85) 번역문제출일자 2019년01월21일
- (65) 공개번호 10-2019-0009842
- (43) 공개일자 2019년01월29일
- (62) 원출원 특허 10-2017-7002049  
원출원일자(국제) 2008년03월07일  
심사청구일자 2017년02월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/003096
- (87) 국제공개번호 WO 2008/109163  
국제공개일자 2008년09월12일
- (30) 우선권주장  
60/905,735 2007년03월07일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문현  
WO2006089292 A1  
WO2004052401 A1  
JP2006524632 A

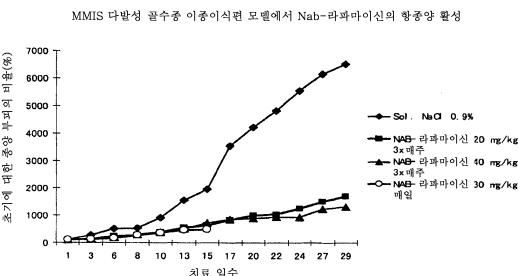
전체 청구항 수 : 총 45 항

심사관 : 윤동준

(54) 발명의 명칭 항암제로서 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자

**(57) 요약**

본원은 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자를 투여하여 암을 치료, 안정화, 예방 및/또는 지연시키기 위한 방법을 특징으로 한다. 또한, 본 발명은 담체 단백질 및 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태)을 제공한다. 본 발명은 추가로 개체에게 유효량의 라파  
(뒷면에 계속)

**대 표 도 - 도7**

마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 및 제2 요법을 투여하는 것을 포함하는, 암 치료를 위한 조합 요법을 제공한다.

## &lt;색인어&gt;

암, 나노입자, 라파마이신, 유도체, 항암제, 알부민, 단백질

## (52) CPC특허분류

*A61K 31/675* (2013.01)  
*A61K 31/685* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61K 47/42* (2013.01)  
*A61K 9/0019* (2013.01)  
*A61K 9/19* (2013.01)  
*A61K 9/5169* (2013.01)  
*A61N 5/10* (2018.08)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

## (30) 우선권주장

60/905,767	2007년03월07일	미국(US)
60/905,669	2007년03월07일	미국(US)
60/905,787	2007년03월07일	미국(US)
60/905,662	2007년03월07일	미국(US)
60/905,750	2007년03월07일	미국(US)
60/905,672	2007년03월07일	미국(US)
60/905,663	2007년03월07일	미국(US)
60/905,734	2007년03월07일	미국(US)
60/923,248	2007년04월13일	미국(US)
60/923,456	2007년04월13일	미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

라파마이신 또는 그의 유도체 및 일부민을 포함하는 나노입자를 포함하고, 항대사물질체, 백금계 물질, 알킬화제, 안트라사이클린 항생제, 빈카 알칼로이드, 프로테아좀 억제제, 토포이소머라제 억제제, 키나제 억제제, AKT 키나제 억제제, 티로신 키나제 억제제, 치료 항체, p110  $\alpha$ -특이적 억제제, mTOR 경로의 억제제, TORC1을 포함하는 신호전달 경로에 영향을 미치는 물질, TORC2를 포함하는 신호전달 경로에 영향을 미치는 물질, 및 PI3K/Akt 경로의 억제제로 이루어진 군 중에서 선택된 치료제의 투여를 포함하는 화학요법과 함께 사용되며, 여기서 라파마이신의 유도체가 벤조일 라파마이신, 옥사아자시클로헵트리아콘틴, 템시로리무스 (CCI-779 (와이어쓰 (Wyeth))), 에베로리무스 (RAD001 (노바티스 (Novartis))), 피메크로리무스 (ASM981), 32-데옥소라파마이신 (SAR943), 조타롤리무스 (ABT-578), 리다포롤리무스 (AP23573) 및 비오리무스 (Biolimus) A9로 이루어진 군에서 선택된 것인, 개체에서의 암 치료에 사용되는 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 화학요법이 PI3K/Akt 경로의 억제제의 투여를 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, PI3K/Akt 경로의 억제제가 PI3 키나제, Akt, PDK1, RAPTOR (mTOR의 경우, 조절 연관 단백질), TSC1 (결절 경화증 복합체 1), TSC2, PTEN (포스파타제 및 태네신 상동체), 사이클린 D, HIF1, HIF2, Glut1, LAT1, c-Myc, RHEB, 릭토르 (Rictor), S6K, 4EBP1, cAMP, cAMPK, G $\beta$ L, IRS, PIP2, PIP3, Rho, Ras, Ab1, PKC, eIF4E, PDGFR, VEGFR 또는 VHL의 억제제인 조성물.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, PI3K/Akt 경로의 억제제가 PI3 키나제를 억제하는 치료제인 조성물.

#### 청구항 5

제2항에 있어서, PI3K/Akt 경로의 억제제가 AKT 키나제 억제제인 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, AKT 키나제 억제제가 페리포신인 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 화학요법이 키나제 억제제의 투여를 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 키나제 억제제가 티로신 키나제 억제제인 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 에를로티닙인 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 화학요법이 토포이소머라제 억제제의 투여를 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 토포이소머라제 억제제가 독소루비신인 조성물.

### 청구항 12

제1항에 있어서, 화학요법이 mTOR 경로의 억제제의 투여를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 13

제1항에 있어서, 화학요법이 TORC1을 포함하는 신호전달 경로에 영향을 미치는 물질의 투여를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 14

제1항에 있어서, 화학요법이 TORC2를 포함하는 신호전달 경로에 영향을 미치는 물질의 투여를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 15

제1항에 있어서, 화학요법이 아드리아마이신, 콜하친, 시클로포스파미드, 악티노마이신, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 미토마이신, 밸루비신, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 플루오로우라실, 카르보플라틴, 카르무스틴 (BCNU), 메틸 CCNU, 시스플라틴, 에토포시드, 인터페론, 캄프토테신 및 그의 유도체, 페네스테린, 토페데칸, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 타목시펜, 피포술판, nab-5404, nab-5800, nab-5801, 이리노테칸 (Irinotecan), 헌터 킬러 (Hunter Killer) 웨티드 ("HKP"), 켐시타빈, 헤르셉틴(Herceptin), 비노렐빈, 독실 (Doxil), 카페시타빈, 알림타(Alimta), 아바스틴(Avastin), 벨케이드(Velcade), 타르세바(Tarceva), 뉴라스타 (Neulasta), 라파티닙(Lapatinib), 소라페닙(Sorafenib) 및 그의 유도체로 이루어진 군 중에서 선택된 화학요법 제의 투여를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 16

제15항에 있어서, 화학요법이 미토마이신의 투여를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 17

제15항에 있어서, 화학요법이 시스플라틴의 투여를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 18

제15항에 있어서, 화학요법이 켐시타빈의 투여를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 19

제15항에 있어서, 화학요법이 밸루비신의 투여를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 20

제1항에 있어서, 조성물을 사용하는 제1 요법 및 화학요법이 순차적으로 수행되는 것인 조성물.

### 청구항 21

제1항에 있어서, 조성물을 사용하는 제1 요법 및 화학요법이 동시에 수행되는 것인 조성물.

### 청구항 22

제1항에 있어서, 화학요법이 치료제의 투여를 포함하고, 여기서의 치료제는 상기 치료제 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 내에 존재하는 것인 조성물.

### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 고령 종양인 조성물.

### 청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 다발성 골수종, 췌장암, 뇌암, 폐암, 흑색종, 중피종, 신경내

분비암, 신세포 암종, 두경부암(head and neck cancer), 자궁내막암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평세포 자궁경부암 또는 자궁암, 또는 방광암으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조성물.

### 청구항 25

제24항에 있어서, 암이 신세포 암종인 조성물.

### 청구항 26

제24항에 있어서, 암이 두경부암인 조성물.

### 청구항 27

제24항에 있어서, 암이 자궁내막암인 조성물.

### 청구항 28

제24항에 있어서, 암이 유방암인 조성물.

### 청구항 29

제24항에 있어서, 암이 난소암인 조성물.

### 청구항 30

제24항에 있어서, 암이 전립선암인 조성물.

### 청구항 31

제24항에 있어서, 암이 편평세포 자궁경부 또는 자궁암인 조성물.

### 청구항 32

제24항에 있어서, 암이 방광암인 조성물.

### 청구항 33

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 PI3K 활성화, AKT 활성화, 또는 PI3K 및 AKT 둘다의 활성화를 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 34

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 HER2 음성인 조성물.

### 청구항 35

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 ER 음성, PgR 음성, 또는 ER 및 PgR 둘 다에 음성인 조성물.

### 청구항 36

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 일부민이 인간 혈청 일부민인 조성물.

### 청구항 37

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중의 나노입자의 평균 직경이 200 nm 이하인 조성물.

### 청구항 38

제37항에 있어서, 조성물 중의 나노입자의 평균 직경이 100 nm 이하인 조성물.

### 청구항 39

제37항에 있어서, 나노입자가 멸균 여과가능한 것인 조성물.

**청구항 40**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자가 일부만으로 코팅된 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 것인 조성물.

**청구항 41**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐포내, 피하, 수막강내, 폐내, 근육내, 기관지내, 안구내, 경피, 경구 또는 흡입 경로를 통해 투여되는 것인 조성물.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 조성물이 정맥내 경로를 통해 투여되는 것인 조성물.

**청구항 43**

제41항에 있어서, 조성물이 폐포내 경로를 통해 투여되는 것인 조성물.

**청구항 44**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 라파마이신을 포함하는 조성물.

**청구항 45**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 인간인 조성물.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001] <관련 출원에 대한 교차 참조>

[0002] 본원은 각각 그 전체 개시내용이 본원에 참고로 포함된, 2007년 3월 7일 출원된 가출원 60/905,669, 2007년 3월 7일 출원된 가출원 60/905,734, 2007년 3월 7일 출원된 가출원 60/905,662, 2007년 3월 7일 출원된 가출원 60/905,735, 2007년 3월 7일 출원된 가출원 60/905,672, 2007년 3월 7일 출원된 가출원 60/905,787, 2007년 3월 7일 출원된 가출원 60/905,663, 2007년 3월 7일 출원된 가출원 60/905,767, 2007년 3월 7일 출원된 가출원 60/905,750, 2007년 4월 13일 출원된 가출원 60/923,248, 및 2007년 4월 13일 출원된 가출원 60/923,456을 기초로 한 우선권을 주장한다.

[0003] 본원은 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자를 사용하여 암을 치료, 안정화, 예방 및/또는 지연시키기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 또한, 본원은 개체에게 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 유효량의 나노입자 및 제2 요법을 투여하는 것을 포함하는, 암 치료를 위한 조합 요법을 제공한다.

**배경 기술**

[0004] 약물 및/또는 방사선 요법에 대한 매우 많은 종양의 반응 실패가 암 치료에서의 심각한 문제이다. 사실, 화합요법 분야의 확실한 진보에도 불구하고, 상기 문제는 다수의 가장 우세한 형태의 인간 암이 아직도 효과적인 화학치료 시술에 저항하는 주요 이유 중의 하나이다.

[0005] 암은 현재 주로 세 유형의 요법, 즉 수술, 방사선 및 화학요법 중의 하나 또는 이들의 조합으로 치료된다. 수술은 종양 전체 또는 일부를 신체에서 제거하는 전통적인 방법이다. 일반적으로, 수술은 초기의 암을 치료하는 것에만 효과적이다. 수술은 때로 특정 부위, 예를 들어 유방, 결장 및 폐부에 위치한 종양을 제거하는데 효과적인 반면, 의사가 접근할 수 없는 다른 부위에 위치한 종양이나 범발성 신생 상태, 예를 들어 백혈병의 치료에는 사용될 수 없다. 50% 초과의 암 환자에서, 암 진단을 받았을 때, 이들은 수술 치료에 의한 효과를 더 이상 볼 수 없는 상태이다. 수술 절차는 수술 동안 혈액 순환을 통해 종양 전이를 증가시킬 수 있다. 대부분의 암 환자는 진단 또는 수술시에 암으로 사망하는 것이 아니라, 암의 전이 및 재발로 인해 사망한다.

[0006] 다른 요법도 종종 비효과적이다. 방사선 요법은 초기 및 중기의 암에서 임상적으로 국소성 질환이 있는 환자에 대해서만 효과적이고, 전이된 말기 암에 대해서는 비효과적이다. 비정상적인 조직에 의해 흡수되는 선량을 최

대로 하고 정상 조직 근처에 흡수되는 선량을 최소로 하기 위해, 방사선은 일반적으로 비정상적인 증식성 조직을 함유하는 대상의 신체의 한정된 부위에만 적용된다. 그러나, 비정상적인 조직에 치료 방사선을 선택적으로 투여하기는 어렵다(불가능하지 않다면). 따라서, 비정상적인 조직에 근접한 정상 조직도 치료 과정을 통해 잠재적으로 손상을 일으키는 선량의 방사선에 노출된다. 따라서, 비정상 증식성 세포를 파괴할 때 방사선 치료 기술의 효능은 정상 세포 주변에서의 세포독성 효과와 관련되어 균형을 이룬다. 이 때문에, 방사선 요법 기술은 본래 좁은 범위의 치료 지수를 갖게 되고, 이로 인해 대부분의 종양의 부적절한 치료를 야기한다. 가장 우수한 방사선 치료 기술도 불완전한 종양 감소, 종양 재발, 종양의 존재량 증가 및 방사선 내성 종양의 유도를 야기할 수 있다.

**[0007]** 화학요법은 세포 복제 또는 세포 대사작용의 파괴를 수반한다. 화학요법은 효과적일 수 있으나, 심각한 부작용, 예를 들어 구토, 백혈구 감소, 탈모, 체중 감소 및 다른 독성 효과가 존재한다. 극심한 독성 부작용 때문에, 많은 암 환자는 완전한 화학요법 방식을 성공적으로 완료할 수 없다. 화학요법-유도 부작용은 각 환자의 삶의 질에 상당한 영향을 미치며, 치료를 받는 환자의 순응도에 매우 큰 영향을 줄 수 있다. 또한, 화학치료제는 일반적으로 이를 약물 투여에서 주요 투여량-제한 독성이다. 예를 들어, 점막염은 5-FU, 메토트렉세이트, 및 항종양성 항생제, 예를 들어 독소루비신을 비롯한 여러 항암제에 대한 주요 투여량 제한 독성 중 하나이다. 다수의 이들 화학요법-유도 부작용은 심각할 경우 입원하거나, 통증 치료를 위해 진통제를 사용한 치료를 필요로 할 수 있다. 일부 암 환자는 화학요법에 대한 관용성 부족으로 인해 화학요법 때문에 사망한다. 항암 약물의 극심한 부작용은 이러한 약물의 표적 특이성 부족으로 인해 야기된다. 상기 약물은 의도된 표적 종양뿐만 아니라 개체의 대부분의 정상 기관을 통해서 순환한다. 약물의 일부만이 올바르게 표적화되기 때문에, 부작용을 야기하는 표적 특이성의 부족은 또한 화학요법의 효능을 감소시킨다. 화학요법의 효능은 표적 종양 내에 항암 약물이 보유되는 정도가 불량하기 때문에 추가로 감소된다.

**[0008]** 화학요법과 연관된 다른 문제는 약물 내성의 발생이다. 약물 내성은 질환이 치료 약물 또는 약물들에 반응하지 않는 상황을 지칭하는 것이다. 약물 내성은 질환이 약물 또는 약물들에 결코 반응하지 않는 것을 의미하는 고유 약물 내성일 수 있거나, 질환이 이전에는 반응하던 약물 또는 약물들에 대한 반응을 멈춘 것을 의미하는 후천성 약물 내성일 수 있다. 조합 화학요법을 포함하는 조합 요법은 내성 세포의 출현을 방지하고 이미 약물 내성을 보이는 기준의 세포를 치사시키기 위한 잠재적인 잇점을 갖는다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

**[0009]** 현재의 암 치료법의 제한, 신생물, 종양 및 암의 심도 및 폭 때문에, 암의 치료, 안정화, 예방 및/또는 치료를 위한 추가의 또는 대체 요법에 대한 필요성이 크게 존재한다. 바람직하게는, 상기 치료법은 현재의 수술, 화학요법, 및 방사선 치료의 단점을 극복한다.

### 과제의 해결 수단

**[0010]** <발명의 개요>

본 발명은 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자를 사용하는 암의 치료 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 일부 실시태양에서 개체(예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암의 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 암은 조기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국소 진행성 암, 전이성 암, 관해(remission) 상태의 암, 재발성 암, 수술후 보조요법(adjuvant setting)에서의 암, 수술전 보조요법(neoadjuvant setting)에서의 암, 또는 호르몬 요법에 실질적으로 불응성인 암이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이 아니다(즉, 고형 종양 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 형질세포종이다. 일부 실시태양에서, 암은 다발성 골수종, 신세포 암종, 전립선암, 폐암, 흑색종, 뇌암(예를 들어, 교모세포종), 난소암, 또는 유방암이다. 일부 실시태양에서, 암은 암종이 아니다(즉, 암종 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 결장암이 아니다(즉, 결장암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 유방암이 아니다(즉, 유방암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 난소암, 전립선암 또는 뇌암이 아니다. 일부 실시태양에서, 암의 하나 이상의 증상이 개선된다. 일부 실시태양에서, 암은 치료되거나 예방된다.

**[0012]** 일부 실시태양에서, 유효량의 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 54 mg 내지 약 540 mg, 예를 들어 약 180 mg 내지 약 270 mg 또는 약 216 mg이다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 비경

구로 (예를 들어, 정맥 내로) 투여된다. 일부 실시태양에서, 탁산은 개체에게 투여되지 않는다 (즉, 탁산 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 투여된 탁산은 나노입자 탁산 조성물이 아니다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 개체에게 투여되는 암 치료를 위한 유일한 제약상 활성 제제이다. 일부 실시태양에서, 라파마이신이 투여된다. 일부 실시태양에서, 조성물은 약 50% 초파의 라파마이신 또는 그의 유도체를 나노입자 형태 내에 포함한다. 일부 실시태양에서, 담체 단백질은 일부민, 예를 들어 인간 혈청 일부민이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 멸균 여과가능하다. 일부 실시태양에서, 나노입자 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다.

[0013]

본 발명은 또한 암 치료에 유용한 단위 투여 형태와 같은 제약 조성물을 제공한다. 따라서, 본 발명은 일부 실시태양에서 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태의 제약 조성물)을 제공한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 또한 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 각종 실시태양에서, 암은 조기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국소 진행성 암, 전이성 암, 관해 상태의 암, 재발성 암, 수술후 보조요법에서의 암, 수술전 보조요법에서의 암, 또는 호르몬 요법에 실질적으로 불응성인 암이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이 아니다 (즉, 고형 종양 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 형질세포종이다. 일부 실시태양에서, 암은 다발성 골수종, 신세포 암종, 전립선암, 폐암, 흑색종, 뇌암 (예를 들어, 교모세포종), 난소암, 또는 유방암이다. 일부 실시태양에서, 암은 암종이 아니다 (즉, 암종 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 결장암이 아니다 (즉, 결장암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 유방암이 아니다 (즉, 유방암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 난소암, 전립선암 또는 뇌암이 아니다. 일부 실시태양에서, 암의 하나 이상의 증상이 개선된다. 일부 실시태양에서, 암은 지연되거나 예방된다.

[0014]

일부 실시태양에서, 조성물 (예를 들어, 투여량 또는 단위 투여 형태) 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 54 mg 내지 약 540 mg, 예를 들어 약 180 mg 내지 약 270 mg, 또는 약 216 mg이다. 일부 실시태양에서, 담체는 비경구 투여 (예를 들어, 정맥내 투여)에 적합하다. 일부 실시태양에서, 탁산은 조성물 내에 함유되지 않는다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 조성물 내에 함유되는 암 치료를 위한 유일한 제약상 활성 제제이다. 일부 실시태양에서, 조성물은 라파마이신을 포함한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 약 50% 초파의 라파마이신 또는 그의 유도체를 나노입자 형태 내에 포함한다. 일부 실시태양에서, 담체 단백질은 일부민, 예를 들어 인간 혈청 일부민이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 멸균 여과가능하다. 일부 실시태양에서, 나노입자 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다.

[0015]

또다른 측면에서, 본 발명은 (i) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 (ii) 암의 치료에 사용하기 위한 지시서를 갖는 키트 (kit)를 포함한다. 각종 실시태양에서, 암은 조기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국소 진행성 암, 전이성 암, 관해 상태의 암, 재발성 암, 수술 후 보조요법에서의 암, 수술전 보조요법에서의 암, 또는 호르몬 요법에 실질적으로 불응성인 암이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시태양에서, 암은 형질세포종이다. 일부 실시태양에서, 암은 다발성 골수종, 신세포 암종, 전립선암, 폐암, 흑색종, 뇌암 (예를 들어 교모세포종), 난소암, 또는 유방암이다. 일부 실시태양에서, 암은 결장암이 아니다. 일부 실시태양에서, 암은 유방암이 아니다. 일부 실시태양에서, 암의 하나 이상의 증상이 개선된다. 일부 실시태양에서, 암은 지연되거나 예방된다.

[0016]

일부 실시태양에서, 키트 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 54 mg 내지 약 540 mg, 예를 들어 약 180 mg 내지 약 270 mg 또는 약 216 mg이다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 비경구로 (예를 들어, 정맥 내로) 투여된다. 일부 실시태양에서, 키트는 탁산을 함유하지 않는다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 키트 내에 함유되는 암 치료를 위한 유일한 제약상 활성 제제이다. 일부 실시태양에서, 키트는 암 치료를 위한 다른 제약상 활성 제제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 제약상 활성 제제는 화학치료제이다. 일부 실시태양에서, 키트는 라파마이신을 포함한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 약 50% 초파의 라파마이신 또는 그의 유도체를 나노입자 형태 내에 포함한다. 일부 실시태양에서, 담체 단백질은 일부민, 예를 들어 인간 혈청 일부민이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 멸균 여과가능하다. 일부 실시태양에서, 나노입자 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다. 일부 실

시태양에서, 나노입자 조성물 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다.

[0017] 본 발명은 또한 조합 요법을 이용하는 암 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 a) 개체에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 제1 요법, 및 b) 제2 요법, 예를 들어 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 광역학 요법 및/또는 화학요법 (예를 들어, 암 치료에 유용한 하나 이상의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염)을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0018] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 적어도 하나의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 탁산, 항대사물질 (뉴클레오시드 유사체 포함), 백금계 물질, 알킬화제, 티로신 키나제 억제제, 안트라사이클린 항생제, 빙카 알칼로이드, 프로테아좀 억제제, HER2/neu의 조정자, EGFR의 조정자, VEGFR의 조정자, 및 토포이소머라제 억제제 중 임의의 것이다 (일부 실시태양에서 이로 이루어진 군 중에서 선택된다). 일부 실시태양에서, 화학치료제는 백금계 물질, 예를 들어 카르보플라틴이다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 HER2/neu의 조정자 (예를 들어 HER2/neu의 억제제, 예를 들어 헤르셉틴 (Herceptin)®)이다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 EGFR의 조정자 (예를 들어 EGFR의 억제제, 예를 들어 에르비톡스 (Erbtitux)®)이다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 항-VEGF 항체 (예를 들어 베마시주맙, 예를 들어, 아바스틴 (Avastin)®)이다. 일부 실시태양에서, 유효량의 나노입자 조성물 및 항-VEGF 항체는 세포 증식 또는 전이를 상승적으로 억제한다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 라파마이신의 표적을 포함한 신호전달 경로에 영향을 미친다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 mTOR을 포함한 신호전달 경로 (예를 들어 PI3K/Akt 신호전달 경로)에 영향을 미친다. 일부 실시태양에서, 탁산은 개체에게 투여되지 않는다. 일부 실시태양에서, 투여되는 탁산은 나노입자 조성물 내에 존재하지 않는다.

[0019] 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 화학치료제를 동일한 조성물 내에 또는 별개의 조성물 내에서 동시에 투여한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자 조성물, 및 화학치료제는 순차적으로 투여하고, 예를 들어, 나노입자 조성물을 화학치료제의 투여 전에 또는 투여 후에 투여한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자 조성물, 및 화학치료제는 병용 (concurrent) 투여되고, 예를 들어, 나노입자 조성물의 투여 기간과 화학치료제의 투여 기간은 서로 겹친다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자 조성물, 및 화학치료제는 병용 투여되지 않는다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자 조성물의 투여는 화학치료제가 투여되기 전에 종료된다. 일부 실시태양에서, 화학치료제의 투여는 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자 조성물이 투여되기 전에 종료된다.

[0020] 일부 실시태양에서, a) 개체에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 제1 요법, 및 b) 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 광역학 요법, 또는 그의 조합을 포함하는 제2 요법을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 호르몬 요법이다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 방사선 요법이다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 수술이다. 일부 실시태양에서, 제1 요법은 제2 요법 전에 시행된다. 일부 실시태양에서, 제1 요법은 제2 요법 후에 시행된다.

[0021] 일부 실시태양에서, 조합 요법에 의해 치료되는 암은 조기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국소 진행성 암, 전이성 암, 관해 상태의 암, 재발성 암, 수술후 보조요법에서의 암, 수술전 보조요법에서의 암, 또는 호르몬 요법에 실질적으로 불응성인 암이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이 아니다 (즉, 고형 종양 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 형질세포종이다. 일부 실시태양에서, 암은 다발성 골수종, 신세포 암종, 전립선암, 폐암, 흑색종, 뇌암 (예를 들어, 교모세포종), 난소암, 또는 유방암이다. 일부 실시태양에서, 암은 암종이 아니다 (즉, 암종 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 결장암이 아니다 (즉, 결장암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 유방암이 아니다 (즉, 유방암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 난소암, 전립선암 또는 뇌암이 아니다. 일부 실시태양에서, 암의 하나 이상의 증상이 개선된다. 일부 실시태양에서, 암은 지연되거나 예방된다.

[0022] 일부 실시태양에서, 조합 요법으로 사용되는 유효량의 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 54 mg 내지 약 540 mg, 예를 들어 약 180 mg 내지 약 270 mg 또는 약 216 mg이다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 비경구로 (예를 들어, 정맥 내로) 투여된다. 일부 실시태양에서, 탁산은 개체에게 투여

되지 않는다 (즉, 탁산 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 투여되는 탁산은 나노입자 탁산 조성물이 아니다. 일부 실시태양에서, 라파마이신이 투여된다. 일부 실시태양에서, 조성물은 약 50% 초파의 라파마이신 또는 그의 유도체를 나노입자 형태 내에 포함한다. 일부 실시태양에서, 담체 단백질은 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 멸균 여과가능하다. 일부 실시태양에서, 나노입자 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다.

[0023]

본 발명은 또한 암을 치료하기 위한 조합 요법에 유용한 단위 투여 형태와 같은 제약 조성물을 제공한다. 따라서, 본 발명은 일부 실시태양에서 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조합 요법에 사용하기 위한 제약 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태의 제약 조성물)을 고려한다. 일부 실시태양에서, 제약 조성물은 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자, 및 b) 적어도 하나의 다른 치료제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 치료제는 화학치료제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 치료제는 호르몬 치료제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 또한 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 일부 실시태양에서, 암은 조기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국소 진행성 암, 전이성 암, 관해 상태의 암, 재발성 암, 수술후 보조요법에서의 암, 수술전 보조요법에서의 암, 또는 호르몬 요법에 실질적으로 불응성인 암이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이 아니다 (즉, 고형 종양 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 형질세포종이다. 일부 실시태양에서, 암은 다발성 골수종, 신세포 암종, 전립선암, 폐암, 흑색종, 뇌암 (예를 들어, 교모세포종), 난소암, 또는 유방암이다. 일부 실시태양에서, 암은 암종이 아니다 (즉, 암종 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 결장암이 아니다 (즉, 결장암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 유방암이 아니다 (즉, 유방암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암의 하나 이상의 증상이 개선된다. 일부 실시태양에서, 암은 지연되거나 예방된다.

[0024]

일부 실시태양에서, 조합 요법으로 사용하기 위한 조성물 (예를 들어, 투여량 또는 단위 투여 형태) 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 54 mg 내지 약 540 mg, 예를 들어 약 180 mg 내지 약 270 mg, 또는 약 216 mg이다. 일부 실시태양에서, 담체는 비경구 투여 (예를 들어, 정맥내 투여)에 적합하다. 일부 실시태양에서, 탁산은 조성물 내에 함유되지 않는다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 조성물 내에 함유되는 암 치료를 위한 유일한 제약상 활성 제제이다 (예를 들어, 다른 요법과 함께 조성물을 사용하기 위한 지시서를 포함하는 키트의 일부로서).

[0025]

일부 실시태양에서, 조성물은 라파마이신을 포함한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 약 50% 초파의 라파마이신 또는 그의 유도체를 나노입자 형태 내에 포함한다. 일부 실시태양에서, 담체 단백질은 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 멸균 여과가능하다. 일부 실시태양에서, 나노입자 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다.

[0026]

또다른 측면에서, 본 발명은 (i) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 (ii) 암을 치료하기 위한 조합 요법에 사용하기 위한 지시서를 갖는 키트를 포함한다. 본 발명은 또한 조합 요법 맥락에서 본원에 설명된 라파마이신 (또는 그의 유도체) 조성물을 사용하기 위한 키트를 제공한다. 예를 들어, 키트는 다른 치료 조성물에 추가로 상기 조성물을 제공할 수 있다. 일부 실시태양에서, 지시서는 제1 및 제2 요법을 제공하기 위한 지시서이고, 여기서 제1 또는 제2 요법은 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질의 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 적어도 하나의 다른 치료제를 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 치료제는 화학치료제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 치료제는 호르몬 치료제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 암은 조기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국소 진행성 암, 전이성 암, 관해 상태의 암, 재발성 암, 수술후 보조요법에서의 암, 수술전 보조요법에서의 암, 또는 호르몬 요법에 실질적으로 불응성인 암이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이 아니다 (즉, 고형 종양 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 형질세포종이다. 일부 실시태양에서, 암은 다발성 골수종, 신세포 암종, 전립선암, 폐암, 흑색종, 뇌암 (예를 들어, 교모세포종), 난소암, 또는 유방암이다. 일부 실시태양에서, 암은 암종이 아니다 (즉, 암종 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 결장암이 아니다 (즉, 결장암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 유방암이 아니다 (즉, 유방암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 난소암, 전립선암 또는 뇌암이 아니다.

일부 실시태양에서, 암의 하나 이상의 증상이 개선된다. 일부 실시태양에서, 암은 자연되거나 예방된다.

[0027] 일부 실시태양에서, 조합 요법에서 사용하기 위한 키트 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 54 mg 내지 약 540 mg, 예를 들어 약 180 mg 내지 약 270 mg 또는 약 216 mg이다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 비경구로 (예를 들어, 정맥 내로) 투여된다. 일부 실시태양에서, 키트는 탁산을 함유하지 않는다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 키트 내에 포함되는 암 치료를 위한 유일한 제약상 활성 제제이다. 일부 실시태양에서, 키트는 암 치료를 위한 다른 제약상 활성 제제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 제약상 활성 제제는 화학치료제이다. 일부 실시태양에서, 키트는 라파마이신을 포함한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 약 50% 초과의 라파마이신 또는 그의 유도체를 나노입자 형태 내에 포함한다. 일부 실시태양에서, 담체 단백질은 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하 (예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 멀균 여과가능하다. 일부 실시태양에서, 나노입자 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 담체 단백질 대 라파마이신 또는 그의 유도체의 중량비는 약 18:1 미만이다.

[0028] 본 발명은 또한 의약으로서의 용도 및/또는 의약의 제조를 위한 용도의 맥락에서 본원에 설명된 임의의 용도를 위한 임의의 설명된 조성물 (예를 들어, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물)을 제공한다. 본원에 설명된 조성물의 단위 투여 형태, 적합한 포장 (예를 들어, 바이알 또는 저장용기 (vessel), 예를 들어 밀봉된 바이알 또는 저장용기 및 멀균 밀봉된 바이알 또는 저장용기) 내에 본 발명의 조성물 또는 단위 투여 형태를 포함하는 제조품, 및 단위 투여 형태를 포함하는 키트를 또한 제공한다. 본 발명은 또한 본원에 설명된 바와 같이 이들 조성물을 제조하고 사용하는 방법을 제공한다.

[0029] 본원에 설명된 각종 실시태양의 하나, 일부 또는 모든 특성은 조합되어 본 발명의 다른 실시태양을 형성할 수 있음을 이해해야 한다.

### 발명의 효과

[0030] 본원은 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자를 투여하여 암을 치료, 안정화, 예방 및/또는 자연시 키기 위한 방법을 특징으로 한다. 또한, 본 발명은 담체 단백질 및 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태)을 제공한다. 본 발명은 추가로 개체에게 유효량의 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 및 제2 요법을 투여하는 것을 포함하는, 암 치료를 위한 조합 요법을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 라파마이신의 알부민-함유 나노입자 제제 (이하 Nab-라파마이신으로서 칭함)에 대한 정맥내 약동학 파라미터를 나열하는 표이다.

도 2A는 Nab-라파마이신에 대한 직선성을 보여주는, Cmax 대 투여량의 그래프이다.

도 2B는 Nab-라파마이신에 대한 직선성을 보여주는, AUC 대 투여량의 그래프이다.

도 2C는 Nab-라파마이신에 대한 분포의 가능한 포화가능 부피를 보여주는, Vss 대 투여량의 그래프이다.

도 2D는 15 mg/kg, 30 mg/kg, 및 45 mg/kg의 투여량 수준에서 래트에 IV 투여 후의 시간에 대한 Nab-라파마이신 혈액 농도의 로그-선형 플롯을 보여주는 그래프이다.

도 3A는 MX-1 유방 종양 이종이식편을 갖는 마우스에서 Nab-라파마이신의 항종양 활성을 그래프이다.

도 3B는 Nab-라파마이신 또는 염수의 투여 후 MX-1 유방 종양 이종이식편을 갖는 마우스에서 체중 감소의 그래프이다.

도 4는 HT29 결장 종양 이종이식편을 갖는 마우스에서 아브락산(Abraxane)<sup>TM</sup>, Nab-라파마이신, 및 아브락산<sup>TM</sup>과 조합한 Nab-라파마이신의 항종양 활성을 보여주는 그래프이다.

도 5A는 HT29 결장 종양 이종이식편을 갖는 마우스에서 Nab-라파마이신의 항종양 활성을 보여주는 그래프이다.

도 5B는 Nab-라파마이신 또는 DMSO의 투여 후 H29 결장 종양 이종이식편을 갖는 마우스에서 체중 감소를 보여주는 그래프이다.

도 6A는 HCT-116 결장 종양 이종이식편을 갖는 마우스에서 Nab-라파마이신의 항종양 활성을 보여주는 그래프이다.

도 6B는 Nab-라파마이신 또는 염수의 투여 후 HCT-116 결장 종양 이종이식편을 갖는 마우스에서 체중 감소를 보여주는 그래프이다.

도 7은 MM1S 다발성 골수종 종양 이종이식편을 갖는 마우스에서 Nab-라파마이신의 항종양 활성을 보여주는 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 본 발명은 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 사용하는 암의 치료 또는 예방을 위한 방법, 조성물, 및 키트를 제공한다. 본 발명은 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 사용하는 암의 치료 또는 예방을 위한 조합 요법에 사용하기 위한 방법, 조성물, 및 키트를 추가로 제공한다. 임의의 이들 조성물은 암을 치료하고/하거나 안정화하고/하거나 예방하고/하거나 지연시키기 위해 사용될 수 있다.

[0033] 특히, 라파마이신 및 담체 단백질 알부민을 포함하는 나노입자 ("나노입자 조성물"로도 칭함)는 마우스 모델 내로 이식된 인간 유방 암종의 성장을 유의하게 억제하고 (실시예 3), MM1S 다발성 골수종 종양 이종이식편을 갖는 마우스에서 종양 성장을 억제하는 (실시예 12B) 것으로 나타났다. 라파마이신의 상기 알부민-함유 나노입자 제제는 시험된 투여량에서 무독성이고, 투여량에 관하여 선형 약동학을 보였다 (실시예 2). 알부민 및 라파마이신의 나노입자 제제는 일부 암 세포 (예를 들어, 유방암 세포)에서 상향조절되는 SPARC 단백질의 알부민 수용체 (gp60)-매개된 결합을 통해 종양 침투를 향상시킨다. Nab-라파마이신의 상기 증가된 특이성은 라파마이신의 유효성을 증가시킬 수 있고, 보다 낮은 투여량의 라파마이신의 사용을 가능하게 하고, 이것은 여전히 종양 성장을 억제하거나 안정화하거나 예방하거나 지연시키면서 라파마이신으로부터의 독성 효과를 최소화할 것이다. 증가된 특이성은 또한 라파마이신과 비암성 세포 및 조직과의 상호작용으로 인한 독성 부작용, 예를 들어 환자에게 제공될 수 있는 라파마이신의 투여량을 때때로 제한하는 장 독성을 감소시킬 수 있다. 라파마이신의 나노입자 제제는 또한 라파마이신의 용해도를 증가시키고, 원하는 경우에 보다 많은 투여량이 사용될 수 있도록 한다.

### 정의

[0035] 본원에서 사용될 때 "조성물(들)"은 본 발명의 조성물을 포함하고 여기에 적용가능하다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 성분을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0036] 용어 "라파마이신"은 본원에서 라파마이신 또는 그의 유도체를 나타내고, 따라서 본 발명은 이들 모든 실시태양을 고려하고 포함한다. 라파마이신은 때때로 다른 곳에서 시로리무스, 라팜문, 또는 라파문으로 칭해진다. "라파마이신"에 대한 언급은 설명을 단순화하기 위한 것이고 예시적이다. 라파마이신의 유도체는 라파마이신과 구조상 유사하거나, 라파마이신, 라파마이신의 유사체, 또는 라파마이신 또는 그의 유도체 또는 유사체의 제약 상 허용되는 염과 동일한 일반적인 화학 클래스 내에 존재하는 화합물을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 기초 AKT 활성을 증가시키고/시키거나, AKT 인산화를 증가시키고/시키거나, PI3-키나제 활성을 증가시키고/시키거나, AKT의 활성화 (예를 들어, 외인성 IGF-1에 의해 유도된 활성화)의 길이를 증가시키고/시키거나, IRS-1의 세린 인산화를 억제하고/하거나, IRS-1 분해를 억제하고/하거나, CXCR4 세포내 위치를 억제하거나 변경하고/하거나, VEGF 분비를 억제하거나, 사이클린 D2의 발현을 감소시키고/시키거나, 서비빈 (survivin)의 발현을 감소시키고/시키거나, IL-6-유도된 다발성 골수종 세포 성장을 억제하고/하거나, 암 세포 증식을 억제하고/하거나, 세포자멸을 증가시키고/시키거나, 세포 주기 정지를 증가시키고/시키거나, 폴리(ADP리보스) 중합효소의 절단을 증가시키고/시키거나, 카스파제-8/카스파제-9의 절단을 증가시키고/시키거나, 포스파티딜이노시톨 3-키나제/AKT/mTOR 및/또는 사이클린 D1/망막모세포종 경로에서 신호전달을 변경시키거나 억제하고/하거나, 혈관신생을 억제하고/하거나, 파골세포 형성을 억제한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신의 유도체는 라파마이신과 유사한 하나 이상의 생물학적, 약물학적, 화학적 및/또는 물리적 특성 (예를 들어, 기능성 포함)을 보유한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 유도체는 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100%의 라파마이신의 활성을 갖는다. 예를 들어, 라파마이신 유도체에 의해 야기된 종양의 크기, 암 세포의 수, 또는 종양의 성장 속도의 감소는 바람직하게는 동일한 양의 라파마이신에 의해 야기된 상응하는 감소의 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100%이다. 예시적인 라파마이신 유도체는 벤조일 라파마이신, 예를 들어 그 전부가 본원에 참고로 포함된 WO 2006/089207의 문단 [0022]에 개시된 것을 포함한다. 다른 예시적인 라파마이신 유도체는 WY-090217,

AY-22989, NSC-226080, SiiA-9268A, 옥사아자시클로렌트리아콘틴, 템시로리무스 (CCI-779 (와이어쓰 (Wyeth))), 에베로리무스 (RAD001 (노바티스 (Novartis))), 피메크로리무스 (ASM981), SDZ-RAD, SAR943, ABT-578, AP23573 및 비오리무스 (Biolimus) A9를 포함한다.

- [0037] 명백하게 달리 지시하지 않으면, "개체"는 본원에서 사용될 때 포유동물, 예를 들어 비체한적으로 영장류, 인간, 소, 말, 고양이, 개, 또는 설치류를 의도한다.
- [0038] 본원에서 사용될 때 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함한 유익한 또는 목적하는 결과를 얻는 방안이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 다음 중 하나 이상을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 질병으로 인해 생기는 하나 이상의 증상의 감소, 질병의 정도의 감소, 질병의 안정화 (예를 들어, 질병의 악화의 예방 또는 치료), 질병의 확산 (예를 들어, 전이)의 예방 또는 치료, 질병의 발병 또는 재발의 예방 또는 치료, 질병의 진행의 치료 또는 감속, 질병 상태의 개선, 질병의 관해 (부분적이든 전체적이든) 제공, 질병의 치료하기 위해 요구되는 하나 이상의 다른 의약의 투여량의 감소, 질병 진행의 치료, 삶의 질 증가, 및/또는 생존의 연장. 일부 실시태양에서, 조성물은 암과 연관된 하나 이상의 증상의 심도를 치료 전의 동일한 대상의 상응하는 증상에 비해 또는 조성물을 투여받지 않은 다른 대상의 상응하는 증상에 비해 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 감소시킨다. 암의 병리학적 결과의 감소도 또한 "치료"에 포함된다. 본 발명의 방법은 임의의 하나 이상의 이들 치료 측면을 고려한다.
- [0039] 본원에서 사용될 때 암의 발달을 "지연시키는"은 질병의 발달을 유예시키고/시키거나 방해하고/하거나 감속시키고/시키거나 지체시키고/시키거나 안정화시키고/시키거나 연기시키는 것을 의미한다. 상기 지연은 암의 병력 및/또는 치료받는 개체에 따라 다양한 시간 길이일 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의한 지연은 실제로 개체가 질병을 발달시키지 않는 예방을 포함할 수 있다. 암의 발달을 "지연시키는" 방법은 방법을 사용하지 않은 때에 비해 주어진 시간들에서 질병 발달의 가능성을 감소시키고/시키거나 주어진 시간들에서 질병의 정도를 감소시키는 방법이다. 그러한 비교는 일반적으로 통계학상 유의한 수의 대상을 이용하는 임상 연구를 기초로 한다. 암 발달은 정기적인 신체 검사, 유방촬영술, 영상술, 또는 생검과 같은 표준 방법을 이용하여 검출가능할 수 있다. 발달은 또한 초기에 검출가능하지 않을 수 있고, 발생, 재발 및 발병을 포함하는 질병 진행을 나타낼 수 있다.
- [0040] 본원에서 사용될 때 "위험이 있는" 개체는 암이 발달할 위험이 있는 개체이다. "위험이 있는" 개체는 본원에 기재된 치료 방법 전에 검출가능한 질병을 가질 수 있거나 가지지 않을 수 있고, 검출가능한 질병을 나타낼 수 있거나 나타내지 않을 수 있다. "위험이 있는"은 개체가 본원에 기재된 암의 발달과 상호관련되는 측정가능한 파라미터인, 소위 하나 이상의 위험 인자를 갖는 것을 나타낸다. 하나 이상의 이들 위험 인자를 갖는 개체는 이들 위험 인자(들)이 없는 개체보다 암이 발달할 가능성성이 더 높다.
- [0041] "수술후 보조요법"은 개체가 암의 병력을 가졌고, 일반적으로 (반드시는 아니지만) 수술 (예를 들어, 수술적 절제), 방사선 요법, 및 화학요법을 포함하고 이로 제한되지 않는 요법에 반응했던 임상 요법을 나타낸다. 그러나, 그들의 암의 병력 때문에, 이들 개체는 질병 발달의 위험이 있는 것으로 고려된다. "수술후 보조요법"에서 치료 또는 투여는 후속적 치료 방식을 나타낸다. 위험 정도 (예를 들어, 수술후 보조요법에서 개체가 "고위험" 또는 "저위험"으로서 간주될 때)는 몇몇 인자, 가장 일반적으로는 처음 치료될 때 질병의 정도에 의해 좌우된다.
- [0042] "수술전 보조요법"은 방법이 1차/확정적 요법 전에 시행되는 임상 요법을 나타낸다.
- [0043] 본원에서 사용될 때 "제약상 활성 화합물"은 목적하는 효과를 유도하는, 예를 들어, 암을 치료하고/하거나 안정화시키고/시키거나 예방하고/하거나 지연시키는 화학적 화합물을 의미한다.
- [0044] 본원에서 사용될 때 "조합 요법"은 암을 치료하고/하거나 안정화시키고/시키거나 예방하고/하거나 지연시키기 위해 유용한 제2 요법 (예를 들어, 방사선, 수술, 또는 화학치료제)과 합동으로 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 제1 요법이 시행됨을 의미한다. 다른 화합물"과 합동"으로 시행되는 투여는 순차적으로, 동시에, 또는 연속적으로 동일한 또는 상이한 조성물(들) 내에서의 투여를 포함한다. 일부 변형에서, 조합 요법은 임의로 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 비-제약상 활성 화합물, 및/또는 불활성 물질을 포함한다.
- [0045] 용어 "유효량"은 그의 효능 및 독성 파라미터와 조합하여, 실무 전문가의 지식을 기초로 제시된 치료 형태에서 효과적일 조성물 (예를 들어, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자), 제1 요법, 제2 요법, 또는 조합 요법의 양을 의도한다. 각종 실시태양에서, 유효량의 조성물 또는 요법은 (i) 암 세포의

수를 감소시키고/시키거나; (ii) 종양 크기를 감소시키고/시키거나; (iii) 말초 장기로 암 세포의 침윤을 억제하고, 지체시키고, 어느 정도 감속시키고, 바람직하게는 중지시키고/시키거나; (iv) 종양 전이를 억제하고/하거나 (예를 들어, 어느 정도 감속시키고, 바람직하게는 중지시키고/시키거나); (v) 종양 성장을 억제하고/하거나; (vi) 종양의 발병 및/또는 재발을 예방하거나 지연시키고/시키거나; (vii) 암과 연관된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬 수 있다. 각종 실시태양에서, 양은 암의 하나 이상의 증상을 개선하고/하거나 완화시키고/시키거나 줄이고/하거나 지연시키기 위해 충분하다.

[0046] 일부 실시태양에서, 조성물, 제1 요법, 제2 요법, 또는 조합 요법의 양은 치료 전의 동일한 대상에서 상응하는 종양 크기, 암 세포의 수 또는 종양 성장 속도에 비해 또는 치료를 받지 않은 다른 대상에서 상응하는 활성에 비해 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100%로 종양의 크기를 감소시키거나, 암 세포의 수를 감소시키거나, 종양의 성장 속도를 감소시키기 위해 충분한 양이다. 상기 효과의 크기를 측정하기 위해 표준 방법, 예를 들어 정제된 효소를 사용하는 시험판내 분석, 세포 기반 분석, 동물 모델, 또는 인간 시험을 사용할 수 있다.

[0047] 당업계에서 이해되는 바와 같이, "유효량"은 하나 이상의 투여량일 수 있고, 즉, 목적하는 치료 종점을 달성하기 위해 단일 투여량 또는 다수 투여량이 요구될 수 있다. 유효량은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있고, 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질을 포함하는 조성물)은 하나 이상의 다른 물질과 합동으로 바람직한 또는 유익한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우에 유효량으로 주어지는 것으로 고려될 수 있다. 본 발명의 조합 요법에서 성분 (예를 들어, 제1 및 제2 요법)은 각각의 성분에 대해 동일한 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 순차적으로, 동시에, 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 따라서, 조합 요법의 유효량은 순차적으로, 동시에, 또는 연속적으로 투여될 때 목적하는 성과를 생성하는 제1 요법의 양과 제2 요법의 양을 포함한다.

[0048] "치료상 유효량"은 목적하는 치료 성과를 생성시키기 위해 (예를 들어, 암의 심도 또는 지속시간을 감소시키거나, 암의 심도를 안정화시키거나, 암의 하나 이상의 증상을 제거하기 위해) 충분한 조성물 (예를 들어, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자), 제1 요법, 제2 요법, 또는 조합 요법의 양을 나타낸다. 치료 용도를 위해, 유익한 또는 목적하는 결과는 예를 들어, 그의 합병증 및 질병의 발달 동안 나타나는 중간의 병리적 표현형을 포함한 질병으로 인해 생기는 하나 이상의 증상 (생화학적, 조직학적 및/또는 거동적)의 감소, 질병으로 고통받는 이의 삶의 질 증가, 질병의 치료하기 위해 요구되는 다른 의약의 투여량의 감소, 다른 의약의 효과의 향상, 질병의 진행의 지연, 및/또는 환자의 생존의 연장을 포함한다.

[0049] "예방상 유효량"은 암에 감수성이 있고/있거나 암이 발달할 수 있는 개체에게 투여될 때 암의 하나 이상의 미래의 증상을 예방하거나 심도를 감소시키기 위해 충분한 조성물 (예를 들어, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자), 제1 요법, 제2 요법, 또는 조합 요법의 양을 나타낸다. 예방 용도를 위해, 유익한 또는 목적하는 결과는 예를 들어, 위험의 제거 또는 감소, 미래의 질병의 심도 감소, 또는 질병의 발병 지연 (예를 들어, 질병의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동적 증상, 그의 합병증, 및 질병의 미래의 발달 동안 나타나는 중간의 병리적 표현형의 지연)과 같은 결과를 포함한다.

[0050] 용어 "동시의 투여"는 본원에서 사용될 때 조합 요법의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분 이내, 예를 들어 약 10분, 5분 또는 1분 이내의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 제1 및 제2 요법이 동시에 투여될 때, 제1 및 제2 요법은 동일한 조성물 (예를 들어, 제1 및 제2 요법을 모두 포함하는 조성물) 내에 또는 별개의 조성물 (예를 들어, 제1 요법은 하나의 조성물 내에, 제2 요법은 다른 조성물 내에 함유된다) 내에 함유될 수 있다.

[0051] 본원에서 사용될 때 용어 "순차적인 투여"는 조합 요법의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분 초과, 예를 들어 약 20, 30, 40, 50, 60분 이상 초과의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 제1 요법 또는 제2 요법 중 어느 하나가 먼저 투여될 수 있다. 제1 및 제2 요법은 별개의 조성물 내에 함유될 수 있고, 이들 조성물은 동일한 또는 상이한 패키지 또는 키트 내에 포함될 수 있다.

[0052] 용어 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 폴리펩티드 또는 중합체 (전장 또는 단편 포함)를 나타내고, 이는 선형 또는 분지형이고, 변형 아미노산을 포함하고/하거나 비-아미노산이 개재될 수 있다. 용어는 또한 예를 들어, 디슬피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형을 포함한 자연적으로 또는 개입에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포함한다. 예를 들어, 아미노산의 하나 이상의 유사체 (예를 들어, 비천연 아미노산 등 포함), 및 당업계에 공지된 다른 변형을 함유하는 폴리펩티드가 또한 상기 용어에 포함된다. 본원에 기재된 단백질은 자연에서 발생하고, 즉, 천연 공급원 (예를 들어, 혈액)으로부터 얻어지거나 그로부터 유래하거나, 합성될 수 있다 (예를 들어, 화학적으로 합성되거나 재조합 DNA 기술에 의해 합성

될 수 있다). 예시적인 단체 단백질은 본원에 기재된다.

[0053] 본원에서 사용된 용어 "항미생물제"는 하나 이상의 미생물의 성장을 억제할 (예를 들어, 지연하고/하거나 감소시키고/시키거나 감속시키고/시키거나 방지할) 수 있는 물질을 나타낸다. 유의한 미생물 성장은 당업계에 공지된 많은 방식, 예를 들어 다음 중 하나 이상에 의해 측정되거나 표시될 수 있다: (i) 조성물이 개체에게 투여될 때 개체에게 하나 이상의 유해 효과를 야기하기에 충분한 조성물 내의 미생물 성장; (ii) 외인성 오염 (예를 들어, 20 내지 25°C의 온도에서 10-103 콜로니 형성 단위에 노출) 시에 특정 시간 기간에 걸쳐 (예를 들어, 24시간에 걸쳐) 미생물 성장의 약 10배 초과의 증가. 유의한 미생물 성장의 다른 표시는 그 전부가 본원에 참고로 포함된, 2006년 8월 30일 출원된 U.S.S.N. 11/514,030에 기재되어 있다.

[0054] "당"은 본원에서 사용될 때 단당류, 이당류, 다당류, 및 그의 유도체 또는 변형물을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 본원에 기재된 조성물에 적합한 당은 예를 들어, 만니톨, 수크로스, 프럭토스, 락토스, 말토스 및 트레할로스를 포함한다.

[0055] 본원에서 사용될 때 "제약상 허용되는" 또는 "약리학상 상용성"은 생물학적으로 또는 달리 불쾌하지 않은 물질을 의미한다. 예를 들어, 물질은 임의의 유의한 불쾌한 생물학적 효과를 야기하거나 그가 함유되는 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 환자에게 투여되는 제약 조성물 내에 포함될 수 있다. 제약상 허용되는 단체 또는 부형제는 바람직하게는 독성학 및 제조 시험의 요구되는 기준에 부합하고/하거나 미국 식품 의약국 (U.S. Food and Drug administration)에서 작성된 불활성 성분 가이드 상에 포함된다.

[0056] 본원에서 사용될 때 값 또는 파라미터가 "아닌" 것으로 언급하면 일반적으로 값 또는 파라미터 "이외의 다른" 것을 의미하고 설명한다. 예를 들어, 탁산이 투여되지 않으면, 탁산 이외의 다른 물질이 투여되는 것을 의미한다.

[0057] 본원에서 값 또는 파라미터를 "약"으로 언급하면 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 실시태양을 포함한다 (그리고 설명한다). 예를 들어, "약 X"를 언급하는 설명은 "X"의 설명을 포함한다.

[0058] 본원 및 청구의 범위에서 사용될 때, 단수 형태 (부정관사 ("a"), "또는" 및 정관사 ("the"))는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 대상물을 포함한다. 본원에 기재된 본 발명의 측면 및 실시태양은 측면 및 실시태양으로 "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는" 것을 포함하는 것으로 이해된다.

#### 암의 치료 방법

[0060] 본 발명은 개체에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 단체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 개체에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 요법은 단계 요법 또는 조합 요법 맥락일 수 있다. 추가로, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 단체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 포함하는 제1 요법, 및 b) 암 치료에 유용한 제2 요법의 유효량의 조합물을 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 광역학 요법, 및/또는 화학요법 (예를 들어, 암 치료에 유용한 하나 이상의 화합물)을 포함한다. 하기 암의 치료 방법의 언급 및 설명은 예시적이고, 이러한 설명은 조합 요법을 사용하여 암을 치료하는 방법에 동등하게 적용되고 포함하는 것으로 이해된다.

[0061] 본 발명의 방법에 의해 치료할 수 있는 암의 예는 부신피질 암종, 원인불명의 골수 화생증, AIDS-관련 암 (예를 들어, AIDS-관련 림프종), 항문암, 충수암, 별아교세포종 (예를 들어, 소녀 및 대녀), 기저 세포 암종, 담관암 (예를 들어, 간외), 방광암, 뼈암 (뼈육종 및 악성 섬유성 조직구종), 뇌종양 (예를 들어, 신경아교종, 뇌줄기 신경아교종, 소녀 또는 대녀 별아교세포종 (예를 들어, 텔모양세포 별아교세포종, 미만성 별아교세포종, 역형성 (악성) 별아교세포종), 악성 신경아교종, 뇌실막세포종, 희소돌기아교세포종, 수막종, 두개인두종, 혈관모세포종, 속질모세포종, 천막상 원시 신경외배엽 종양, 시각 경로 및 시상하부 신경아교종, 및 교모세포종), 유방암, 기관지 선종/유암종 (carcinoïd), 유암종 종양 (예를 들어, 위장관 유암종 종양), 미지의 원발성의 암종, 종추 신경계 림프종, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 만성 골수증식 질환, 자궁내막암 (예를 들어, 자궁암), 뇌실 막세포종, 식도암, 유잉 (Ewing) 폐밀리의 종양, 눈암 (예를 들어, 안구내 흑색종 및 망막모세포종), 담낭암, 위의 (위) 암, 위장관 유암종 종양, 위장관 간질 종양 (GIST), 생식 세포 종양 (예를 들어, 두개외, 고환외, 난소), 임신성 용모 종양, 두경부암, 간세포 (간) 암 (예를 들어, 간의 암종 및 간암), 하인두암, 섬세포 암종

(내분비 췌장), 후두암, 후두암, 백혈병, 구순 및 구강암, 구강암, 간암, 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평상피 암종), 림프계 신생물 (예를 들어, 림프종), 속질모세포종, 흑색종, 중피종, 전이성 편평상피 경부암, 입암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 골수형성이상 증후군, 골수형성이상/골수증식 질병, 비강 및 부비동암, 코인두암, 신경모세포종, 신경내분비암, 입인두암, 난소암 (예를 들어, 난소상피암, 난소 생식 세포 종양, 난소 저급성 악성 잠재 종양), 췌장암, 부갑상선암, 음경암, 복막의 암, 인두암, 크롬친화세포종, 송과체모세포종 및 천막상 원시 신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양, 흉막폐 아세포종, 림프종, 원발성 중추신경계 림프종 (소교세포종), 폐 림프관평활근증, 직장암, 신암, 신우 및 요관암 (전이 세포암), 횡문근육종, 타액선암, 피부암 (예를 들어, 비-흑색종 (예를 들어, 편평세포암종), 흑색종, 및 메르켈 (Merke1) 세포 암종), 소장암, 편평세포암, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 결절 경화증, 요도암, 질암, 외음부암, 윌름즈 (Wilms) 종양, 및 이식후 림프증식 질환 (PTLD), 모반증과 연관된 비정상 혈관 증식, 부종 (예를 들어 뇌종양과 연관된 것), 및 메이그스 (Meigs) 증후군을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0062]

일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 림프계 신생물 (예를 들어, 림프종)이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 림프계 신생물 (예를 들어, 림프종)이다.

[0063]

일부 실시태양에서, 림프계 신생물 (예를 들어, 림프종)은 B-세포 신생물이다. B-세포 신생물의 예는 전구 B-세포 신생물 (예를 들어, 전구 B-림프아구성 백혈병/림프종) 및 말초 B-세포 신생물 (예를 들어, B-세포 만성 림프구성 백혈병/프로리프구성 백혈병/소림프구성 림프종 (소림프구성 (SL) NHL), 림프형질세포양 림프종/면역 종, 외투 세포 림프종, 과립중심 림프종, 소포 림프종 (예를 들어, 세포학 등급: I (소세포), II (혼합 소세포 및 대세포), III (대세포) 및/또는 아형: 미만성 및 주로 소세포형), 저등급/소포 비-호지킨 (Hodgkin) 림프종 (NHL), 중간 등급/소포 NHL, 변연 B-세포 림프종 (예를 들어, 림프절외 (예를 들어, MALT-형 +/- 단핵구양 B 세포) 및/또는 림프절 (예를 들어, +/- 단핵구양 B 세포)), 비장 변연 림프종 (예를 들어, +/- 용모형 림프구), 텔세포 백혈병, 형질세포종/형질 세포 골수종 (예를 들어, 골수종 및 다발성 골수종), 미만성 거대 B-세포 림프 종 (예를 들어, 원발성 종격동 (흉선) B-세포 림프종), 중간 등급 미만성 NHL, 베키트 (Burkitt) 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 베키트-유사, 고등급 면역모세포 NHL, 고등급 림프아구성 NHL, 고등급 소형 비-분할 세포 NHL, 큰 종양 (bulky disease) NHL, AIDS-관련 림프종, 및 발덴스트롬 (Waldenstrom) 거대글로불린혈증)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0064]

일부 실시태양에서, 림프계 신생물 (예를 들어, 림프종)은 T-세포 및/또는 추정 NK-세포 신생물이다. T-세포 및/또는 추정 NK-세포 신생물의 예는 전구 T-세포 신생물 (전구 T-림프아구성 림프종/백혈병) 및 말초 T-세포 및 NK-세포 신생물 (예를 들어, T-세포 만성 림프구성 백혈병/전림프구성 백혈병, 및 대과립 림프구성 백혈병 (LGL) (예를 들어, T-세포형 및/또는 NK-세포형), 피부 T-세포 림프종 (예를 들어, 균사 식육종/세자리 (Sezary) 증후군), 상세불명의 원발성 T-세포 림프종 (예를 들어, 세포학적 카테고리 (예를 들어, 중간 크기 세포, 혼합형 중간세포 및 대세포), 대세포, 림프상피 세포, 아형 간비장  $\gamma$  δT-세포 림프종, 및 피하 지방층염 T-세포 림프종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AILD), 혈관중심성 림프종, 장관 T-세포 림프종 (예를 들어, +/- 장병증 연관된), 성체 T-세포 림프종/백혈병 (ATL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL) (예를 들어, CD30+, T- 및 널 (null)-세포형), 역형성 대세포 림프종, 및 호지킨 유사)를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0065]

일부 실시태양에서, 림프계 신생물 (예를 들어, 림프종)은 호지킨 질병이다. 예를 들어, 호지킨 질병은 림프구 우세형, 결절성 경화증, 혼합 세포형, 림프구 고갈형, 및/또는 림프구-충만형일 수 있다.

[0066]

일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 백혈병이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 백혈병이다. 일부 실시태양에서, 백혈병은 만성 백혈병이다. 만성 백혈병의 예는 만성 골수성 I (과립구성) 백혈병, 만성 골수성, 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 백혈병은 급성 백혈병이다. 급성 백혈병의 예는 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수양 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 및 급성 골수성 백혈병 (예를 들어, 골수모세포, 전골수세포, 골수단핵세포성, 단핵구성, 및 적백혈병)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0067]

일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 사용하여 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 액형 종양 또는 형질세포종이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 액형 종양 또는 형질세포종이다. 형질세포종은 골수종을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 골수종은 골수외성 형질세포종, 고립성 골수종 및 다발성 골수종을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 형질세포종은 다발성 골수종이다.

[0068]

일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 다발성 골수종이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 다발성 골수종이다. 다발성 골수종의 예는 IgG 다발성 골수종, IgA 다발성 골수종, IgD 다발성 골수종, IgE 다발성 골수종, 및 비분비형 다발성 골수종을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 다발성 골수종은 IgG 다발성 골수종이다. 일부 실시태양에서, 다발성 골수종은 IgA 다발성 골수종이다. 일부 실시태양에서, 다발성 골수종은 아급성 또는 무통성 다발성 골수종이다. 일부 실시태양에서, 다발성 골수종은 진행 다발성 골수종이다. 일부 실시태양에서, 다발성 골수종은 비체한적으로 보르테조립, 덱사메타손 (Dex-), 독소루비신 (Dox-), 및 멜팔란 (LR)과 같은 약물에 내성일 수 있다.

[0069]

일부 실시태양에서, 개체는 다발성 골수종과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, ras, PTEN, Rb1, MTS1/p16INK4A/CDKN2, MTS2/p15INK4B, 및/또는 p53)을 갖거나 하나 이상의 여분의 카피의 다발성 골수종과 연관된 유전자를 갖는 인간일 수 있다. 일부 실시태양에서, 개체는 ras 또는 PTEN 돌연변이를 갖는다. 일부 실시태양에서, 암 세포는 하나 이상의 mRNA를 번역하기 위해 mTOR 경로에 의존한다. 일부 실시태양에서, 암 세포는 mTOR-비의존 경로에 의해 mRNA를 합성할 수 없다. 일부 실시태양에서, 암 세포는 비-암성 세포에 비해 감소된 PTEN 활성을 갖거나 전혀 갖지 않거나, 또는 감소된 PTEN 발현을 갖거나 전혀 갖지 않는다. 일부 실시태양에서, 암 세포는 비-암성 세포에 비해 증가된 AKT 활성 및/또는 발현을 갖는다.

[0070]

일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)의 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 고형 종양이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 고형 종양이다. 일부 실시태양에서, 고형 종양은 육종 및 암종, 예를 들어 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 뼈육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 카포시 (Kaposi) 육종, 연조직 육종, 자궁 육종윤활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평세포암종, 기저 세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두 암종, 유두 선암종, 낭선암종, 수질 암종, 기관지원성 암종, 신세포 암종, 간암, 담관암종, 음모막암종, 고환종, 배아 암종, 월름즈 종양, 자궁경부암, 고환 종양, 폐암종, 소세포 폐암종, 방광암종, 상피암종, 신경아교종, 별아교세포종, 속질모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경초종, 희소돌기아교세포종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0071]

따라서, 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 유방암이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 유방암은 초기 유방암, 비-전이성 유방암, 진행 유방암, IV기 유방암, 국소 진행 유방암, 전이성 유방암, 관해 상태의 유방암, 수술후 보조요법에서 유방암, 또는 수술전 보조요법에서 유방암이다. 일부 특정 실시태양에서, 유방암은 수술전 보조요법에서이다. 일부 실시태양에서, 진행 단계(들)의 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 예를 들어, 진행 유방암, IV기 유방암, 국소 진행 유방암, 및 전이성 유방암을 포함하는 유방암 (HER2 양성 또는 HER2 음성일 수 있는)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 개체는 유방암과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2, TP53, AKT, PTEN 및/또는 PI3K)을 갖거나 하나 이상의 여분의 카피의 유방암과 연관된 유전자 (예를 들어, 하나 이상의 여분의 카피의 HER2 유전자)를 갖는 인간일 수 있다. 일부 실시태양에서, 방법은 ER 및 PgR를 모두 발현하지 않는 종양 조직을 갖는 환자의 호르몬 수용체 상태에 기초하여 암 환자 집단 (즉, 유방암 집단)을 확인하고, 그 환자 집단에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및

담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0072] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 신세포 암종 (신장암, 신 선암종, 또는 부신종으로도 불림)이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 신세포 암종이다. 일부 실시태양에서, 신세포 암종은 선암종이다. 일부 실시태양에서, 신세포 암종은 투명 세포 신세포 암종, 유두상 신세포 암종 (호색소 신세포 암종으로도 불림), 협색소성 신세포 암종, 침뇨관 신세포 암종, 과립형 신세포 암종, 혼합 과립형 신세포 암종, 신 혈관근지방종, 또는 방추상 신세포 암종이다. 일부 실시태양에서, 개체는 신세포 암종과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, VHL, TSC1, TSC2, CUL2, MSH2, MLH1, INK4a/ARF, MET, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  1, IGF-1, IGF-1R, AKT 및/또는 PTEN)을 갖거나, 하나 이상의 여분의 카피의 신세포 암종과 연관된 유전자를 갖는 인간일 수 있다. 일부 실시태양에서, 신세포 암종은 (1) 폰 히펠-린다우 (von Hippel-Lindau; VHL) 증후군, (2) 유전성 유두상 신암종 (HPRC), (3) 베트-호그-두베 (Birt-Hogg-Dube) 증후군 (BHDS)과 연관된 가족성 신호산성세포종 (FRO), 또는 (4) 유전성 신암종 (HRC)과 연관된다. 미국 공동 암위원회 (American Joint Committee on Cancer; AJCC) 병기결정 군에 따라 임의의 4개의 기, 즉, I, II, III 또는 IV기의 신세포 암종을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 신세포 암종은 IV기 신세포 암종이다.

[0073] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 전립선암이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 전립선암이다. 일부 실시태양에서, 전립선암은 선암종이다. 일부 실시태양에서, 전립선암은 육종, 신경내분비 종양, 소세포암, 관내암 또는 림프종이다. 쥬웨트 (Jewett) 병기결정 시스템에 따라 임의의 4개의 기, 즉, A, B, C, 또는 D기의 전립선암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 전립선암은 A기 전립선암이다 (암은 직장 검사 동안 느껴질 수 없다). 일부 실시태양에서, 전립선암은 B기 전립선암이다 (종양은 전립선 내에서 보다 많은 조직을 포함하고, 직장 검사 동안 느껴질 수 있거나, 높은 PSA 수준 때문에 시행된 생검에서 발견된다). 일부 실시태양에서, 전립선암은 C기 전립선암이다 (암은 전립선 외부로 부근의 조직으로 확산된다). 일부 실시태양에서, 전립선암은 D기 전립선암이다. 일부 실시태양에서, 전립선암은 안드로겐 비의존 전립선암 (AIPC)일 수 있다. 일부 실시태양에서, 전립선암은 안드로겐 의존 전립선암일 수 있다. 일부 실시태양에서, 전립선암은 호르몬 요법에 불응성일 수 있다. 일부 실시태양에서, 전립선암은 호르몬 요법에 실질적으로 불응성일 수 있다. 일부 실시태양에서, 개체는 전립선암과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1, TLR4 및/또는 PTEN)을 갖거나 하나 이상의 여분의 카피의 전립선암과 연관된 유전자를 갖는 인간일 수 있다.

[0074] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 폐암이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 폐암이다. 일부 실시태양에서, 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)인 폐암이다. NSCLC의 예는 대세포 암종 (예를 들어, 대세포 신경내분비암종, 복합형 대세포 신경내분비암종, 기저양 암종, 림프상피종-유사 암종, 투명 세포 암종, 및 횡문근양 표현형을 갖는 대세포 암종), 선암종 (예를 들어, 샘파리, 유두 (예를 들어, 세기관지폐포 암종, 비점액, 점액, 혼합형 점액 및 비점액 및 부정형 세포형), 뮤신을 갖는 고형 선암종, 혼합형 아형을 갖는 선암종, 잘 분화된 태아 선암종, 점액 (콜로이드) 선암종, 점액 낭선암종, 반지 세포 선암종, 및 투명 세포 선암종), 신경내분비 폐 종양, 및 편평세포암종 (예를 들어, 유두, 투명 세포, 소세포, 및 기저양)을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, NSCLC는 TNM 분류에 따라 T기 종양 (원발성 종양), N기 종양 (국부 림프절), 또는 M기 종양 (원거리 전이)일 수 있다. 일부 실시태양에서, 폐암은 유암종 (전형 또는 비전형), 선편평상피 암종, 원주종, 또는 타액선의 암종 (예를 들어, 선양 낭성 암종 또는 점액표피양 암종)이다. 일부 실시태양에서, 폐암은 다형성, 육종양, 또는 육종성 성분을 갖는 암종 (예를 들어, 방추 및/또는 거대 세포를 갖는 암종, 방추 세포 암종, 거대 세포 암종, 암육종, 또는 폐 모세포종)이다. 일부 실시태양에서, 암은 소세포 폐암 (SCLC; 귀리 세포 암종으로도 불림)이다. 소세포 폐암은 제한기, 확장기 또는 재발 소세포 폐암일 수 있다. 일부 실시태양에서, 개체는 폐암과 연관된 것으로 의심되거나 연관되는 것으로 나타난 유전자, 유전적

돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, SASH1, LATS1, IGF2R, PARK2, KRAS, PTEN, Kras2, Krag, Pas1, ERCC1, XPD, IL8RA, EGFR,  $\alpha_1$ -AD, EPHX, MMP1, MMP2, MMP3, MMP12, IL1 $\beta$ , RAS, 및/또는 AKT)을 갖거나 하나 이상의 여분의 카피의 폐암과 연관된 유전자를 갖는 인간일 수 있다.

[0075] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 뇌암이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 뇌암이다. 일부 실시태양에서, 뇌암은 신경아교종, 뇌줄기 신경아교종, 소뇌 또는 대뇌 별아교세포종 (예를 들어, 텔모양세포 별아교세포종, 미만성 별아교세포종, 또는 역형성 (악성) 별아교세포종), 악성 신경아교종, 뇌실막세포종, 회소돌기아교세포종, 수막종, 두개인두종, 혈관모세포종, 속질모세포종, 천막상 원시 신경외배엽 종양, 시각 경로 및 시상하부 신경아교종, 또는 교모세포종이다. 일부 실시태양에서, 뇌암은 교모세포종 (교모세포종 다형성 또는 등급 4 별아교세포종으로도 불림)이다. 일부 실시태양에서, 교모세포종은 방사선-내성이다. 일부 실시태양에서, 교모세포종은 방사선-감수성이다. 일부 실시태양에서, 교모세포종은 천막하일 수 있다. 일부 실시태양에서, 교모세포종은 천막상이다. 일부 실시태양에서, 개체는 뇌암 (예를 들어, 교모세포종)과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, NRP/B, MAGE-E1, MMAC1-E1, PTEN, LOH, p53, MDM2, DCC, TP-73, Rb1, EGFR, PDGFR- $\alpha$ , PMS2, MLH1, 및/또는 DMBT1)을 갖거나 하나 이상의 여분의 카피의 뇌암 (예를 들어, 교모세포종)과 연관된 유전자 (예를 들어, MDM2, EGFR, 및 PDGR- $\alpha$ )를 갖는 인간일 수 있다.

[0076] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 흑색종이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 흑색종이다.

[0077] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 난소암이다. 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 난소암이다. 일부 실시태양에서, 암은 난소 상피암이다. 예시적인 난소 상피암 조직학적 분류는 장액 낭종 (예를 들어, 장액 양성 낭선종, 증식 활성의 상피 세포 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴적 성장이 없는 장액 낭선종, 또는 장액 낭선암종), 점액 낭종 (예를 들어, 점액 양성 낭선종, 증식 활성의 상피 세포 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴적 성장이 없는 점액 낭선종, 또는 점액 낭선암종), 자궁내막양 종양 (예를 들어, 자궁내막양 양성 낭, 증식 활성의 상피 세포 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴적 성장이 없는 자궁내막양 종양, 또는 자궁내막양 선암종), 투명 세포 (중신양) 종양 (예를 들어, 양성 투명 세포 종양, 증식 활성의 상피 세포 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴적 성장이 없는 투명 세포 종양, 또는 투명 세포 낭선암종), 상기 군 중 하나에 분배될 수 없는 비분류 종양, 또는 다른 악성 종양을 포함한다. 각종 실시태양에서, 난소 상피암은 I기 (예를 들어, IA, IB, 또는 IC기), II기 (예를 들어, IIA, IIB, 또는 IIC기), III기 (예를 들어, IIIA, IIIB, 또는 IIIC기), 또는 IV기이다. 일부 실시태양에서, 개체는 난소암 (예를 들어, BRCA1 또는 BRCA2)과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성을 갖거나 하나 이상의 여분의 카피의 난소암과 연관된 유전자 (예를 들어, 하나 이상의 여분의 카피의 HER2 유전자)를 갖는 인간일 수 있다.

[0078] 일부 실시태양에서, 암은 난소 생식 세포 종양이다. 예시적인 조직학적 아형은 미분화세포종 또는 다른 생식 세포 종양 (예를 들어, 내배엽동 종양, 예를 들어 간세포양 또는 장관 종양, 배아 암종, 다배아종, 용모막암종, 기형종 (teratoma), 또는 혼합형 종양)를 포함한다. 예시적인 기형종은 미성숙 기형종, 성숙 기형종, 고형 기형종, 및 낭성 기형종 (예를 들어, 유피낭, 예를 들어 성숙 낭성 기형종, 및 악성 형질전환을 갖는 유피낭)이다. 일부 기형종은 단배엽 특이형 (monodermal and highly specialized), 예를 들어 난소 갑상선종, 유암종, 난소 갑상선종과 유암종, 또는 다른 것 (예를 들어, 악성 신경외배엽 및 뇌실막세포종)이다. 일부 실시태양에서, 난소 생식 세포 종양은 I기 (예를 들어, IA, IB, 또는 IC기), II기 (예를 들어, IIA, IIB, 또는 IIC기), III기 (예를 들어, IIIA, IIIB, 또는 IIIC기), 또는 IV기이다.

[0079] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공

하고, 여기서 암은 신경내분비암이다. 일부 실시태양에서, 개체는 신경내분비암과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, TSC1, TSC2, IGF-1, IGF-1R, 및/또는 VHL)을 갖거나 하나 이상의 여분의 카피의 신경내분비암과 연관된 유전자를 갖는 인간일 수 있다.

[0080] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 결장암이다. 일부 실시태양에서, 개체는 결장암과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, RAS, AKT, PTEN, PI3K, 및/또는 EGFR)을 갖거나 하나 이상의 여분의 카피의 결장암과 연관된 유전자를 갖는 인간일 수 있다.

[0081] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 PI3K 및/또는 AKT 활성화를 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, PI3K 및/또는 AKT 활성화를 특징으로 하는 암은 HER2<sup>+</sup> 유방암, 만성 골수성 백혈병, 난소암, 자궁내막암, 육종, 두경부의 편평세포암종, 또는 갑상선암이다. 일부 변형에서, 암은 AKT 유전자 증폭을 추가의 특징으로 한다.

[0082] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 사이클린 D1 과다발현을 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, 사이클린 D 과다발현을 특징으로 하는 암은 외투 세포 램프종 또는 유방암이다.

[0083] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 cMYC 과다발현을 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, cMYC 과다발현을 특징으로 하는 암은 베키트 램프종이다.

[0084] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 HIF 과다발현을 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, HIF 과다발현을 특징으로 하는 암은 신세포 암종 또는 폰 히펠-린다우이다. 일부 실시태양에서, 암은 VHL 돌연변이를 추가로 포함한다.

[0085] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 TSC1 및/또는 TSC2 손실을 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, TSC1 및/또는 TSC2 손실을 특징으로 하는 암은 결절 경화증 또는 폐 립프관평활근증이다.

[0086] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 TSC2 돌연변이를 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, TSC2 돌연변이를 특징으로 하는 암은 신혈관근지방종이다.

[0087] 일부 실시태양에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성을 유효량으로 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 PTEN 돌연변이를 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, PTEN 돌연변이는 PTEN 기능의 손실이다. 일부 실시태양에서, PTEN 돌연변이를 특징으로 하는 암은 교모세포종, 자궁내막암, 전립선암, 육종, 또는 유방암이다.

[0088] 일부 실시태양에서, 본원에서 제공된 치료 방법은 고형 종양이 아닌 (즉, 고형 종양 이외의 다른) 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 본원에서 제공된 치료 방법은 또한 암종이 아닌 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 본원에서 제공된 치료 방법은 또한 육종이 아닌 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 본원에서 제공된 치료 방법은 또한 램프종이 아닌 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 본원에서 제공된 치료 방법은 또한 결장암이 아닌 (즉, 결장암 이외의 다른) 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 본원에서 제공된 치료 방법은 또한 유방암이 아닌 (즉, 유방암 이외의 다른) 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 본원에서 제공된 치료 방법은 또한 난소암, 뇌암 및/또는 전립선암이 아닌 (즉, 난소암, 뇌암, 및/또는 전립선암 이외의 다른) 암

을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0089] 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 원발성 종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 또한 전이암 (즉, 원발성 종양으로부터 전이된 암)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 진행 단계의 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 국소 진행 단계의 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 초기암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 관해 상태의 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법의 일부 실시태양에서, 암은 관해 후 재발한 것이다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법의 일부 실시태양에서, 암은 진행암이다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 호르몬 요법에 실질적으로 불응성인 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 HER-2 양성 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 HER-2 음성 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0090] 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 암으로 진단되거나 암에 걸린 것으로 의심되는 개체 (예를 들어, 인간)를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 개체는 암과 연관된 하나 이상의 증상을 보이는 인간일 수 있다. 일부 실시태양에서, 개체는 진행성 질병 또는 보다 적은 정도의 질병, 예를 들어 낮은 종양 존재량을 가질 수 있다. 일부 실시태양에서, 개체는 암의 초기일 수 있다. 일부 실시태양에서, 개체는 암의 진행 단계일 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법의 일부 실시태양에서, 개체는 암이 발달할 유전적인 또는 다른 소인 (예를 들어, 위험 인자)이 있지만 암으로 진단되거나 진단되지 않은 인간일 수 있다. 일부 실시태양에서, 이들 위험 인자는 연령, 성별, 인종, 음식물, 선행 병력, 전조 질병의 존재, 유전적 (예를 들어, 유전성) 고려 사항, 및 환경적 노출을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 암의 위험이 있는 개체는 예를 들어, 친척이 상기 암을 경험한 개체, 및 위험이 유전적 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 결정되는 개체를 포함한다.

[0091] 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 수술후 보조요법으로 실시될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 수술전 보조요법으로 실시될 수 있고, 즉, 방법은 1차/확정적 요법 전에 시행될 수 있다. 일부 실시태양에서, 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 이전에 치료받은 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 이전에 치료를 받지 않은 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 암이 발달할 위험이 있지만 암으로 진단되지 않은 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 제1선 요법으로서 사용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 제2선 요법으로서 사용될 수 있다.

[0092] 본원에서 제공된 임의의 치료 방법의 일부 실시태양에서, 탁산은 개체에게 투여되지 않는다. 일부 실시태양에서, 투여되는 탁산은 나노입자 조성물이 아니다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물은 탁산과 함께 투여되지 않는다. 일부 실시태양에서, 탁산은 개체가 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물의 하나 이상의 투여량을 투여받고 있는 시기 동안 개체에게 투여되지 않는다. 일부 실시태양에서, 개체는 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물을 치료를 시작하기 전에 탁산으로 치료된다. 예를 들어, 개체는 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물을 사용한 치료를 시작하기 전에 탁산을 1일 이상, 1주 이상, 1개월 이상 또는 1년 이상 투여받을 수 있다. 다른 실시태양에서, 개체는 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물을 사용한 치료를 시작하기 전에 결코 탁산을 투여받지 않는다. 일부 실시태양에서, 개체는 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물을 사용한 치료가 종료된 후 탁산으로 치료받는다. 다른 실시태양에서, 개체는 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물을 사용한 치료가 종료된 후 결코 탁산으로 치료받지 않는다. 일부 실시태양에서, 조성물, 제1 요법 및/또는 제2 요법은 탁산을 함유하지 않는다. 다른 실시태양에서, 조성물, 제1 요법 및/또는 제2 요법은 탁산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 제1 및/또는 제2 요법은 SPARC 폴리펩티드 또는 항-SPARC 항체를 포함하지 않는다 (즉, SPARC 폴리펩티드 또는 항-SPARC 항체 이외의 다른).

[0093] 본원에서 제공된 임의의 치료 방법은 임의의 종류 또는 병기의 암을 치료하고/하거나 안정화하고/하거나 예방하고/하거나 지연시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 개체는 적어도 약 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 또는 85세이다. 일부 실시태양에서, 암의 하나 이상의 증상이 개선되거나 제거된다. 일부 실시태양에서, 종양의 크기, 암 세포의 수, 또는 종양의 성장 속도가 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 감소한다. 일부 실시태양에서, 암은 지연되거나 예방된다.

#### 조합 요법

- [0095] 본 발명은 또한 조합 요법을 사용하는 암의 치료 방법을 특징으로 한다. 따라서, 일부 실시태양에서, 암 치료에 유용한 제2 요법이 또한 개체에게 시행된다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 광역학 요법, 및/또는 화학요법 (예를 들어, 암 치료에 유용한 하나 이상의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염)을 포함한다. 상기 암의 치료 방법의 언급 및 설명은 예시적이고, 그 설명은 조합 요법을 사용하여 암을 치료하는 방법에 동등하게 적용되고 포함하는 것으로 이해된다.
- [0096] 하나의 그러한 측면에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 포함하는 제1 요법, 및 b) 암 치료에 유용한 제2 요법의 유효량의 조합물을 투여함으로써 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 광역학 요법, 및/또는 화학요법 (예를 들어, 암 치료에 유용한 하나 이상의 화합물)을 포함한다. 일부 실시태양에서, 제1 및/또는 제2 요법은 탁산을 포함하지 않는다. 다른 실시태양에서, 제1 및/또는 제2 요법은 탁산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 제1 및/또는 제2 요법은 SPARC 폴리펩티드 또는 항-SPARC 항체를 포함하지 않는다.
- [0097] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 적어도 하나의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 나노입자는 라파마이신 및 알부민을 포함한다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 항대사물질제 (뉴클레오시드 유사체 포함), 백금계 물질, 알킬화제, 티로신 키나제 억제제, 안트라사이클린 항생제, 빈카 알칼로이드, 프로테아좀 억제제, 탁산, HER2/neu의 조정자 (예를 들어 HER2/neu의 억제제, 예를 들어 헤르셉틴®), EGFR의 조정자 (예를 들어 EGFR의 억제제, 예를 들어 에르비툭스®), VEGFR의 조정자, 파르네실트랜스퍼라제 억제제 및 토포이소머라제 억제제 중 임의의 것이다 (일부 실시태양에서 이로 이루어진 군 중에서 선택된다). 일부 실시태양에서, 화학치료제는 탁산이 아니다 (즉, 화합물은 탁산 이외의 다른 화학치료제이다). 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자와의 순차적인 또는 공동-투여 또는 동시의 투여를 위한 바람직한 약물 조합은 단일 성분 단독에 비해 향상된 항암 활성을 보이는 것, 특히 암의 퇴행 및/또는 암으로부터 치유를 일으키는 조합이다.
- [0098] 본원에 기재된 화학치료제는 화학치료제 자체, 제약상 허용되는 그의 염, 및 제약상 허용되는 그의 에스테르뿐만 아니라 입체이성질체, 거울상이성질체, 라세미 혼합물 등일 수 있다. 본원에 설명된 화학치료제(들)뿐만 아니라 화학치료제(들)을 함유하는 제약 조성물이 투여될 수 있고, 여기서 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체 비히를 등을 포함한다.
- [0099] 화학치료제는 나노입자 조성물 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 적어도 하나의 다른 화학치료제 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 적어도 하나의 다른 화학치료제 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여한다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 티오콜히친 또는 그의 유도체 (예를 들어 이량체 티오콜히친, 예를 들어 nab-5404, nab-5800, 및 nab-5801 포함), 및 겔다나마이신 또는 그의 유도체 (예를 들어 17-알릴 아미노겔다나마이신 (17-AAG)) 중 임의의 것이다 (일부 실시태양에서 이로 이루어진 군 중에서 선택된다). 일부 실시태양에서, 화학치료제는 탁산 또는 그의 유도체 (예를 들어, 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀)이다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 탁산이 아니다. 다른 실시태양에서, 화학치료제는 탁산이 아니다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 17-AAG이다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 이량체 티오콜히친이다.
- [0100] 고려되는 화학치료제의 예시적이고 비제한적인 목록이 본원에 제공된다. 적합한 화학치료제는 예를 들어 빈카 알칼로이드, 미소관 형성을 파괴하는 물질 (예를 들어, 콜히친 및 그의 유도체), 항혈관신생제, 치료 항체, EGFR 표적화제, 티로신 키나제 표적화제 (예를 들어, 티로신 키나제 억제제), 전이금속 착물, 프로테아좀 억제제, 항대사물질 (예를 들어, 뉴클레오시드 유사체), 알킬화제, 백금계 물질, 안트라사이클린 항생제, 토포이소머라제 억제제, 치료 항체, 레티노이드 (예를 들어 모든 트랜스 레티노산 또는 그의 유도체); 겔다나마이신 또는 그의 유도체 (예를 들어, 17-AAG), 및 당업계에서 잘 인정되는 다른 표준 화학치료제를 포함한다.

[0101]

일부 실시태양에서, 화학치료제는 아드리아마이신, 콜하친, 시클로포스파미드, 약티노마이신, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 미토마이신, 메토트렉세이트, 미토산트론, 플루오로우라실, 카르보플라틴, 카르무스틴 (BCNU), 메틸 CCNU, 시스플라틴, 에토포시드, 에포테린 알파, 인터페론 (예를 들어, IFN- $\alpha$ ), 캄프토데신 및 그의 유도체, 레트로졸, 파니투무맙 (벡티빅스 (Vectibix)®), 페네스테린, 토페테칸, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 타목시펜, 탈리도마이드, 티파파르닙 (자르네스트라 (Zarnestra)®), 피포술판, nab-5404, nab-5800, nab-5801, 이리노테칸 (Irinotecan), HKP, 오르타탁셀, 켐시타빈, 헤르셉틴®, 비노렐빈, 독실 (Doxil)®, 카페시타빈, 알립타 (Alimta)®, 아바스틴®, 벨케이드 (Velcade)®, 타르세바 (Tarceva)®, 뉴라스타 (Neulasta)®, 라파티닙 (Lapatinib), 소라페닙 (Sorafenib), 그의 유도체, 당업계에 공지된 화학치료제 등 중의 임의의 것이다 (일부 실시태양에서 이로 이루어진 군 중에서 선택된다). 일부 실시태양에서, 화학치료제는 티오콜하친 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 탁산 또는 그의 유도체 (예를 들어, 파클리탁셀, 도세탁셀 및 오르타탁셀)이다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 탁산이 아니다.

[0102]

일부 실시태양에서, 화학치료제는 카르보플라틴, 나벨빈 (Navelbine)® (비노렐빈), 안트라사이클린 (독실®), 라파티닙 (GW57016), 헤르셉틴®, 켐시타빈 (켐자르 (Gemzar)®), 카페시타빈 (젤로다 (Xeloda)®), 알립타®, 시스플라틴, 5-플루오로우라실, 에피루비신, 시클로포스파미드, 아바스틴®, 벨케이드® 등으로 포함하고 이로 제한되지 않는 항신생물제이다.

[0103]

일부 실시태양에서, 화학치료제는 종양 성장에 관여하는 다른 인자, 예를 들어 EGFR, ErbB2 (또한 Herb로서 알려져 있음), ErbB3, ErbB4, 또는 TNF의 길항제이다. 때때로, 하나 이상의 사이토킨을 개체에게 투여하는 것이 또한 유익할 수 있다. 일부 실시태양에서, 치료제는 성장 억제제이다. 성장 억제제에 대한 적합한 용량은 현재 사용되는 것이고, 성장 억제제 및 라파마이신 또는 그의 유도체의 복합 작용 (상승작용)으로 인해 저하될 수 있다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 항-VEGF 항체, HER2 항체, 인터페론, 및 HGF $\beta$  길항제 이외의 다른 화학치료제이다.

[0104]

본원에서 화학치료제는 화학치료제 또는 그의 유도체에 적용되고, 따라서 본 발명은 이들 실시태양 중 어느 하나 (화학치료제; 화학치료제 또는 유도체(들))를 고려하고 포함한다. 화학치료제 또는 다른 화학적 모이어티의 "유도체"는 화학치료제 또는 모이어티와 구조상 유사한 화합물, 화학치료제 또는 모이어티, 화학치료제의 유사체, 또는 화학치료제 또는 그들의 유도체의 제약상 허용되는 염과 동일한 일반적인 화학 클래스 내에 존재하는 화합물을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 화학치료제 또는 모이어티의 유도체는 화학치료제 또는 모이어티의 유사한 화학적 및/또는 물리적 특성 (예를 들어, 기능성 포함)을 보유한다.

[0105]

일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 티로신 키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 티로신 키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 티로신 키나제 억제제는 예를 들어, 이마티닙 (글리벡 (Gleevec)®), 닐로티닙, 게피티닙 (이레싸 (Iressa)®; ZD-1839), 에를로티닙 (타르세바®; OSI-774), 수니티닙 말레이트 (수텐트 (Sutent)®), 소라페닙 (넥사바르 (Nexavar)®), 및 라파티닙 (GW562016; 타이커브 (Tykerb))을 포함한다. 일부 실시태양에서, 티로신 키나제 억제제는 다중의 가역성 ErbB1 패밀리 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 라프티닙)이다. 일부 실시태양에서, 티로신 키나제 억제제는 단일 가역성 EGFR 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 게피티닙 또는 에를로티닙)이다. 일부 실시태양에서, 티로신 키나제 억제제는 에를로티닙이다. 일부 실시태양에서, 티로신 키나제 억제제는 게피티닙이다. 일부 실시태양에서, 티로신 키나제 억제제는 단일 비가역성 EGFR 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, EKB-569 또는 CL-387,785)이다. 일부 실시태양에서, 티로신 키나제 억제제는 다중 비가역성 ErbB 패밀리 티로신 키나제 억제제 (예를 들어 카네르티닙 (CL-1033; PD183805), HKI-272, BIBW 2992, 또는 HKI-357)이다. 일부 실시태양에서, 티로신 키나제 억제제는 다중 가역성 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, ZD-6474, ZD-6464, AEE 788, 또는 XL647)이다. 일부 실시태양에서, 티로신 키나제 억제제는 ErbB 패밀리 이종이량체화를 억제한다 (예를 들어, BMS-599626). 일부 실시태양에서, 티로신 키나제 억제제는 HSP90에 영향을 미침으로써 단백질 접힘을 억제한다 (예를 들어, 벤조퀴논 안사마이신, IPI-504, 또는 17-AAG). 일부 실시태양에서, EGFR 발현 종양에 감염된 포유동물에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 게피티닙을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 EGFR 발현 종양의 증식을 억제하는 방법을 제공하고, 여기서 게피티닙은 간헐 투여법 (pulse-dosing)에 의해 투여된다. 일부 실시태양에서, 티로신 키나제 억제제는 BCR-

AbI의 억제제이다. 일부 실시태양에서, 티로신 키나제 억제제는 IGF-1R의 억제제이다.

[0106] 일부 실시태양에서, 방법은 비-소세포 폐암종을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 뇌암 (예를 들어, 교모세포종)을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 결장직장암, 위장관 간질 종양, 전립선암, 난소암, 또는 갑상선암을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 전립선암 (예를 들어, 진행 전립선암)의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 전이성 유방암의 치료 및 수술전 보조요법에서 유방암의 치료를 포함한 유방암의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 진행 고형 종양의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 다발성 골수종의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 적어도 하나의 EGFR 차단제, 억제제 또는 길항제의 동시에 및/또는 순차적인 투여를 포함한다. 일부 실시태양에서, 개체는 EGFR의 키나제 도메인에 활성화 돌연변이(들)을 갖는다. 일부 실시태양에서, 개체는 아시아계 또는 동아시아계이다. 일부 실시태양에서, 개체는 여성이다.

[0107] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 항대사물질제 (예를 들어 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 퓨린 유사체 및 피리미딘 유사체)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 항대사물질제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. "항대사제"는 대사물질과 구조상 유사하지만, 생산적 방식으로 신체에서 사용될 수 없는 물질이다. 많은 항대사물질제는 핵산, RNA 및 DNA의 생산을 저해한다. 예를 들어, 항대사물질제는 뉴클레오시드 유사체이고, 이는 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈 (젤로다®), 사이타라빈, 클라드리빈, 사이토신 아라비노시드 (ara-C, 사이토사 (cytosar)), 독시플루리딘, 플루오로우라실 (예를 들어 5-플루오로우라실), 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌, UFT, 히드록시우레아, 켐시타빈, 머캅토퓐린, 메토트렉세이트, 티오구아닌 (예를 들어 6-티오구아닌)을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 다른 항-대사물질제는 예를 들어, L-아스파라기나제 (엘스파 (Elspa)), 데카르바진 (DTIC), 2-데옥시-D-글루코스, 및 프로카르바진 (마룰란)을 포함한다. 일부 실시태양에서, 뉴클레오시드 유사체는 켐시타빈, 플루오로우라실, 및 카페시타빈 중 임의의 것이다 (일부 실시태양에서 이로 이루어진 군 중에서 선택된다). 일부 실시태양에서, 방법은 전이성 유방암 또는 국소 진행 유방암의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 전이성 유방암의 제1선 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 수술전 보조요법에서 유방암의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 NSCLC, 전이성 결장직장암, 췌장암, 또는 진행 고형 종양 중 임의의 것의 치료를 위한 것이다.

[0108] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 알킬화제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 알킬화제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 알킬화제는 시클로포스파미드 (사이토산 (Cytoxan)), 메클로레타민, 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴 (BCNU), 티오테파, 부술판, 알킬 술포네이트, 에틸렌 이민, 질소 머스타드 유사체, 에스트리무스틴 인산나트륨, 이포스파미드, 니트로소우레아, 로무스틴, 및 스트렙토조신을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 알킬화제는 시클로포스파미드이다. 일부 실시태양에서, 시클로포스파미드는 나노입자 조성물의 투여 전에 투여된다. 일부 실시태양에서, 방법은 초기 유방암의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 수술후 또는 수술전 보조요법에서 유방암의 치료를 위한 것이다.

[0109] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 백금계 물질을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 백금계 물질을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 백금계 물질은 카르보플라틴, 시스플라틴, 및 옥살리플라틴을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 백금계 물질은 카르보플라틴이다. 일부 실시태양에서, 백금계 물질은 옥살리플라틴이다. 본 발명자들은 라파마이신이 옥살리플라틴 유도된 세포자멸을 투여량 의존 방식으로 억제하였음을 관찰하였다. 이러한 억제는 2개의 약물의 1:1 (w/w) 이하의 비율까지 증가하는 양의 옥살리플라틴에 의해 압도되지 않았다. 엘록사틴 (Eloxatin)® (옥살리플라틴 주사)에 대해서 동일한 사실이 관찰되었다.

[0110] 일부 실시태양에서, 방법은 유방암 (HER2 양성 또는 HER2 음성, 예를 들어 전이성 유방암 및 진행 유방암); 폐암 (진행 NSCLC, 제1선 NSCLC, SCLC, 및 폐 내의 진행 고형 종양 악성종양); 난소암; 두경부암; 및 흑색종 (전

이성 흑색종 포함)의 치료를 위한 것이다.

[0111] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 안트라사이클린 항생제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 안트라사이클린 항생제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 안트라사이클린 항생제는 독실®, 악티노마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신 (다우노마이신), 독소루비신 (아드리아마이신), 에피루비신, 이다루비신, 미토산트론, 및 밸루비신을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 안트라사이클린은 독실®, 에피루비신, 및 독소루비신 중 임의의 것이다 (일부 실시태양에서 이로 이루어진 군 중에서 선택된다). 일부 실시태양에서, 방법은 초기 유방암의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 수술후 또는 수술전 보조요법에서 유방암의 치료를 위한 것이다.

[0112] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 빈카 알칼로이드를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 빈카 알칼로이드를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 빈카 알칼로이드는 예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 (나벨빈®), 및 VP-16을 포함한다. 일부 실시태양에서, 빈카 알칼로이드는 비노렐빈 (나벨빈®)이다. 일부 실시태양에서, 방법은 IV기 유방암 및 폐암의 치료를 위한 것이다.

[0113] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 토포이소머라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 토포이소머라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 토포이소머라제 억제제, 예를 들어, 토포이소머라제 I 및 토포이소머라제 II의 억제제이다. 토포이소머라제 I의 예시적인 억제제는 캄프토테신, 예를 들어 이리노테칸 및 토포테칸을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 토포이소머라제 II의 예시적인 억제제는 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 및 테니포시드를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0114] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 항혈관신생제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 항혈관신생제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 전이성 유방암, 수술후 보조요법 또는 수술전 보조요법에서 유방암, 폐암 (예를 들어 제1선 진행 NSCLC 및 NSCLC), 난소암, 및 흑색종 (전이성 흑색종 포함)의 치료를 위한 것이다.

[0115] 문헌 [Carmeliet and Jain (2000)]에 나열된 것을 포함한 많은 항혈관신생제가 확인되었고 당업계에 공지되어 있다. 항혈관신생제는 천연에서 발생하거나 천연에서 발생하지 않을 수 있다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 합성 항혈관신생 웨პ티드이다. 예를 들어, 작은 합성 세포자멸유도성 웨პ티드의 항혈관신생 활성은 2개의 기능적 도메인 (하나는 종양 미소혈관 상의 CD13 수용체 (아미노웨პ티다제 N)를 표적화하고, 다른 하나는 내재화 후에 미토콘드리아막을 파괴함)을 포함하는 것이 이전에 보고되었다 (Nat. Med. 1999, 5(9): 1032-8). 제2 세대 이량체 웨პ티드인 CNGRC-GG-d(KLAKLAK)2 (HKKP (헌터 케일러 (Hunter Killer) 웨პ티드)로 명명함)은 개선된 항종양 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 일부 실시태양에서, 항혈관신생 웨პ티드는 HKKP이다. 일부 실시태양에서, 항혈관신생제는 항-VEGF 항체 (예를 들어 아바스틴®) 이외의 다른 것이다. 일부 실시태양에서, 항혈관신생제는 VEGFR (예를 들어 VEGFR1, VEGFR2, 및/또는 VEGFR3)의 소분자 억제제이다. VEGFR의 적합한 소분자 억제제는 바탈라닙, AZD2171, 파조파닙 (GW786034), 수니티닙, AG013736, 소라페닙, ZD6474, XL647, 및 XL999를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0116] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 프로테아좀 억제제, 예를 들어 보르테조닙 (벨케이드)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명

은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 프로테아좀 억제제, 예를 들어 보르테조립 (벨케이드)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0117] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 치료 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 치료 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 치료 항체는 항-VEGF 항체 (예를 들어 아바스틴® (베바시주맙)), 항-HER2 항체 (예를 들어 헤르셉틴® (트라스투주맙)), 에르비톡스® (세툭시맙), 캄파쓰 (Campath) (알렘투주맙), 미엘로타르그 (Myelotarg) (憬투주맙), 제발린 (Zevalin) (이브리투모맙 티우엑스탄), 리툭산 (Rituxan) (리툭시맙), 및 벡사르 (Bexxar) (토시투모맙)를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 에르비톡스® (세툭시맙)이다. 일부 실시태양에서, 화학치료제는 VEGF 또는 HER2에 대한 항체 이외의 다른 치료 항체이다. 일부 실시태양에서, 방법은 HER2 양성 유방암의 치료, 예를 들어 진행 유방암의 치료, 전이암의 치료, 수술후 보조요법에서 유방암의 치료, 및 수술전 보조요법에서 암의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 임의의 전이성 유방암, 수술후 보조요법 또는 수술전 보조요법에서 유방암, 폐암 (예를 들어 제1선 진행 NSCLC 및 NSCLC), 난소암, 두경부암, 및 흑색종 (전이성 흑색종 포함)의 치료를 위한 것이다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 개체에게 헤르셉틴®의 투여와 병용으로 나노입자 조성물 내의 약 54 mg 내지 540 mg 라파마이신 또는 약 30 mg/m<sup>2</sup> 내지 300 mg/m<sup>2</sup> 라파마이신을 3주 동안 매주 투여하고 제4주에는 투여하지 않는 것을 포함하는, 개체에서 HER2 양성 전이성 유방암의 치료 방법을 제공한다.

[0118] 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 항-VEGF 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 유효량의 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물 및 항-VEGF 항체는 세포 증식 (예를 들어 종양 세포 성장)을 상승적으로 억제한다. 일부 실시태양에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 포함)의 세포 증식이 억제된다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 라파마이신이다. 일부 실시태양에서, 항-VEGF 항체는 베바시주맙 (예를 들어 아바스틴®)이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 나노입자 내의 라파마이신 또는 그의 유도체는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시태양에서, 항-VEGF 항체는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 항-VEGF 항체는 모두 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0119] 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 항-VEGF 항체를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 종양 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 유효량의 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물 및 항-VEGF 항체는 종양 전이를 상승적으로 억제한다. 일부 실시태양에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 포함)의 전이가 억제된다. 일부 실시태양에서, 림프절로의 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 폐로의 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 라파마이신이다. 일부 실시태양에서, 항-VEGF 항체는 베바시주맙 (예를 들어 아바스틴®)이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 나노입자 내의 라파마이신 또는 그의 유도체는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시태양에서, 항-VEGF 항체는 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 항-VEGF 항체는 모두 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0120] 일부 실시태양에서, 2 이상의 화학치료제가 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체에 추가로 투여된다. 이들 2 이상의 화학치료제는 (반드시는 아니지만) 상이한 클래스의 화학치료제에 속할 수 있다. 이들 조합을 본원에 제공한다. 다른 조합이 또한 고려된다.

[0121] 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 항대사물질 (예를 들어 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어, 쟁시타빈), 및 c) 안트라사이클린 항생제 (예를 들어 에피루비신)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 항대사물질 (예를 들어 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어, 쟁시타빈), 및 c)

유효량의 안트라사이클린 항생제 (예를 들어, 에피루비신)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 수술전 보조요법에서 유방암의 치료를 위한 것이다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 개체에게 나노입자 조성물 내의 라파마이신 (예를 들어 약  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $50 \text{ mg}$  내지  $540 \text{ mg}$  라파마이신)을 2주마다;  $2000 \text{ mg}/\text{m}^2$  켐시타빈을 2주마다; 및  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$  에피루비신을 2주마다 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 국소 진행/염증성 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 개체에게 나노입자 조성물 내의 라파마이신 (예를 들어 약  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $50 \text{ mg}$  내지  $540 \text{ mg}$  라파마이신)을 2주마다,  $2000 \text{ mg}/\text{m}^2$  켐시타빈을 2주마다, 및  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$  에피루비신을 2주마다 투여하는 것을 포함하는, 수술후 보조요법에서 개체에서 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0122]

일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 백금계 물질 (예를 들어 카르보플라틴), 및 c) 치료 항체 (예를 들어 항-HER2 항체 (예를 들어 헤르셉틴®) 및 항-VEGF 항체 (예를 들어 아바스틴®))를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 백금계 물질 (예를 들어 카르보플라틴), 및 c) 치료 항체 (예를 들어 항-HER2 항체 (예를 들어 헤르셉틴®) 및 항-VEGF 항체 (예를 들어 아바스틴®))를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 임의의 진행 유방암, 전이성 유방암, 수술후 보조요법에서 유방암, 및 폐암 (NSCLC 및 진행 NSCLC 포함)의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 개체에게 나노입자 조성물 내의 라파마이신 (예를 들어 약  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $50 \text{ mg}$  내지  $540 \text{ mg}$  라파마이신) 및 카르보플라틴 ( $AUC=2$ )를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전이암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 투여는 3주 동안 매주 수행하고 제4주에는 투여하지 않는다. 일부 실시태양에서, 방법은 약  $2\text{--}4 \text{ mg}/\text{kg}$ 의 헤르셉틴®을 매주 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0123]

일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 백금계 물질 (예를 들어 카르보플라틴), 및 c) 빈카 알칼로이드 (예를 들어 나벨빈®)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 백금계 물질 (예를 들어 카르보플라틴), 및 c) 빈카 알칼로이드 (예를 들어 나벨빈®)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 폐암의 치료를 위한 것이다.

[0124]

일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 알킬화제 (예를 들어 시클로포스파미드) 및 c) 안트라사이클린 항생제 (예를 들어 아드리아마이신)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 알킬화제 (예를 들어 시클로포스파미드) 및 c) 안트라사이클린 항생제 (예를 들어 아드리아마이신)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 초기 유방암의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 방법은 수술후 또는 수술전 보조요법에서 유방암의 치료를 위한 것이다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 (예를 들어 약  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 또는  $50 \text{ mg}$  내지  $540 \text{ mg}$  라파마이신),  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$  아드리아마이신, 및  $600 \text{ mg}/\text{m}^2$  시클로포스파미드를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 초기 유방암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 투여는 2주마다 1회 수행한다.

[0125]

일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 p110 $\alpha$ -특이적 억제제 (예를 들어, PX-866)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 유효량의 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 게피티닙 또는 에를로티닙)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 암은 비-소세포 폐암종이다.

[0126]

일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) MAPK 경로에 영향을 미치는 유효량의 화합물 (예를 들어, 소라페닙 (BAY49-9006))을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 유효량의 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 게피티닙 또는 에를로티닙)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 암은 비-소세포 폐암종이다. 일부 실시태양에서, 암은 뇌암 (예를

들어, 교모세포종)이다.

[0127]

일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 라파마이신의 표적을 포함한 신호전달 경로에 영향을 미치는 유효량의 다른 물질을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) mTOR을 포함한 신호전달 경로에 영향을 미치는 유효량의 다른 물질을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 다른 물질은 TORC1을 포함한 신호전달 경로에 영향을 미친다. 일부 실시태양에서, 다른 물질은 mTORC2를 포함한 신호전달 경로에 영향을 미친다. mTOR을 포함한 신호전달 경로 PI3K/Akt 경로 및 cAMP/AMPK 경로를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 이들 경로는 상호관련된다. 따라서, 하나의 신호전달 경로에 영향을 미치는 물질은 종종 다른 경로에 영향을 미친다 (직접적으로 또는 간접적으로).

[0128]

일부 실시태양에서, mTOR을 포함한 신호전달 경로는 PI3K/Akt 신호전달 경로이다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) PI3K/Akt 활성화를 억제하는 유효량의 다른 물질을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 암은 HER2+ 유방암, 만성 골수성 백혈병 CML, 난소암, 자궁내막암, 육종, SCCHN (두경부의 평평세포암종), 및 갑상선암 중 임의의 것이다.

[0129]

본원에 기재된 PI3/Akt 신호전달 경로는 신호 전달 캐스케이드에 직접적으로 또는 간접적으로 참여하는 임의의 멤버 또는 성분을 포함한다. 이들은 PI3 키나제, Akt, PDK1, RAPTOR (mTOR의 경우에 조절 연관 단백질), TSC1 (결절 경화증 복합체 1), TSC2, PTEN (포스파타제 및 테네신 상동체), 및 하류 효과물질, 예를 들어 사이클린 D, HIF1, HIF2, Glut1, LAT1, 및 c-Myc를 포함하고 이로 제한되지 않는다. PI3/Akt 신호전달 경로의 성분은 또한 RHEB, 럭토르 (Rictor), S6K, 4EBP1, cAMP, cAMPK, G $\beta$ L, IRS, PIP2, PIP3, Rho, Ras, Ab1, PKC, eIF4E, PDGFR, VEGFR, 및 VHL을 포함할 수 있다. 따라서, PI3K/Akt 신호전달 경로에 영향을 미치는 (예를 들어 억제하는) 물질은 임의의 하나 이상의 이들 성분의 조정을 통해 작용할 수 있다.

[0130]

일부 실시태양에서, 다른 물질은 PI3 키나제 (PI3K)를 억제한다. PI3K의 적합한 억제제는 워트만닌 (wortmannin) 및 그의 유도체 또는 유사체; 셀레콕시브 및 그의 유사체, 예를 들어 OSU-03012 및 OSU-03013; 3-데옥시-D-미오-이노시톨 유사체, 예를 들어 PX-316; 2'-치환 3'-데옥시-포스파티딜-미오-이노시톨 유사체; 유합 헤토로아릴 유도체; 3-(이미다조[1,2-a]페리딘-3-일) 유도체; Ly294002; 쿼나졸린-4-온 유도체, 예를 들어 IC486068; 3-(헤토로)아릴옥시 치환 벤조(b)티오펜 유도체; 비리딘, 예를 들어 반-합성 비리딘, 예를 들어 PX-866 (아세트산(1S,4E,10R,11R,13S,14R)-[4-디알릴아미노메틸렌-6-히드록시-1-메톡시메틸-10,13-디메틸-3,7,17-트리옥소-1,3,4,7,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-2-옥사-시클로펜타[a]페난트렌-11-일 에스테르); 및 워트만닌 및 그의 유도체를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0131]

일부 실시태양에서, 다른 물질은 Akt1, Akt2, 및 Akt3을 포함한 Akt 키나제를 억제한다. 일부 실시태양에서, 다른 물질은 인간 Akt 키나제의 S473의 인산화를 억제하지만, T308을 억제하지 않는다. 일부 실시태양에서, 제2 화합물은 인간 Akt 키나제의 T308의 인산화를 억제하지만, S473을 억제하지 않는다. 일부 실시태양에서, 다른 물질은 Akt 키나제의 S473 및 T308 모두의 인산화를 억제한다. 일부 실시태양에서, 다른 물질은 Akt 키나제의 막 국소화를 저해한다. Akt 키나제의 적합한 억제제는 Akt-1-1 (Akt1을 억제함), Akt-1-1,2 (Akt1 및 2를 억제함), API-59CJ-0me, 1-H-이미다조[4,5-c]페리디닐 화합물, 인돌-3-카르비놀 및 그의 유도체, 페리포신, 포스파티딜이노시톨 에테르 지질 유사체, 트리시리빈 (TCN 또는 API-2 또는 NCI 식별자: NSC 154020)를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 다른 물질은 페리포신이다.

[0132]

일부 실시태양에서, 다른 물질은 PDK1의 억제제이다.

[0133]

일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 사이클린 D1 (예를 들어 사이클린 D1 과다발현)을 억제하는 유효량의 다른 물질을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 암은 외투 세포 림프종 및 유방암 중 임의의 것이다.

[0134]

일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) Myc 과다발현을 억제하는 유효량의 다른 물질을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 암은 베키트 림프종이다.

- [0135] 일부 실시태양에서, 다른 물질은 HIF를 억제한다. 일부 실시태양에서, HIF는 HIF1이다. 일부 실시태양에서, HIF는 HIF2이다. 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) HIF (예를 들어 HIF 과다발현)를 억제하는 유효량의 다른 물질을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 다른 물질은 HIF-매개된 혈관신생을 억제한다. 일부 실시태양에서, 암은 RCC 및 폰 히펠-린다우 (VHL)이다.
- [0136] 다른 PI3K/Akt 신호전달 경로 억제제는 예를 들어, FTY720 및 UCN-01을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0137] 본원에 기재된 물질은 때때로 신호전달 경로 억제제로서 언급되지만, 본원에 기재된 방법은 작용 메카니즘 또는 치료 효과가 달성되는 방식에 무관하게 암을 억제하기 위한 이들 억제제의 용도를 포함한다. 실제로, 상기 화합물은 하나 초과의 표적을 가질 수 있고, 화합물에 대해 인정되는 초기 활성은 대상에게 투여될 때 생체 내에서 그가 갖거나 그에 의해 치료 효능을 달성하는 활성이 아닐 수 있음이 인정된다. 따라서, 경로 또는 단백질 표적 (예를 들어, Akt 또는 mTOR) 억제제로서 화합물을 설명하면 화합물이 상기 활성을 갖는 것을 나타내지만, 어떠한 방식으로도 치료제 또는 예방제로서 사용될 때 그 활성을 갖는 화합물을 제한하지 않는다.
- [0138] 본원에 기재된 라파마이신 (또는 그의 유도체) 조성물과 조합되어 사용될 수 있는 다른 물질은 예를 들어, 플라보피리돌, 항암제, SN38, 유방암 내성 단백질의 억제제 (예를 들어 K0143 및 푸미트레모르긴 C)를 포함한다.
- [0139] 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 진행 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 유효량의 헤르셉틴®을 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 쟈시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전이성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 진행 비-소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0140] 일부 실시태양에서, 방법은 ER 및 PgR을 모두 발현하지 않는 종양 조직을 갖는 환자의 호르몬 수용체 상태에 기초하여 암 환자 집단 (예를 들어, 유방암 집단)을 확인하고, 그 환자 집단에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 방법은 환자 집단에게 유효량의 적어도 하나의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 적어도 하나의 다른 화학치료제는 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자와 병용으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 적어도 하나의 다른 화학치료제는 병용으로 또는 순차적으로 투여된 5-플루오로우라실, 에피루비신 및 시클로포스파미드 (FEC)를 포함한다. 이를 방법은 모든 환자 집단 (HER-2 양성 및 HER-2 음성 모두)에서 ER(-)/PgR(-) 집단에서 보다 큰 효능을 가질 수 있다.
- [0141] 화학치료제와 조합 요법의 임의의 상기 방법의 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자, 및 적어도 하나의 다른 화학치료제를 포함하는 조성물을 제공한다. 본원에 기재된 조성물은 유효량의 라파마이신 또는 그의 유도체 및 암 치료를 위한 화학치료제를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 화학치료제 및 라파마이신 또는 그의 유도체는 조성물 내에 본원에 기재된 중량 비와 같은 소정의 비로 존재한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 적어도 하나의 다른 화학치료제의 상승적 조성물을 제공한다.
- [0142] 화학치료제와 조합 요법의 임의의 상기 방법의 일부 실시태양에서, 본 발명은 암의 치료에서 사용하기 위한 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물을 제공하고, 여기서 상기 사용은 적어도 하나의 다른 화학치료제의 동시의 및/또는 순차적인 투여를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 암의 치료에서 사용하기 위한 화학치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공하고, 여기서 상기 사용은 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 동시의 및/또는 순차적인 투여를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 암 치료를 위한 동시의 및/또는 순차적인 사용을 위한 라파마이신 또는 그의 유도체-함유 나노입자 조성물 및 다른 하나의 화학치료제를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0143] 일부 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 및/또는 광역학 요법과 동시에 및/또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 라파마이신 및 알부

민을 포함하는 나노입자를 투여하는 것을 포함하는 제1 요법, 및 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 및/또는 광역학 요법을 포함하는 제2 요법을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 암은 전립선암일 수 있다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 호르몬 요법이다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 방사선 요법이다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 수술이다.

[0144] 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물은 호르몬 요법, 방사선 및/또는 수술 전에, 호르몬 요법, 방사선 및/또는 수술 후에, 또는 호르몬 요법, 방사선 및/또는 수술과 병용 투여될 수 있다. 예를 들어, 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물은 수분 내지 수주의 간격으로 호르몬 요법, 방사선 및/또는 수술 요법 전 또는 후에 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 제1 및 제2 요법 사이의 시간은 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민) 및 호르몬 요법, 방사선 및/또는 수술이 여전히 세포에 대해 유리한 복합 효과를 발휘할 수 있도록 하는 것이다. 일부 실시태양에서, 치료를 위한 시간을 유의하게 연장하는 것이 바람직 할 수 있고, 여기서 2개의 요법 사이에 수일 내지 수주가 경과한다.

[0145] 본원에 기재된 수술은 암성 조직의 전부 또는 일부를 물리적으로 제거하고/하거나 삭제하고/하거나 파괴하는 절제를 포함한다. 종양 절제는 종양의 적어도 일부의 물리적 제거를 나타낸다. 종양 절제에 추가로, 수술에 의한 치료는 레이저 수술, 냉동수술, 전기수술, 및 현미경 제어 수술 (모스 (Mohs) 수술)을 포함한다. 표재성 수술, 전암, 또는 정상 조직의 제거가 또한 고려된다.

[0146] 호르몬 요법, 방사선 요법 및/또는 수술은 화학치료제의 투여에 추가로 수행할 수 있다. 예를 들어, 개체는 먼저 라파마이신 또는 그의 유도체-함유 나노입자 조성물 및 적어도 하나의 다른 화학치료제를 투여받고, 후속적으로 호르몬 요법, 방사선 요법 및/또는 수술을 받을 수 있다. 별법으로, 개체는 먼저 호르몬 요법, 방사선 요법 및/또는 수술로 치료한 후, 이어서 나노입자 조성물 및 적어도 하나의 다른 화학치료제를 투여할 수 있다. 다른 조합도 고려된다.

[0147] 상기 개시된 나노입자 조성물을 화학치료제의 투여와 함께 투여하는 것은 호르몬 요법, 방사선 요법 및/또는 수술과 함께 투여할 때에도 동일하게 적용가능하다.

[0148] 용어 호르몬 요법은 본원에서 사용될 때 안드로겐 절제 요법, 안드로겐 박탈 요법, 호르몬 절제 요법, 복합 호르몬 차단, 간헐 호르몬 요법, 수술전 보조 호르몬 요법, 수술전 보조 안드로겐 억제, 및 수술전 보조 안드로겐 박탈을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 안드로겐, 예를 들어 테스토스테론은 전립선 및 그의 악성종양에서 성장, 분화, 및 세포자멸의 속도를 조절한다. 일부 실시태양에서, 전립선암은 호르몬 요법으로서 칭하는 몇 가지 요법을 통해 안드로겐에 대한 전립선암의 일반적인 의존성을 활용함으로써 치료할 수 있다.

[0149] 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 작용제 (LHRH 작용제, 항체형성-호르몬 방출 호르몬 작용제로도 불림)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 GnRH 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 전립선암의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 암의 치료에서 사용하기 위한 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물을 제공하고, 여기서 상기 사용은 적어도 하나의 GnRH 작용제의 동시의 및/또는 순차적인 투여를 포함한다. 적합한 치료 GnRH 작용제는 류프롤리드, 고세렐린, 나페렐린, 메테렐린, 부세렐린, 히스토렐린, 데슬로렐린, 및 트리프로토렐린을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0150] 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 GnRH 작용제, 및 c) 항안드로겐을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 GnRH 작용제, 및 c) 항안드로겐을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 전립선암의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 항안드로겐 투여는 GnRH 작용제 및/또는 라파마이신-함유 나노입자 조성물을 사용하는 치료 전에 시작한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 암의 치료에서 사용하기 위한 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물을 제공하고, 여기서 상기 사용은 적어도 하나의 GnRH 작용제 또는 항안드로겐의 동시의 및/또는 순차적인 투여를 포함한다. 일부 실시태양에서, 항안드로겐은 GnRH 작용제 및/또는 라파마이신-함유 나노입자 조성물 투여 전에 투여되고, 항안드로겐의 투여는

GnRH 작용제 요법의 적어도 처음 한달 동안 계속된다. 일부 실시태양에서, 항안드로겐 투여는 GnRH 작용제 및/또는 라파마이신-함유 나노입자 조성물을 사용한 치료 전 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 및 24주 중 임의의 시간에 시작한다. 적합한 치료 GnRH 작용제는 류프롤리드, 고세렐린, 나페렐린, 메테렐린, 부세렐린, 히스토렐린, 테슬로렐린, 및 트리프토렐린을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 적합한 치료 항안드로겐은 비칼루타미드 (카소덱스 (Casodex)), 플루타미드 (유렉신 (Eulexin)), 사이프로테론, 닐루타미드 (날란드론 (Nilandron)), 및 순환 안드로겐 수준을 카스트레이트 수준으로 궁극적으로 환원시키는데 효과적인 다른 치료제를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0151] 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 고나도트로핀-방출 호르몬 (GnRH) 길항제 (LHRH 길항제, 황체형성-호르몬 방출 호르몬 길항제로도 불림)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 GnRH 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 전립선암의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 암의 치료에서 사용하기 위한 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물을 제공하고, 여기서 상기 사용은 적어도 하나의 GnRH 길항제의 동시에 및/또는 순차적인 투여를 포함한다. 적합한 치료 GnRH 길항제는 세트로렐릭스 아세테이트 (세트로타이드 (Cetrotide); 세르노 (Serono) 제품), 가니렐릭스 아세테이트 (안타곤 (Antagon); 올가논 인터내셔널 (Organon International) 제품), 아바렐릭스 (플레낙시스 (Plenaxis)) 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0152] 한 실시태양에서, 방법은 전립선암을 치료하기 위해 임의의 하나 이상의 다음 시간에 치료상 유효량의 라파마이신-함유 나노입자 조성물의 투여를 포함한다: 호르몬 요법 전, 호르몬 요법과 합동으로, 호르몬 요법 동안, 또는 호르몬 요법 후. 일부 실시태양에서, 방법은 전립선암을 치료하기 위해 호르몬 치료제와 동시에 또는 별개로 치료상 유효량의 라파마이신-함유 나노입자 조성물의 투여를 포함한다. 치료상 유효량의 하나 이상의 표준 호르몬 요법 약물 및 나노입자 조성물 내의 치료상 유효량의 라파마이신 또는 유도체의 조합은 전립선 종양 억제에서 상승적인 효과를 나타낼 수 있다 (기준의 전립선 종양의 퇴행 포함).

[0153] 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 엔도텔린-A 수용체 차단제, 억제제 또는 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 엔도텔린-A 수용체 차단제, 억제제 또는 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 전립선암 (예를 들어 진행 전립선암)의 치료를 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 암의 치료에서 사용하기 위한 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물을 제공하고, 여기서 상기 사용은 적어도 하나의 엔도텔린-A 수용체 차단제, 억제제 또는 길항제의 동시에 및/또는 순차적인 투여를 포함한다. 적합한 치료 엔도텔린-A 수용체 차단제, 억제제 또는 길항제는 아트라센탄 (ABT 627, 애보트 래보래토리스 (Abbott Laboratories, 미국 일리노이주 애보트 파크))를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0154] 본원에 기재된 암을 치료하는 임의의 방법 (예를 들어 상기 "암의 치료 방법" 섹션)은 조합 요법의 설명에 적용되고 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 기재된 조합 요법에 관련된 임의의 치료 방법의 일부 실시태양에서, 제1 요법 (예를 들어, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자 조성물) 및 제2 요법 (예를 들어, 암 치료에 유용한 하나 이상의 화합물)의 조합을 사용하는 치료는 두 요법의 단독 투여에 비해 상가적인 또는 심지어 상승적인 (예를 들어, 상가적인 것보다 더 큰) 결과를 생성할 수 있다. 일부 실시태양에서, 개별 요법에 일반적으로 사용되는 양에 비해 더 적은 양의 각각의 제약상 활성 화합물이 조합 요법의 일부로서 사용된다. 바람직하게는, 임의의 개별 화합물을 단독으로 사용한 것보다 조합 요법을 사용하여 동일하거나 보다 큰 치료 이익이 달성된다. 일부 실시태양에서, 개별 요법에 일반적으로 사용되는 양보다 조합 요법에서 더 적은 양 (예를 들어, 더 적은 투여량 또는 덜 빈번한 투여 일정)의 제약상 활성 화합물을 사용하여 동일하거나 보다 큰 치료 이익이 달성된다. 바람직하게는, 소량의 제약상 활성 화합물의 사용은 화합물과 연관된 하나 이상의 부작용의 횟수, 심도, 빈도, 또는 지속시간을 감소시킨다.

[0155] 조합 요법에 관련한 임의의 치료 방법의 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 제2 화합물 (예를 들어, 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제)은 적어도 2개의 상이한 나노입자를 함유하는 단일 조성물 내에 존재하고, 여기서 조성물 내의 나노입자의 일부는 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하고, 조성물

내의 다른 나노입자의 일부는 제2 제약상 활성 화합물 및 담체 단백질을 포함한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체만이 나노입자 내에 함유된다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체 및 제2 화합물의 동시의 투여는 보충 투여량의 라파마이신 및/또는 제2 화합물과 조합될 수 있다.

[0156] 본원에 기재된 조합 요법에 관련된 임의의 상기 실시태양의 일부 실시태양에서, 제1 및 제2 요법은 동일한 조성물 내에서 또는 별개의 조성물 내에서 동시에 투여된다. 일부 실시태양에서, 제1 및 제2 요법은 순차적으로 투여되고, 즉, 제1 요법은 제1 및 제2 요법의 투여 전에 또는 후에 투여된다. 일부 실시태양에서, 제1 및 제2 요법의 투여는 병용이고, 즉, 제1 요법의 투여 기간과 제2 요법의 투여 기간이 서로 겹친다. 일부 실시태양에서, 제1 및 제2 요법의 투여는 병용이 아니다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 제1 요법의 투여는 제2 요법을 투여하기 전에 종료된다. 일부 실시태양에서, 제2 요법의 투여는 제1 요법을 투여하기 전에 종료된다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 방사선 요법이다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 수술이다.

[0157] 본원에 기재된 조합 요법에 관련된 임의의 상기 실시태양의 일부 실시태양에서, 암은 조기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국소 진행성 암, 전이성 암, 관해 상태의 암, 재발성 암, 수술후 보조요법에서의 암, 수술전 보조요법에서의 암, 또는 호르몬 요법에 실질적으로 불응성인 암이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이 아니다 (즉, 고형 종양 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 형질세포종이다. 일부 실시태양에서, 암은 다발성 골수종, 신세포 암종, 전립선암, 폐암, 흑색종, 뇌암 (예를 들어, 교모세포종), 난소암, 또는 유방암이다. 일부 실시태양에서, 암은 암종이 아니다 (즉, 암종 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 결장암이 아니다 (즉, 결장암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 유방암이 아니다 (즉, 유방암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 난소암, 전립선암 또는 뇌암이 아니다.

[0158] 본원에 기재된 조합 요법에 관련된 임의의 상기 실시태양의 일부 실시태양에서, 탁산은 개체에게 투여되지 않는다. 일부 실시태양에서, 투여된 탁산은 나노입자 조성물이 아니다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물은 탁산과 함께 투여되지 않는다. 일부 실시태양에서, 탁산은 개체가 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물의 하나 이상의 투여량을 투여받고 있는 시기 동안 개체에게 투여되지 않는다. 일부 실시태양에서, 개체는 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물을 사용한 치료를 시작하기 전에 탁산으로 치료받는다. 예를 들어, 개체는 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물을 사용한 치료를 시작하기 전에 탁산을 1일 이상, 1주 이상, 1개월 이상 또는 1년 이상 투여받을 수 있다. 다른 실시태양에서, 개체는 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물을 사용한 치료를 시작하기 전에 탁산을 투여받지 않는다. 일부 실시태양에서, 개체는 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물을 사용한 치료가 종료된 후 탁산으로 치료받는다. 다른 실시태양에서, 개체는 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자 조성물을 사용한 치료가 종료된 후 탁산으로 치료받지 않는다. 일부 실시태양에서, 조성물, 제1 요법 및/또는 제2 요법은 탁산을 함유하지 않는다. 다른 실시태양에서, 조성물, 제1 요법 및/또는 제2 요법은 탁산을 포함한다.

#### 투약 및 투여 방법

[0159] 개체 (예를 들어 인간)에게 투여되는 본 발명의 조성물의 투여량은 특정 조성물, 투여 방법, 및 치료되는 암의 특정 병기에 따라 다를 수 있다. 양은 바람직한 반응, 예를 들어 암에 대한 치료 또는 예방 반응을 생성하기 위해 충분해야 한다. 일부 실시태양에서, 조성물의 양은 치료상 유효량이다. 일부 실시태양에서, 조성물의 양은 예방상 유효량이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 독성학적 효과 (즉, 임상학상 허용되는 수준의 독성을 넘는 효과)를 유도하는 수준 미만이거나, 조성물이 개체에게 투여될 때 잠재적인 부작용이 제어되거나 관용될 수 있는 수준이다.

[0160] 일부 실시태양에서, 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 기초 AKT 활성을 증가시키고/시키거나, AKT 인산화를 증가시키고/시키거나, PI3-키나제 활성을 증가시키고/시키거나, AKT의 활성화 (예를 들어, 외인성 IGF-1에 의해 유도된 활성화)의 길이를 증가시키고/시키거나, IRS-1의 세린 인산화를 억제하고/하거나, IRS-1 분해를 억제하고/하거나, CXCR4 세포내 위치를 억제하거나 변경하고/하거나, VEGF 분비를 억제하거나, 사이클린 D2의 발현을 감소시키고/시키거나, 서비빈의 발현을 감소시키고/시키거나, IL-6-유도된 다발성 골수종 세포 성장을 억제하고/하거나, 암 세포 증식을 억제하고/하거나, 세포자멸을 증가시키고/시키거나, 세포 주기 정지를 증가시키고/시키거나, 폴리(ADP리보스) 중합효소의 절단을 증가시키고/시키거나, 카스파제-8/카스파제-9의 절단을 증가시키고/시키거나, 포스파티딜이노시톨 3-키나제/AKT/mTOR 및/또는 사이클린 D1/망막모세포종 경로에서 신호전달을 변경시키거나 억제하고/하거나, 혈관신생을 억제하고/하거나, 파골세포 형성을 억제하기 위해 충분

한 양이다.

[0162]

일부 실시태양에서, 본 발명은 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 탑체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여함으로써, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 다음 범위 중 임의의 것에 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 20 내지 약 50 mg, 약 25 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 75 mg, 약 50 내지 약 100 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. 일부 실시태양에서, 유효량의 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태) 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 54 mg 내지 약 540 mg, 예를 들어 약 180 mg 내지 약 270 mg 또는 약 216 mg이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 라파마이신의 농도는 물거나 (약 0.1 mg/ml) 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 임의의 농도를 포함한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신의 농도는 적어도 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/ml이다.

[0163]

나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 예시적인 유효량은 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 30 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 80 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 160 mg/m<sup>2</sup>, 175 mg/m<sup>2</sup>, 180 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 210 mg/m<sup>2</sup>, 220 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 260 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 350 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, 540 mg/m<sup>2</sup>, 750 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup>, 또는 1080 mg/m<sup>2</sup>의 라파마이신 중 임의의 것을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 각종 실시태양에서, 조성물은 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup> 또는 30 mg/m<sup>2</sup> 미만의 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함한다. 일부 실시태양에서, 투여 당 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 22 mg/m<sup>2</sup>, 20 mg/m<sup>2</sup>, 18 mg/m<sup>2</sup>, 15 mg/m<sup>2</sup>, 14 mg/m<sup>2</sup>, 13 mg/m<sup>2</sup>, 12 mg/m<sup>2</sup>, 11 mg/m<sup>2</sup>, 10 mg/m<sup>2</sup>, 9 mg/m<sup>2</sup>, 8 mg/m<sup>2</sup>, 7 mg/m<sup>2</sup>, 6 mg/m<sup>2</sup>, 5 mg/m<sup>2</sup>, 4 mg/m<sup>2</sup>, 3 mg/m<sup>2</sup>, 2 mg/m<sup>2</sup> 또는 1 mg/m<sup>2</sup> 미만이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 유효량은 임의의 다음 범위 내에 포함된다: 약 1 내지 약 5 mg/m<sup>2</sup>, 약 5 내지 약 10 mg/m<sup>2</sup>, 약 10 내지 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 약 25 내지 약 50 mg/m<sup>2</sup>, 약 50 내지 약 75 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 내지 약 125 mg/m<sup>2</sup>, 약 125 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 150 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup>, 약 175 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>, 약 200 내지 약 225 mg/m<sup>2</sup>, 약 225 내지 약 250 mg/m<sup>2</sup>, 약 250 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 약 300 내지 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 350 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup>. 바람직하게는, 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 유효량은 약 30 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 100 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 약 130 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 140 mg/m<sup>2</sup>이다.

[0164]

임의의 상기 측면의 일부 실시태양에서, 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 유효량은 적어도 약 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 또는 20 mg/kg를 포함한다. 각종 실시태양에서, 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 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, 5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 미만의 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0165]

예시적인 투여 빈도는 휴식기 없이 매주; 4주 중 3주 동안 매주; 3주마다 1회; 2주마다 1회; 3주 중 2주 동안 매주를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 조성물은 약 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 또는 8주마다 1회 투여된다. 일부 실시태양에서, 조성물은 1주에 적어도 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7x (즉, 매일) 투여된다. 일부 실시태양에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 12일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 미만이다. 일부 실시태양에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월 초과이다. 일부 실시태양에서, 투여 일정 내에 휴식기가 없다. 일부 실시태양에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1

주 이내이다.

- [0166] 조성물의 투여는 연장된 시간에 걸쳐, 예를 들어 약 1개월 내지 약 7년까지 연장될 수 있다. 일부 실시태양에서, 조성물은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 또는 84개월의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 여기서 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이내이고, 각각의 투여에서 라파마이신 또는 그의 유도체의 투여량은 약  $0.25 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 예를 들어 약  $0.25 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 또는 약  $25 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 이다.
- [0167] 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신의 용량은 3주 일정으로 주어질 때  $100\text{--}400 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 또는 매주 일정으로 주어질 때  $50\text{--}250 \text{ mg}/\text{m}^2$  범위일 수 있다. 바람직하게는, 라파마이신의 양은 약 80 내지 약  $180 \text{ mg}/\text{m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 예를 들어 약  $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ )이다.
- [0168] 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신/알부민 나노입자 조성물)의 투여를 위한 다른 예시적인 투여 일정은  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 휴식기 없이 매주;  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 4주 중 3주 동안 매주;  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 4주 중 3주 동안 매주;  $125 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 4주 중 3주 동안 매주;  $125 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 3주 중 2주 동안 매주;  $130 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 휴식기 없이 매주;  $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 2주마다 1회;  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 2주마다 1회;  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 3주마다 1회;  $180\text{--}300 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 3주마다;  $60\text{--}175 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 휴식기 없이 매주;  $20\text{--}150 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 1주에 2회; 및  $150\text{--}250 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 1주에 2회를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 조성물의 투여 빈도는 투여 의사의 판단에 기초하여 치료의 진행에 걸쳐 조정할 수 있다.
- [0169] 일부 실시태양에서, 조성물은 약 20 내지 약  $40 \text{ mg}/\text{kg}$ 로 매주 3회 투여된다. 일부 실시태양에서, 조성물은 약 60 내지 약  $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ 로 매주 3회 또는 약  $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ 로 매일 투여된다. 일부 실시태양에서, 조성물은 약  $30 \text{ mg}/\text{kg}$ 로 매일 투여된다. 일부 실시태양에서, 이를 투여 요법에 따라 다발성 골수종을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0170] 또다른 측면에서, 본 발명은 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 비경구 투여함으로써, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 투여 경로는 정맥내, 동맥내, 근육내, 또는 피하이다. 각종 실시태양에서, 투여량 당 약  $54 \text{ mg}$  내지 약  $540 \text{ mg}$ , 예를 들어 약  $180 \text{ mg}$  내지 약  $270 \text{ mg}$  또는 약  $216 \text{ mg}$ 의 라파마이신 또는 그의 유도체가 투여된다. 일부 실시태양에서, 탁산은 조성물 내에 함유되지 않는다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 조성물 내에 함유되는 암 치료를 위한 유일한 제약상 활성 제제이다.
- [0171] 본원에 기재된 조성물은 예를 들어, 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내, 경구, 흡입, 혈관내, 근육내, 기관지내, 피하, 안구내, 수막강내, 경점막, 및 경피를 포함한 각종 경로를 통해 개체 (예를 들어 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 조성물의 지속적 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 호흡기도의 병태를 치료하기 위해 흡입에 의해 투여될 수 있다. 조성물은 호흡기 병태, 예를 들어 폐 섬유증, 폐쇄 세기관지염, 폐암, 기관지폐포 암종 등을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 하나의 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 나노입자 (예를 들어, 알부민 나노입자)는 경구, 근육내, 경피, 정맥내, 흡입기 또는 다른 공기 매개 전달계를 통해 등을 포함하고 이로 제한되지 않는 임의의 허용되는 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 스텐트를 코팅하지 않거나, 스텐트를 사용하여 투여되지 않는다.
- [0172] 라파마이신-함유 나노입자 조성물 및 제2 화합물의 투여 빈도는 투여 의사의 판단에 기초하여 치료의 진행에 걸쳐 조정할 수 있다. 일부 실시태양에서, 제1 및 제2 요법은 동시에, 순차적으로, 또는 병용으로 투여된다. 따로 투여될 때, 라파마이신-함유 나노입자 조성물 및 제2 화합물은 상이한 투여 빈도 또는 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 라파마이신-함유 나노입자 조성물은 매주 투여될 수 있는 한편, 제2 화합물은 보다 적은 빈도로 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 라파마이신-함유 나노입자 및/또는 제2 화합물의 지속적 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 지속 방출을 달성하기 위한 각종 제제 및 장치는 당업계에 공지되어 있다. 본원에 기재된 투여 구성의 조합이 사용될 수 있다.
- [0173] 조합 요법의 투여 방식

- [0174] 일부 실시태양에서, 본 발명은 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 투여하는 것을 포함하는 제1 요법, 및 화학요법 및/또는 호르몬 요법을 포함하는 제2 요법을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 a) 개체에게 라파마이신 및 알부민의 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 제1 요법; 및 b) 화학요법 및/또는 호르몬 요법을 포함하는 제2 요법을 포함한다.
- [0175] 개체 (예를 들어 인간)에게 투여되는 본 발명의 조성물의 투여량은 특정 조성물, 투여 방법, 및 치료되는 암의 특정 병기에 따라 다를 수 있다. 양은 바람직한 반응, 예를 들어 암에 대한 치료 또는 예방 반응을 생성하기 위해 충분해야 한다. 일부 실시태양에서, 조성물의 양은 치료상 유효량이다. 일부 실시태양에서, 조성물의 양은 예방상 유효량이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 독성학적 효과 (즉, 임상학상 허용되는 수준의 독성을 넘는 효과)를 유도하는 수준 미만이거나, 조성물이 개체에게 투여될 때 잠재적인 부작용이 제어되거나 관용될 수 있는 수준이다.
- [0176] 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 ("나노입자 조성물"로도 칭함) 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제는 동시에 (예를 들어, 동시에 투여) 및/또는 순차적으로 (예를 들어, 순차적인 투여) 투여될 수 있다.
- [0177] 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제 (본원에 기재된 특정한 화학치료제 포함)는 동시에 투여된다. 용어 "동시의 투여"는 본원에서 사용될 때 나노입자 조성물 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제가 약 15분 이내, 예를 들어 약 10, 5, 또는 1분 이내의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 약물이 동시에 투여될 때, 나노입자 내의 라파마이신 또는 그의 유도체 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제는 동일한 조성물 (예를 들어, 나노입자 및 화학치료제를 모두 포함하는 조성물) 내에 또는 별개의 조성물 (예를 들어, 나노입자는 하나의 조성물 내에, 화학치료제는 다른 조성물 내에 함유된다) 내에 함유될 수 있다. 예를 들어, 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민) 및 화학치료제는 적어도 2개의 상이한 나노입자를 함유하는 단일 조성물 내에 존재할 수 있고, 여기서 조성물 내의 나노입자의 일부는 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질을 포함하고, 조성물 내의 다른 나노입자의 일부는 화학치료제 및 담체 단백질을 포함한다. 본 발명은 이러한 조성물을 고려하고 포함한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 만이 나노입자 내에 포함된다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제의 동시의 투여는 보충 투여량의 라파마이신 또는 그의 유도체 및/또는 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제와 조합될 수 있다.
- [0178] 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제는 순차적으로 투여된다. 용어 "순차적인 투여"는 본원에서 사용될 때 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제가 약 15분 초과, 예를 들어 약 20, 30, 40, 50, 60분 이상 초과의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물 또는 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제가 먼저 투여될 수 있다. 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제는 별개의 조성물 내에 함유될 수 있고, 상기 조성물은 동일한 또는 상이한 패키지 내에 포함될 수 있다.
- [0179] 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제는 병용 투여되고, 예를 들어, 나노입자 조성물의 투여 기간과 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제의 투여 기간은 서로 겹친다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제는 병용 투여되지 않는다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물의 투여는 화학치료제 및/또는 호르몬 요법을 투여하기 전에 종료된다. 일부 실시태양에서, 화학치료제 및/또는 호르몬 요법의 투여는 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물을 투여하기 전에 종료된다. 이들 2 가지 비-병용 투여 사이의 시간은 약 2 내지 8주, 예를 들 약 4주일 수 있다.
- [0180] 라파마이신 또는 그의 유도체-함유 나노입자 조성물 및 화학치료제 및/또는 호르몬 요법의 투여 빈도는 투여 의사의 판단에 기초하여 치료의 진행에 걸쳐 조정할 수 있다. 따로 투여될 때, 라파마이신 또는 그의 유도체-함유 나노입자 조성물 및 화학치료제 및/또는 호르몬 요법은 상이한 투여 빈도 또는 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 라파마이신 또는 그의 유도체-함유 나노입자 조성물은 매주 투여될 수 있는 한편, 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제는 보다 적은 빈도로 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체-함유 나노입자 및/또는 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제의 지속적 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 지속 방출을 달성하기 위한 각종 제제 및 장치는 당업계에 공지되어 있다.

[0181]

라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 이용하여 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서 (동시의 및 순차적인 투여 모두에 대해), 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제는 소정의 비로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 화학치료제 또는 호르몬 치료제의 중량비는 약 1 대 1이다. 일부 실시태양에서, 중량비는 약 0.001 대 약 1 내지 약 1000 대 약 1, 또는 약 0.01 대 약 1 내지 100 대 약 1일 수 있다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 화학치료제 또는 호르몬 치료제의 중량비는 약 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7.5:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 및 1:1 미만이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 화학치료제 또는 호르몬 치료제의 중량비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 7.5:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1 초과이다. 다른 비가 고려된다.

[0182]

라파마이신 또는 그의 유도체 및/또는 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제를 위해 요구되는 투여량은 (반드시는 아니지만) 각각의 물질을 단독으로 투여될 때 정상적으로 요구되는 양보다 더 적을 수 있다. 따라서, 일부 실시태양에서, 치료 미만 양의 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및/또는 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제가 투여된다. "치료 미만 양" 또는 "치료 미만 수준"은 치료량 미만인, 즉, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및/또는 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제가 단독으로 투여될 때 정상적으로 사용되는 양 미만의 양을 나타낸다. 감소는 주어진 투여에서 투여된 양 및/또는 주어진 기간에 걸쳐 투여된 양의 측면에서 반영될 수 있다 (감소된 빈도).

[0183]

일부 실시태양에서, 동일한 정도의 치료를 달성하기 위해 요구되는 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 정상적인 투여량의 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 감소를 허용하기에 충분한 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제가 투여된다. 일부 실시태양에서, 동일한 정도의 치료를 달성하기 위해 요구되는 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제의 정상적인 투여량의 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 감소를 허용하기에 충분한 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체가 투여된다.

[0184]

일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제 모두의 투여량이, 단독으로 투여될 때의 각각의 상응하는 정상적인 투여량에 비해 감소한다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제는 모두 치료 미만, 예를 들어, 감소된 수준으로 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 및/또는 화학치료제의 투여량은 확립된 최대 독성 투여량 (MTD)보다 실질적으로 적다. 예를 들어, 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물 및/또는 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제의 투여량은 MTD의 약 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이다.

[0185]

본원에 기재된 투여 구성의 조합이 사용될 수 있다. 본원에 기재된 조합 요법 방법은 단독으로 또는 다른 요법, 예를 들어 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적화 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 광역학 요법, 및/또는 화학요법 등과 합동으로 수행될 수 있다. 추가로, 중식성 질병이 발달할 위험이 보다 큰 개인은 질병의 발달을 억제하고/하거나 자연시키기 위해 치료를 받을 수 있다.

[0186]

당업자가 이해할 바와 같이, 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제의 적절한 투여량은 대략 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제가 단독으로 또는 다른 화학치료제와 조합으로 투여되는 임상 요법에서 이미 사용된 것일 것이다. 용량은 아마도 치료되는 병태에 따라 변경될 것이다. 상기 설명된 바와 같이, 일부 실시태양에서, 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제는 감소된 수준으로 투여될 수 있다.

[0187]

나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 투여량은 조합 요법의 성질 및 치료되는 특정 질병에 따라 변할 것이다. 일부 실시태양에서, 조합 요법에서 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 다음 범위 중 임의의 것에 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 20 내지 약 50 mg, 약 25 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 75 mg, 약 50 내지 약 100 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. 일부 실시태양에서, 조합 요법을 위한 유효량의 나노입자 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태) 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 54 mg 내지 약 540 mg, 예를 들어 약 180 mg 내지 약 270 mg 또는 약 216 mg이다. 일부 실시태양에서, 조합 요법에서 사용하기 위한 나노입자 조성물 내의 라파마이신의 농도는 뜯거나 (약 0.1

mg/ml) 전하고 (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/ml의 임의의 농도를 포함한다. 일부 실시태양에서, 조합 요법에서 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 농도는 적어도 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/ml이다.

[0188] 조합 요법에서 사용하기 위한 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 예시적인 유효량은 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 30 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 80 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 160 mg/m<sup>2</sup>, 175 mg/m<sup>2</sup>, 180 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 210 mg/m<sup>2</sup>, 220 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 260 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 350 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, 540 mg/m<sup>2</sup>, 750 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup>, 또는 1080 mg/m<sup>2</sup>의 라파마이신을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 각종 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체는 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 또는 30 mg/m<sup>2</sup> 미만의 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함한다. 일부 실시태양에서, 조합 요법에서 투여 당 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 22 mg/m<sup>2</sup>, 20 mg/m<sup>2</sup>, 18 mg/m<sup>2</sup>, 15 mg/m<sup>2</sup>, 14 mg/m<sup>2</sup>, 13 mg/m<sup>2</sup>, 12 mg/m<sup>2</sup>, 11 mg/m<sup>2</sup>, 10 mg/m<sup>2</sup>, 9 mg/m<sup>2</sup>, 8 mg/m<sup>2</sup>, 7 mg/m<sup>2</sup>, 6 mg/m<sup>2</sup>, 5 mg/m<sup>2</sup>, 4 mg/m<sup>2</sup>, 3 mg/m<sup>2</sup>, 2 mg/m<sup>2</sup>, 또는 1 mg/m<sup>2</sup> 미만이다. 일부 실시태양에서, 조합 요법에서 사용하기 위한 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 유효량은 임의의 다음 범위 내에 포함된다: 약 1 내지 약 5 mg/m<sup>2</sup>, 약 5 내지 약 10 mg/m<sup>2</sup>, 약 10 내지 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 약 25 내지 약 50 mg/m<sup>2</sup>, 약 50 내지 약 75 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 내지 약 125 mg/m<sup>2</sup>, 약 125 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 150 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup>, 약 175 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>, 약 200 내지 약 225 mg/m<sup>2</sup>, 약 225 내지 약 250 mg/m<sup>2</sup>, 약 250 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 약 300 내지 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 350 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup>. 바람직하게는, 조합 요법에서 사용하기 위한 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 유효량은 약 30 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 100 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 약 130 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 140 mg/m<sup>2</sup>이다.

[0189] 임의의 상기 측면의 일부 실시태양에서, 조합 요법에서 사용하기 위한 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 유효량은 적어도 약 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 또는 20 mg/kg를 포함한다. 각종 실시태양에서, 조합 요법에서 사용하기 위한 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 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, 5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 미만의 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0190] 조합 요법에서 사용하기 위한 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 예시적인 투여 빈도는 휴식 기 없이 매주; 4주 중 3주 동안 매주; 3주마다 1회; 2주마다 1회; 3주 중 2주 동안 매주를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체는 조합 요법에서 약 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 또는 8주마다 1회 투여된다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체는 조합 요법에서 1주에 적어도 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7x (즉, 매일) 투여된다. 일부 실시태양에서, 조합 요법에서 각각의 투여 사이의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 12일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 미만이다. 일부 실시태양에서, 조합 요법에서 각각의 투여 사이의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월 초과이다. 일부 실시태양에서, 투여 일정 내에 휴식기가 없다. 일부 실시태양에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이내이다.

[0191] 조합 요법에서 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 투여는 연장된 시간에 걸쳐, 예를 들어 약 1개월 내지 약 7년까지 연장될 수 있다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체는 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84개월의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체는 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 여기서 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이내이고, 각각의 투여에서 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 투여량은 약 0.25 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 75 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 0.25 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 25 mg/m<sup>2</sup> 또는 약 25 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 50 mg/m<sup>2</sup>이다.

[0192] 일부 실시태양에서, 조합 요법에서 나노입자 조성물 내의 라파마이신의 용량은 3주 일정으로 주어질 때  $100\text{-}400 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 또는 매주 일정으로 주어질 때  $50\text{-}250 \text{ mg}/\text{m}^2$  범위일 수 있다. 바람직하게는, 라파마이신의 양은 약 80 내지 약  $180 \text{ mg}/\text{m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 예를 들어 약  $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ )이다.

[0193] 조합 요법에서 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신/알부민 나노입자 조성물)의 투여를 위한 다른 예시적인 투여 일정은  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 휴식기 없이 매주;  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 4주 중 3주 동안 매주;  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 4주 중 3주 동안 매주;  $125 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 4주 중 3주 동안 매주;  $125 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 3주 중 2주 동안 매주;  $130 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 휴식기 없이 매주;  $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 2주마다 1회;  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 2주마다 1회;  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 3주마다 1회;  $180\text{-}300 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 3주마다;  $60\text{-}175 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 휴식기 없이 매주;  $20\text{-}150 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 1주에 2회; 및  $150\text{-}250 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 1주에 2회를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 조성물의 투여 빈도는 투여 의사의 판단에 기초하여 치료의 진행에 걸쳐 조정할 수 있다.

[0194] 본원에 기재된 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물은 조합 요법 동안 각종 경로를 통해, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내, 경구, 흡입, 혈관내, 근육내, 기관지내, 피하, 안구내, 수막강내 또는 경피를 포함한 비경구로 개체 (예를 들어 인간)에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 호흡기도의 병태를 치료하기 위해 흡입에 의해 투여될 수 있다. 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물은 호흡기 병태, 예를 들어 폐 섬유증, 폐쇄 세기관지염, 폐암, 기관지폐포 암종 등을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 정맥 내로 투여된다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 경구로 투여된다.

[0195] 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체의 나노입자 조성물, 및 화학치료제는 표 1에 기재된 임의의 투여 요법에 따라 투여된다.

[0196] 일부 실시태양에서, 개체에게 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 표 1의 1열 내지 53열에 제공된 적어도 하나의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 1열 내지 53열에 지시된 임의의 투여 요법일 수 있다. 일부 실시태양에서, 암은 조기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국소 진행성 암, 전이성 암, 관해 상태의 암, 재발성 암, 수술후 보조요법에서의 암, 수술전 보조요법에서의 암, 또는 호르몬 요법에 실질적으로 불응성인 암이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이 아니다 (즉, 고형 종양 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 형질세포종이다. 일부 실시태양에서, 암은 다발성 골수종, 신세포 암종, 전립선암, 폐암, 흑색종, 뇌암 (예를 들어, 교모세포종), 난소암, 또는 유방암이다. 일부 실시태양에서, 암은 암종이 아니다 (즉, 암종 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 결장암이 아니다 (즉, 결장암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 유방암이 아니다 (즉, 유방암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 난소암, 전립선암 또는 뇌암이 아니다. 일부 실시태양에서, 암의 하나 이상의 증상이 개선된다. 일부 실시태양에서, 암은 치연되거나 예방된다.

## 표 1

열	조합	요법/용량
1.	APA + 카르보플라틴 + 헤르셉틴®	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 카르보: AUC = 2 D1, 8, 15 q4wk x 6 헤르셉틴®: 1주에 4 mg/kg, 모든 후속주에 2 mg/kg
2.	APA 단독 (+ 헤르셉틴®)	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법

3.	APA + 나벨빈® (± G-CSF)	L1: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 나벨빈: 15 mg/m <sup>2</sup> L2: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 나벨빈: 20 mg/m <sup>2</sup> L3: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 나벨빈: 22.5 mg/m <sup>2</sup> L4: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 나벨빈: 25 mg/m <sup>2</sup> L5: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 나벨빈: 25 mg/m <sup>2</sup> 모든 수준에서 qwk
열	조합	요법/용량
4.	APA + 젤로다®	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 젤로다®: 825 mg/m <sup>2</sup> , D1-D14 q3wk
5.	APA + 안트라사이클린	
6.	APA + 켐시타빈	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 켐시타빈: 1000 mg/m <sup>2</sup> , qwk x 2/3
7.	APA + 라파티닙	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 라파티닙: 1000 mg/d x 2일로 출발
8.	APA + FEC (+ 헤르셉틴®)	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 FEC: 4 사이클 (+ HER2 + pts에 대한 헤르셉틴®)
9.	APA + 카르보플라틴 + 아바스틴®	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 카르보: AUC = 2 qwk D1, 8, 15 아바스틴®: 10 mg/m <sup>2</sup> , q2wk
10.	APA + 아바스틴®	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 +아바스틴®
11.	APA + 젤로다® + 라파티닙	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법
열	조합	요법/용량
12.	APA + 켐시타빈	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 켐시타빈: 1250 mg/m <sup>2</sup> D1, 8 q3wk
13.	APA + 수텐트®	
14.	APA + AC + G-GSF (+ 헤르셉틴®)	AC + G-GSF q2wk x 4, 이어서 RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 (+ HER2 + pts에 대한 헤르셉틴®)
15.	APA + AC + G-GSF (+ 헤르셉틴®)	투여량 집중 (dense) AC + G-CSF, 이어서 RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 (+ HER2 + pts에 대한 헤르셉틴®)
16.	APA + AC	AC, 이어서 RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법

17.	APA + AC (+ G-GSF)	AC q2wk, 이어서 RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 Rx 길이 16주
18.	APA + AC (+ 아바스틴®)	투여량 집중 AC, 이어서 RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 (+ HER2 + pts에서 아바스틴®)
19.	APA + AC	AC (예를 들어, 약 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아드리아마이신 및 $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ 시클로포스파미드, 2주마다 1회), 이어서 RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법
20.	APA + AC + 뉴라스타®	AC, 이어서 RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법
21.	APA + FEC (+ 헤르셉틴®)	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법, 이어서 5-FU: $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ q3wk 에피루비신: $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ (헤르셉틴® 없이) 또는 에피루비신: $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ (HER2 + pts에 대한 헤르셉틴®과 함께) 시클로포스파미드: $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ q3wk
열	조합	요법/용량
22.	APA + 켐시타빈 +에피루비신	아암 1: 수술전 보조요법: Gem: $2000 \text{ mg}/\text{m}^2$ , RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법, Eqi $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ q2wk x 6 아암 2: 수술후 보조요법: Gem: $2000 \text{ mg}/\text{m}^2$ , RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법
23.	APA + 헤르셉틴® + 나벨빈	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 + 헤르셉틴®, 이어서 나벨빈® + 헤르셉틴®
24.	APA + 카르보플라틴 (+ 헤르셉틴®) + AC	TAC 대 AC, 이어서 RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 + 카르보 대 AC, 이어서 RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 + 카르보 + 헤르셉틴®
25.	APA + 카페시타빈	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 겔로다® $850 \text{ mg}/\text{m}^2$ D1-14 q3wk x 4
26.	APA + 카르보플라틴 (+ 아바스틴®)	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 카르보 qwk + HER2 + pts에서 아바스틴®
27.	APA + 카르보플라틴 + 헤르셉틴® + 아바스틴®	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 카르보: AUC = 5 + 헤르셉틴® + 아바스틴® 4주 사이클 x 6
열	조합	요법/용량
28.	APA + 라파티닙	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 라파티닙: $1000 \text{ mg}/\text{일}$
29.	APA + 카페시타빈	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 겔로다® $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ D1-14 q3wk x 4

30.	APA ± 아바스틴® + AC (+ G-GSF)	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 ± 아바스틴®, 이어서 A qwk + C 매일
31.	APA + AC	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법, 이어서 AC
32.	APA + 카르보플라틴 + 아바스틴®	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 카르보: AUC = 6 q3wk 아바스틴®: 15 mg/kg 4 사이클
33.	APA + 카르보플라틴	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 AUC = 6 q3wk에서 고정된 카르보
34.	APA + 카르보플라틴 + 아바스틴®	
35.	APA + 켐시타빈 또는 RAPA + 아바스틴®	
36.	APA + 카르보플라틴 + 아바스틴®	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 카르보: AUC = 6 q3wk + 아바스틴®
37.	APA + 알림타®	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 페메트렉세드: 500 mg q3wk
열	조합	요법/용량
38.	APA + 시스플라틴	
39.	APA + 나벨빈® + 시스플라틴	
40.	APA + 카르보플라틴	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 카르보: AUC = 6 q3wk
41.	APA + 카르보플라틴	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 카르보: AUC = 6
42.	APA + 아바스틴®	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 아바스틴®: $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ q2wk}$
43.	APA + 5-FU + 시스플라틴	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 5-FU: $750 \text{ mg/m}^2 \text{ CIV } \times 5$ 시스플라틴: $75 \text{ mg/m}^2 \text{ D1}$ , 이어서 XRT/수술
44.	APA + 세톡시맙	
45.	APA + 사트리플라틴	
46.	APA + 켐시타빈	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 켐시타빈: $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ D1 및 D8}$
47.	APA + 게피티닙	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 게피티닙: $1000 \text{ mg/d } \times 2$ 에서 출발
48.	APA + 소라페닙 + 카르보플라틴	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 소라페닙: D2-19 카르보: AUC = 6 D1
열	조합	요법/용량

49.	APA + 카페시타빈	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 + 젤로다® 약 500-2500 mg/m <sup>2</sup> 범위 (예를 들어, 약 550 mg/m <sup>2</sup> , 650 mg/m <sup>2</sup> , 85 mg/m <sup>2</sup> , 850 mg/m <sup>2</sup> , 100 mg/m <sup>2</sup> , 1250 mg/m <sup>2</sup> )
50.	APA + 켐시타빈	매주
51.	APA + 항혈관신생제(들)	
52.	APA + 프로테아倨 억제제(들)	
53.	APA + 티로신 키나제 억제제(들)	
54.	APA + EGFR 억제제(들)	

[0198] 본원에서 사용될 때 (예를 들어 표 1에서), RAPA는 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 나타내고; GW572016은 라파티닙을 나타내고; Xel는 카페시타빈 또는 젤로다®를 나타내고; 베바시주맙은 아바스틴®으로도 알려져 있고; 트라스투주맙은 헤르셉틴®으로도 알려져 있고; 폐메트렉세드는 알립타로도 알려져 있고; 세톡시맙은 에르비툭스®로도 알려져 있고; 게피티닙은 이레싸®로도 알려져 있고; FEC는 5-플루오로우라실, 에피루비신 및 시클로포스파미드의 조합을 나타내고; AC는 아드리아마이신 + 시클로포스파미드의 조합을 나타낸다. 본원에서 사용될 때 (예를 들어 표 1에서), AUC는 곡선 하 면적을 나타내고; q4wk는 4주마다 투여량을 나타내고; q3wk는 3주마다 투여량을 나타내고; q2wk는 2주마다 투여량을 나타내고; qwk는 매주 투여량을 나타내고; qwk x 3/4은 4번째 주는 휴지하는 3주 동안의 매주 투여량을 나타내고; qwk x 2/3은 3번째 주는 휴지하는 2주 동안의 매주 투여량을 나타낸다.

[0199] 일부 실시태양에서, 본 발명은 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 투여하는 것을 포함하는 제1 요법, 및 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 표적화 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 및/또는 광역학 요법을 포함하는 제2 요법을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 방법은 a) 개체에게 라파마이신 및 알부민의 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 제1 요법; 및 b) 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 표적화 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 및/또는 광역학 요법을 포함하는 제2 요법을 포함한다. 일부 실시태양에서, 암은 전립선암일 수 있다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 방사선 요법이다. 일부 실시태양에서, 제2 요법은 수술이다.

[0200] 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물의 투여는 방사선 및/또는 수술 전에, 방사선 및/또는 수술 후에, 또는 방사선 및/또는 수술과 병용될 수 있다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 수분 내지 수주의 간격으로 방사선 및/또는 수술 요법 전 또는 후에 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 제1 및 제2 요법 사이의 시간은 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 및 방사선/수술이 여전히 세포에 대해 유리한 복합 효과를 발휘할 수 있도록 하는 것이다. 예를 들어, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체는 방사선 및/또는 수술 전에 약 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120시간 이내에 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 방사선/수술 전에 약 9시간 이내에 투여된다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 방사선/수술 전에 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 이내에 투여된다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체는 방사선 및/또는 수술 후에 약 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 또는 120시간 이내에 투여된다. 일부 실시태양에서, 치료를 위한 시간을 유의하게 연장하는 것이 바람직할 수 있고, 여기서 2개의 요법 사이에 수일 내지 수주가 경과한다.

[0201] 본원에서 고려되는 방사선은 예를 들어  $\gamma$ -선, X-선 (외부 범), 및 종양 세포로 방사성 동위원소의 유도된 전달을 포함한다. 마이크로파와 같은 다른 형태의 DNA 손상 인자가 또한 고려되고, UV 방사선 조사도 또한 고려된다. 방사선은 단일 선량으로 또는 선량-분할 일정의 일련의 적은 선량으로 제공될 수 있다. 본원에서 고려되는 방사선의 양은 약 1 내지 약 100 Gy 범위, 예를 들어, 약 5 내지 약 80, 약 10 내지 약 50 Gy, 또는 약 10 Gy이다. 총 선량은 분할 요법으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 상기 요법은 2 Gy의 분할된 개별 선량을 포함할 수 있다. 방사성 동위원소에 대한 용량 범위는 많이 변하고, 동위원소의 반감기 및 방출된 방사선의 강도와 종류에 따라 결정된다.

[0202] 방사선이 방사성 동위원소의 사용을 포함하는 경우에, 동위원소는 방사성 뉴클레오티드를 표적 조직으로 운반하는 표적화제, 예를 들어 치료 항체에 컨쥬게이팅될 수 있다. 적합한 방사성 동위원소는 아스타틴<sup>211</sup>, 탄소<sup>14</sup>, 크롬<sup>51</sup>, 염소<sup>36</sup>, 철<sup>57</sup>, 코발트<sup>58</sup>, 구리<sup>67</sup>, Eu<sup>152</sup>, 갈륨<sup>67</sup>, 수소<sup>3</sup>, 요오드<sup>123</sup>, 요오드<sup>131</sup>, 인듐<sup>111</sup>, 철<sup>59</sup>, 인<sup>32</sup>, 레늄<sup>186</sup>, 셀

레늄<sup>75</sup>, 황<sup>35</sup>, 테크니슘<sup>99m</sup>, 및/또는 이트륨<sup>90</sup>를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0203] 일부 실시태양에서, 동일한 정도의 치료를 달성하기 위해 요구되는 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 정상적인 투여량의 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 감소를 허용하기에 충분한 방사선이 개체에게 적용된다. 일부 실시태양에서, 동일한 정도의 치료를 달성하기 위해 요구되는 방사선의 정상적인 투여량의 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 감소를 허용하기에 충분한 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체가 투여된다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 방사선 모두의 투여량이 단독으로 사용될 때의 각각의 상응하는 정상적인 투여량에 비해 감소한다.

[0204] 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물 및 방사선 요법의 투여의 조합은 초-상가적 효과를 생성한다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체는 약 50 mg 내지 540 mg 또는 약 30 mg/m<sup>2</sup> 내지 300 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로 1회 투여되고, 방사선은 매일 80 Gy로 5회 적용된다.

[0205] 화학치료제 및/또는 호르몬 치료제의 투여와 합동으로 상기 개시된 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자 조성물의 투여는 방사선 요법 및/또는 수술과 합동으로의 투여에 대해 동일하게 적용가능하다.

[0206] 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체 나노입자의 나노입자 조성물 및/또는 화학치료제는 표 2에 기재된 임의의 투여 요법에 따라 방사선과 합동으로 투여된다.

[0207] 일부 실시태양에서, a) 개체에게 라파마이신 또는 그의 유도체 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 제1 요법; 및 b) 표 2의 1열 내지 11열에 제공된 바와 같은 방사선을 포함하는 제2 요법을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 2의 1열 내지 11열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 요법일 수 있다. 일부 실시태양에서, 암은 조기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, 국소 진행성 암, 전이성 암, 관해 상태의 암, 재발성 암, 수술후 보조요법에서의 암, 수술전 보조요법에서의 암, 또는 호르몬 요법에 실질적으로 불응성인 암이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시태양에서, 암은 고형 종양이 아니다 (즉, 고형 종양 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 형질세포종이다. 일부 실시태양에서, 암은 다발성 골수종, 신세포 암종, 전립선암, 폐암, 흑색종, 뇌암 (예를 들어, 교모세포종), 난소암, 또는 유방암이다. 일부 실시태양에서, 암은 암종이 아니다 (즉, 암종 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 결장암이 아니다 (즉, 결장암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 유방암이 아니다 (즉, 유방암 이외의 다른). 일부 실시태양에서, 암은 난소암, 전립선암 또는 뇌암이 아니다.

표 2

열	조합	요법/용량
1	APA + 방사선	
2	APA + 카르보플라틴 + 방사선	
3	APA + 카르보플라틴 + 방사선	1 사이클 RAPA/카르보 유도, 이어서 2 또는 3회 매주 펄스 RAPA + 방사선
4	APA + 카르보플라틴 + 방사선	
5	APA + 카르보플라틴 + 방사선	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 + 카르보 + 방사선, 이어서 RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 + 카르보
열	조합	요법/용량
6	APA + 방사선	
7	APA + 세툭시맙 + 방사선	
8	APA + 카르보플라틴 + 5-FU + 히드록시우레아 + 방사선	유도: RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 + 카르보: AUC = 2, 이어서 병용 화학방사선: RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법; 5-FU: 600 mg/m <sup>2</sup> ; 히드록시우레아: 5000 mg BID

9	APA + 카르보플라틴 + 에르비튜스® + 방사선	RAPA: 라파마이신 또는 그의 유도체: 조합 요법에 대해 상기 설명된 임의의 투여량 또는 용법 에르비튜스®: 400 mg/m <sup>2</sup> 7일, 250 mg/m <sup>2</sup> qwk x 7 카르보: AUC = 1.5 qwk x 7 IMRT
10	APA + 캡시타빈 + 방사선	Qwk
11	APA + 시스플라틴 + 방사선	

[0209] **메트로놈 (metronomic) 요법** 방식은 또한 본원에 기재된 임의의 치료 방법 및 투여 방법에 대한 메트로놈 요법 방식을 제공한다. 예시적인 메트로놈 요법 방식 및 메트로놈 요법 방식의 사용에 대한 실시태양은 아래에 논의되고, 그 전부가 본원에 참고로 포함된, 2006년 2월 21일 출원된 U.S.S.N. 11/359,286 (미국 특허 출원 공개 2006/0263434) (예를 들어 문단 [0138] 내지 [0157]에 기재된 것)에 개시되어 있다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 여기서 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이내이고, 각각의 투여에서 라파마이신 또는 그의 유도체의 투여량은 전통적인 투여 방식에 따른 그의 최대 관용 투여량의 약 0.25% 내지 약 25%이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 적어도 2개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 여기서 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이내이고, 각각의 투여에서 라파마이신 또는 그의 유도체의 투여량은 전통적인 투여 방식에 따른 그의 최대 관용 투여량의 약 1% 내지 약 20%이다. 일부 실시태양에서, 투여 당 라파마이신 또는 그의 유도체의 투여량은 최대 관용 투여량의 약 25%, 24%, 23%, 22%, 20%, 18%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만이다. 일부 실시태양에서, 나노입자 조성물은 1주에 적어도 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7x (즉, 매일) 투여된다. 일부 실시태양에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 12일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 미만이다. 일부 실시태양에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월 초과이다. 일부 실시태양에서, 조성물은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84개월의 기간에 걸쳐 투여된다.

#### 약제

[0210] **약제**  
[0211] 본원에 기재된 암의 치료 방법, 투여 방법, 및 투여 요법에 사용하기 위한, 라파마이신을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 본원에서 제공한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신은 라파마이신 또는 그의 유도체 또는 제약상 허용되는 염일 수 있고, 따라서 본 발명은 이를 모든 다른 실시태양을 고려하고 포함한다. 라파마이신은 때때로 다른 곳에서 시로리무스, 라팜룬, 또는 라파문으로 칭해진다. 라파마이신의 유도체는 라파마이신과 구조상 유사하거나, 라파마이신과 동일한 일반적인 화학 클래스 내에 존재하는 화합물을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0212] 일부 실시태양에서, 라파마이신의 유도체는 라파마이신과 유사한 하나 이상의 생물학적, 약물학적, 화학적 및/ 또는 물리적 특성 (예를 들어, 기능성 포함)을 보유한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 유도체는 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100%의 라파마이신의 활성을 갖는다. 예를 들어, 라파마이신 유도체에 의해 야기된 종양의 크기, 암 세포의 수, 또는 종양의 성장 속도의 감소는 바람직하게는 동일한 양의 라파마이신에 의해 야기된 상응하는 감소의 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100%이다. 예시적인 라파마이신 유도체는 벤조일 라파마이신, 예를 들어 그 전부가 본원에 참고로 포함된 WO 2006/089207의 문단 [0022]에 개시된 것을 포함한다. 다른 예시적인 라파마이신 유도체는 WY-090217, AY-22989, NSC-226080, SiiA-9268A, 옥사아자시클로렌트리아콘틴, 템시로리무스 (CCI-779 (와이어쓰)), 에베로리무스 (RAD001 (노바티스)), 피메크로리무스 (ASM981), SDZ-RAD, SAR943, ABT-578, AP23573 및 비오리무스 A9를 포함한다.

#### 담체 단백질

[0213] 본원에 기재된 암의 치료 방법, 투여 방법, 및 투여 요법에서 사용하기 위한 라파마이신 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 본원에서 제공한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신은 라파마이신 또는 그의 유도체 또는 제약상 허용되는 염일 수 있고, 따라서 본 발명은 이를 모든 다른 실시태양을 고려하고 포함한다. 일부 실시태양에서, 담체 단백질은 일부민이다. 일부 실시태양에서, 담체 단백질은 인간 혈청 일부민이다.

[0214] 적합한 담체 단백질의 예로는 일부민, IgA를 포함하는 면역글로불린, 지단백질, 아포지단백질 B, a 산

당단백질,  $\beta$ -2-거대글로불린, 티로글로불린, 트랜스페린, 피브로넥틴, 인자 VII, 인자 VIII, 인자 IX, 인자 X 등을 포함되고 이로 제한되지 않는, 혈액 또는 혈장 내에서 정상적으로 발견되는 단백질을 포함한다. 일부 실시태양에서, 담체 단백질은 비-혈액 단백질, 예를 들어 카제인,  $\alpha$ -락트알부민 및  $\beta$ -락토글로불린이다. 담체 단백질은 천연에서 기원하거나 합성으로 제조될 수 있다. 일부 실시태양에서, 제약상 허용되는 담체는 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민 (HSA)을 포함한다. HSA는  $M_r$  65K의 고 수용성 구형 단백질이고, 585개의 아미노산으로 이루어진다. HSA는 혈장에서 가장 풍부한 단백질이며, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70~80%를 담당한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개의 디슬피드 다리, 1개의 유리 티올 (Cys 34) 및 단일 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. 다른 알부민, 예를 들어 소 혈청 알부민이 고려된다. 상기 비-인간 알부민의 사용은 예를 들어 비-인간 포유동물, 예를 들어 가축 동물 (애완동물 및 농가 가축 포함)에서 이들 조성물을 사용하는 환경에서 적절할 수 있다.

[0216] 인간 혈청 알부민 (HSA)은 다수의 소수성 결합 부위 (지방산에 대해 총 8개, HSA의 내인성 리간드)를 갖고, 다양한 약물 세트, 특히 중성 및 음전하를 띤 소수성 화합물에 결합한다 (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill New York (1996)). 2개의 고 친화성 결합 부위는 HSA의 서브도메인 IIA 및 IIIA 내에 있는 것으로 제안되었는데, 이는 극성 리간드 특성에 대해 부착점으로 기능하는, 표면 가까이의 전하를 띤 라이신 및 아르기닌 잔기가 존재하는 고도로 긴 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).

[0217] 조성물 내의 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)은 일반적으로 라파마이신 또는 그의 유도체에 대한 담체로서 작용하고, 즉, 조성물 내의 담체 단백질은 라파마이신 또는 그의 유도체가 수성 매질 중에 더 쉽게 혼탁될 수 있게 하거나, 담체 단백질을 포함하지 않는 조성물에 비해 혼탁액을 유지하는 것을 돋는다. 이로써 라파마이신 또는 그의 유도체를 용해시키기 위한 독성 용매의 사용을 피할 수 있고, 따라서 개체 (예를 들어, 인간)에게 라파마이신 또는 그의 유도체의 투여로 인한 하나 이상의 부작용을 줄일 수 있다. 일부 실시태양에서, 조성물에는 유기 용매 또는 계면활성제가 실질적으로 존재하지 않는다 (예를 들어, 전혀 존재하지 않음). 조성물은 개체에게 투여했을 때 조성물 내의 유기 용매 또는 계면활성제의 양이 개체에게 하나 이상의 부작용(들)을 야기할 정도로 충분하지 않으면, 조성물에는 "유기 용매가 실질적으로 존재하지 않거나", "계면활성제가 실질적으로 존재하지 않는다".

[0218] 라파마이신이 수성 매질 중에 연장된 시간 동안, 예를 들어 적어도 약 0.1, 0.2, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 또는 72시간 동안 혼탁된 상태로 (예를 들어, 가시적 침전물 또는 침강물 없이) 유지되면 수성 혼탁액 중에서 "안정하다". 상기 혼탁액은 반드시 그런 것은 아니지만 일반적으로 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하기에 적합하다. 상기 혼탁액의 안정성은 일반적으로 (반드시는 아니지만) 저장 온도, 예를 들어 실온 (예를 들어, 20-25°C) 또는 냉장 조건 (예를 들어, 4°C)에서 평가된다. 예를 들어, 혼탁액은 육안으로 볼 때 또는 혼탁액의 제조 후 약 15분에서 1000배의 광학 현미경 하에 볼 때 면상침전 (flocculation) 또는 입자 응집이 나타나지 않을 때 저장 온도에서 안정하다. 안정성은 또한 가속화 시험 조건, 예를 들어 약 40°C 초과의 온도에서 평가할 수 있다.

[0219] 일부 실시태양에서, 조성물은 라파마이신 및 담체 단백질을 포함하는 (각종 실시태양에서 본질적으로 그로 이루어지는) 나노입자를 포함한다. 라파마이신이 액체 형태일 때, 입자 또는 나노입자는 소적 또는 나노소적으로도 언급된다. 일부 실시태양에서, 라파마이신은 담체 단백질로 코팅된다. 수난용성 약제의 입자 (예를 들어, 나노입자)는 예를 들어 미국 특허 5,916,596; 6,506,405; 및 6,537,579와 미국 특허 출원 공개 2005/0004002A1에 개시되어 있다.

[0220] 본원에 기재된 조성물 내의 담체 단백질의 양은 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체 및 다른 성분에 따라 달라질 것이다. 일부 실시태양에서, 조성물은 수성 혼탁액, 예를 들어 안정한 콜로이드성 혼탁액 (예를 들어, 나노입자의 안정한 혼탁액)의 형태로 라파마이신을 안정화시키기에 충분한 양의 담체 단백질을 포함한다. 일부 실시태양에서, 담체 단백질은 수성 매질 내의 라파마이신의 침강률을 감소시키는 양이다. 입자-함유 조성물에 있어서, 담체 단백질의 양은 또한 라파마이신 입자의 크기 및 밀도에 따라 달라진다.

[0221] 본 발명의 임의의 측면의 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 담체 단백질, 예를 들어 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)으로 코팅된다. 각종 실시태양에서, 조성물은 약 50%, 60%, 70%, 80%,

90%, 95%, 또는 99% 초과의 라파마이신 또는 그의 유도체를 나노입자 형태로 포함한다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 나노입자의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%를 초과하는 중량을 구성한다. 일부 실시태양에서, 나노입자는 비-중합체 매트릭스를 갖는다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 무수, 무정형, 및/또는 비-결정형이다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 무정형이다. 일부 실시태양에서, 나노입자는 중합체 물질 (예를 들어, 중합체 매트릭스)이 실질적으로 존재하지 않는 라파마이신 또는 그의 유도체의 코어를 포함한다.

[0222] 일부 실시태양에서, 나노입자 또는 나노입자 조성물 내의 알부민 대 라파마이신 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 이하이다. 일부 실시태양에서, 조성물은 라파마이신 또는 그의 유도체 및 알부민을 포함하는 입자 (예를 들어, 나노입자) (예를 들어, 알부민으로 코팅된 라파마이신 또는 그의 유도체의 입자)의 안정한 수성 혼탁액을 포함한다.

[0223] 일부 실시태양에서, 조성물은 평균 또는 중앙 (mean) 직경이 약 1000 nm 이하, 예를 들어 약 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 또는 100 nm 이하인 임의의 형태 (예를 들어, 구형 또는 비-구형)의 나노입자를 포함한다. 일부 실시태양에서, 입자의 평균 또는 중앙 직경은 약 200 nm 이하이다. 일부 실시태양에서, 입자의 평균 또는 중앙 직경은 약 20 내지 약 400 nm이다. 일부 실시태양에서, 입자의 평균 또는 중앙 직경은 약 40 내지 약 200 nm이다. 일부 실시태양에서, 입자는 멀균 여과가능하다.

[0224] 일부 실시태양에서, 나노입자는 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 코팅으로 코팅된 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함한다. 일부 실시태양에서, 코팅은 본질적으로 담체 단백질로 이루어지거나 담체 단백질로 이루어진다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 (또는 라파마이신 유도체) 나노입자 조성물의 나노입자 부분 내의 담체 단백질의 적어도 일부는 가교결합된다 (예를 들어, 디슬피드 결합에 의해 가교결합된다).

[0225] 본원에 기재된 나노입자는 무수 제제 (예를 들어, 동결건조 조성물) 내에 존재할 수 있거나, 생체적합성 매질 내에 혼탁될 수 있다. 적합한 생체적합성 매질은 물, 완충된 수성 매질, 염수, 완충된 염수, 임의로 완충된 아미노산 용액, 임의로 완충된 단백질 용액, 임의로 완충된 당 용액, 임의로 완충된 비타민 용액, 임의로 완충된 합성 중합체 용액, 지질-함유 에멀젼 등이 포함되고 이로 제한되지 않는다.

[0226] 일부 실시태양에서, 나노입자는 혈액 불용성 기체를 포함하지 않거나, 기체 충전 미세기포 (gas-filled microbubble)를 포함하지 않는다.

[0227] 본원에 기재된 조성물 내의 담체 단백질의 양은 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체 및 다른 성분에 따라 달라질 것이다. 일부 실시태양에서, 조성물은 수성 혼탁액, 예를 들어 안정한 콜로이드성 혼탁액 (예를 들어, 나노입자의 안정한 혼탁액)의 형태로 라파마이신을 안정화시키기에 충분한 양의 담체 단백질을 포함한다. 일부 실시태양에서, 담체 단백질은 수성 매질 내의 라파마이신의 침강률을 감소시키는 양이다. 담체 단백질의 양은 또한 라파마이신 입자의 크기 및 밀도에 따라 달라진다.

[0228] 또한, 수난용성 약제, 및 생체적합성 중합체 (예를 들어 담체 단백질)를 포함하는 제약 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 수난용성 약제의 인간에 대한 투여와 연관된 부작용을 감소시키는 방법이 본원에서 제공된다. 예를 들어, 본 발명은 골수억제, 신경독성, 과민성, 염증, 정맥통, 정맥염, 통증, 피부 자극, 호중구감소성 발열, 아나필락시스성 반응, 혈액 독성 및 뇌 또는 신경 독성과 이들의 조합을 포함하고 이로 제한되지 않는 수난용성 약제의 투여와 연관된 다양한 부작용을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 예를 들어 심한 피부 발진, 두드러기, 홍조, 호흡곤란, 빙맥, 암 (예를 들어, 림프종); 흉통; 겸은 변; 전체적인 아픈 느낌, 숨참; 선 비대; 체중 감소; 황색 피부와 눈, 복통; 설명되지 않는 불안증; 혈뇨 또는 탁한 뇌; 뼈 통증; 오한; 착란; 경련 (발작); 기침; 요의 감소; 빠른, 느린 또는 불규칙적인 심박; 발열; 빈번한 요의; 갈증 증가; 식욕 감소; 허리 또는 옆구리 통증; 기분 변화; 근육 통증 또는 경련; 오심 또는 구토; 입술, 손 또는 발 주위의 저림 또는 자통; 통증이 있는 배뇨 또는 배뇨 곤란; 발진; 인후염; 입술 또는 입안의 염증 또는 흰 반점; 손, 발목, 발 또는 무릎 아래 다리의 부기; 선 비대; 호흡 곤란; 이상 출혈 또는 타박상; 비통상적 피곤 또는 무력감; 다리의 무력감 또는 무거움, 피부 궤양 또는 염증, 체중 증가, 여드름; 변비; 설사; 이동 곤란; 두통; 기력 상실 또는 허약; 근육 통증 또는 강직; 통증; 진전 또는 멀림; 수면 장애; 코피; 및/또는 얼굴 부기를 포함한, 라파마이신 또는 그의 유도체의 투여와 연관된 과민 반응을 감소시키는 방법을 제공한다. 그러나, 이들 부작용은 단지 예시적인 것이고, 라파마이신과 연관된 다른 부작용 또는 부작용들의 조합이 감소될 수 있다. 부작용은 즉시 발생하거나 지연될 수 있다 (예를 들어, 치료를 시작한 후 수일, 수주, 수개월 또는 수년 동안 발생하지 않음).

### [0229] 조성물 내의 항미생물제

일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 또한 항미생물제 (예를 들어 라파마이신 또는 그의 유도체에 추가의 물질)를 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 사용하기 위한 조성물에서 미생물 성장을 유의하게 저해 (예를 들어, 자연, 감소, 감소 및/또는 방지)하기에 충분한 양으로 포함한다. 예시적인 미생물제 및 미생물제의 사용에 대한 실시태양은 2006년 8월 30일 출원된 U.S.S.N. 11/514,030에 개시되어 있다 (예를 들어 문단 [0036] 내지 [0058]에 기재된 것). 일부 실시태양에서, 항미생물제는 퀼레이팅제, 예를 들어 EDTA, 에데테이트, 시트레이트, 펜테테이트, 트로메타민, 소르베이트, 아스코르베이트, 그의 유도체 또는 그의 혼합물이다. 일부 실시태양에서, 항미생물제는 여러자리 (polydentate) 퀼레이팅제이다. 일부 실시태양에서, 항미생물제는 비-킬레이팅제, 예를 들어 술파이트, 벤조산, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 파라벤 또는 그의 유도체이다. 일부 실시태양에서, 상기 논의된 라파마이신 또는 그의 유도체 이외의 다른 항미생물제는 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 포함되거나 사용되지 않는다.

### [0231] 당 함유 조성물

일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 본원에 기재된 치료 방법에서 사용하기 위해 당을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 본원에 기재된 치료 방법에서 사용하기 위해 당 및 항미생물제를 모두 포함한다. 예시적인 당 및 당의 사용에 대한 실시태양은 2006년 8월 30일 출원된 U.S.S.N. 11/514,030에 개시되어 있다 (예를 들어 문단 [0084] 내지 [0090]에 기재된 것). 일부 실시태양에서, 당은 동결건조된 조성물이 당의 부재 하에 용해되는 것보다 더 신속하게 동결건조된 조성물을 물 및/또는 수용액에 용해 또는 혼탁시키는 재구성 향상제로서 기능을 한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 무수 조성물의 재구성 또는 재현탁에 의해 얻은 액체 (예를 들어, 수성) 조성물이다. 일부 실시태양에서, 조성물 내의 당의 농도는 약 50 mg/ml을 초과한다. 일부 실시태양에서, 당은 당 미함유 조성물에 비해 조성물 내에서 라파마이신 또는 그의 유도체의 안정성을 증가시키기 위해 효과적인 양으로 존재한다. 일부 실시태양에서, 당은 당 미함유 조성물에 비해 조성물의 여과성을 개선시키기 위해 효과적인 양으로 존재한다.

본원에 기재된 당 함유 조성물은 하나 이상의 항미생물제, 예를 들어 본원에 기재되거나 2006년 8월 30일 출원된 U.S.S.N. 11/514,030에 기재된 항미생물제를 추가로 포함할 수 있다. 하나 이상의 당에 추가로, 다른 재구성 향상제 (예를 들어, 그 전부가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 2005/0152979에 기재된 것)도 또한 조성물에 첨가될 수 있다. 일부 실시태양에서, 당은 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 포함되거나 사용되지 않는다.

### [0234] 조성물 내의 안정화제

일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 또한 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 사용하기 위한 안정화제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 사용하기 위한 항미생물제 및/또는 당 및/또는 안정화제를 포함한다. 예시적인 안정화제 및 안정화제의 사용에 대한 실시태양은 2006년 8월 30일 출원된 U.S.S.N. 11/513,756에 개시되어 있다 (예를 들어 문단 [0038] 내지 [0083] 및 [0107] 내지 [0114]에 기재된 것). 본 발명은 그의 한 실시태양에서 바람직한 치료 효과를 보유하고 장기간 저장, 승온 또는 비경구 투여를 위한 희석과 같은 특정 조건에 노출시에 물리적으로 및/또는 화학적으로 안정한 상태를 유지하는 라파마이신의 조성물 및 라파마이신의 제조 방법을 제공한다. 안정화제는 예를 들어 퀼레이팅제 (예를 들어, 시트레이트, 말산, 에데테이트, 또는 펜테테이트), 피로인산나트륨, 및 글루콘산나트륨을 포함한다. 한 실시태양에서, 본 발명은 시트레이트, 피로인산나트륨, EDTA, 글루콘산나트륨, 시트레이트 및 염화나트륨 및/또는 그의 유도체를 포함하는 라파마이신 또는 그의 유도체의 제약 제제를 제공한다. 다른 실시태양에서, 본 발명은 계면활성제를 포함하는 라파마이신의 조성물을 제공하고, 여기서 제제를 제조하기 위해 사용되는 라파마이신은 조성물에 도입되기 전에 무수형으로 존재한다.

일부 실시태양에서, 안정화제는 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 포함되거나 사용되지 않는다.

### [0237] 제약 조성물 및 제제

본원에 기재된 조성물은 본원에 기재된 나노입자 조성물(들)을 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 사용하기 위한, 제약상 허용되는 담체, 부형제, 안정화제 또는 당업계에 공지된 다른 물질과 조합함으로써 제제, 예를 들어 제약 제제의 제조에서 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 제약 조성물은 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시태양에서, 제약

조성물은 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자, 및 b) 적어도 하나의 다른 치료제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 치료제는 화학치료제 (예를 들어 본원에 기재된 임의의 화학치료제)를 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 치료제는 호르몬 치료제를 포함한다.

[0239]

나노입자의 음성 제타 전위를 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위해, 음전하를 띤 특정 성분을 첨가할 수 있다. 상기 음전하를 띤 성분은 담즙산염, 담즙산, 글리코콜산, 콜산, 케노데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코케노데옥시콜산, 타우로케노데옥시콜산, 리토콜산, 우르소데옥시콜산, 테히드로콜산 등; 다음의 포스파티딜콜린: 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린 및 디팔미토일포스파티딜콜린을 포함하는 레시틴 (난황) 기재 인지질을 포함하는 인지질을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 다른 인지질은 L-α-디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화 대두 포스파티딜콜린 (HSPC), 및 다른 관련 화합물을 포함한다. 음전하를 띤 계면활성제 또는 유화제, 예를 들어 소듐 콜레스테릴 술페이트 등이 또한 첨가제로서 적합하다.

[0240]

일부 실시태양에서, 상기 조성물은 인간에게 투여하기에 적합하다. 일부 실시태양에서, 상기 조성물은 포유동물, 예를 들어 수의학적 측면에서 애완동물 및 농가 가축에게 투여하기에 적합하다. 본 발명의 조성물의 적합한 제제가 매우 다양하게 존재한다 (예를 들어, 그 전부가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 5,916,596 및 6,096,331 참조). 다음의 제제 및 방법은 단지 예시적인 것이고, 어떠한 식으로도 제한하지 않는다. 경구 투여에 적합한 제제는 (a) 액체 용액, 예를 들어 물, 염수 또는 오렌지 주스와 같은 희석제 내에 용해된 유효량의 화합물, (b) 고체 또는 과립으로서, 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 사세제 (sachet) 또는 정제, (c) 적절한 액체 중 혼탁액, (d) 적합한 에멀젼 및 (e) 분말을 포함할 수 있다. 정제 형태는 하나 이상의 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정성 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 크로스 카르멜로스 나트륨, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제, 방향제 및 제약상 상용성의 부형제를 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 향미제, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중의 활성 성분, 및 불활성 베이스, 예를 들어 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중의 활성 성분을 포함하는 향정 (pastille), 활성 성분에 추가로 당업계에 공지된 부형제를 함유하는 에멀젼, 젤 등을 포함할 수 있다.

[0241]

비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 버퍼, 정균제, 및 의도한 수여자의 혈액과 상용성인 제제로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성의 등장성 멸균 주사 용액, 및 혼탁화제, 가용화제, 농후화제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성의 멸균 혼탁액을 포함한다. 상기 제제는 단위-투여량 또는 다중-투여량 밀봉 용기, 예를 들어 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있고, 사용 직전에 주사를 위해 멸균 액체 부형제 (즉, 물)의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조 (동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사액 및 혼탁액은 멸균 분말, 과립 및 이전에 설명된 종류의 정제로부터 제조될 수 있다. 주사 가능한 제제가 바람직하다.

[0242]

본 발명의 조성물을 포함하는 에어로졸 투여에 적합한 제제는 항산화제, 버퍼, 정균제 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성의 등장성 멸균 용액, 및 혼탁화제, 가용화제, 농후화제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성의 멸균 혼탁액을 단독으로 또는 흡입에 의해 투여될 에어로졸 제제로 만들 수 있는 다른 적합한 성분과 조합으로 포함한다. 이들 에어로졸 제제는 압축 허용성 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로 메탄, 프로판, 질소 등 내로 투입될 수 있다. 이들은 연무기 (nebulizer) 또는 분무기에서와 같은 비-압축 제제를 위한 제약으로서 제제화될 수도 있다.

[0243]

일부 실시태양에서, 조성물은 약 4.5 내지 약 9.0의 pH 범위, 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 임의의 pH 범위를 갖도록 제제화된다. 일부 실시태양에서, 조성물의 pH는 약 6 이상, 예를 들어 약 6.5, 7 또는 8 이상 (예를 들어, 약 8)으로 제제화된다. 조성물은 또한 적합한 긴장성 변형제, 예를 들어 글리세롤을 첨가하여 혈액과 등장성이 되도록 할 수 있다.

[0244]

본 발명의 나노입자는 경질 또는 연질 캡슐 내에 봉입될 수 있거나, 정제로 타정될 수 있거나, 음료 또는 식품에 또는 음식물에 혼입시킬 수 있다. 캡슐은 나노입자를 불활성 제약 희석제와 혼합하고, 혼합물을 적절한 크기의 경질 젤라틴 캡슐 내로 삽입함으로써 제제화할 수 있다. 연질 캡슐이 필요한 경우, 나노입자와 허용되는 식물유, 경유 또는 다른 불활성 오일의 슬러리를 기계를 사용하여 젤라틴 캡슐 내로 봉입시킬 수 있다.

[0245]

본원에 기재된 조성물 및 제제를 포함하는 단위 투여 형태도 또한 제공된다. 이들 단위 투여 형태는 단일 또는 다중 단위 투여량으로 적합한 포장 내에 저장될 수 있고, 추가로 멸균되고 밀봉될 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물 (예를 들어, 제약 조성물의 투여량 또는 단위 투여 형태)은 (i) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체

단백질을 포함하는 나노입자, 및 (ii) 제약상 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 제약 조성물(예를 들어, 제약 조성물의 투여량 또는 단위 투여 형태)은 a) 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질(예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자, 및 b) 적어도 하나의 다른 치료제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 치료제는 화학치료제(예를 들어 본원에 기재된 임의의 화학치료제)를 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 치료제는 호르몬 치료제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 제약 조성물은 또한 암 치료에 유용한 하나 이상의 다른 화합물(또는 제약상 허용되는 그의 염)을 포함한다. 각종 실시태양에서, 조성물 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 다음 범위 중 임의의 범위에 포함된다: 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, 또는 약 300 내지 약 350 mg. 일부 실시태양에서, 조성물(예를 들어, 투여량 또는 단위 투여 형태) 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 54 mg 내지 약 540 mg, 예를 들어 약 180 mg 내지 약 270 mg 또는 약 216 mg의 라파마이신 또는 그의 유도체이다. 일부 실시태양에서, 담체는 비경구 투여(예를 들어, 정맥내 투여)에 적합하다. 일부 실시태양에서, 탁산은 조성물에 함유되지 않는다. 일부 실시태양에서, 라파마이신 또는 그의 유도체는 조성물 내에 함유되는, 암 치료를 위한 유일한 제약상 활성 제제이다.

[0246] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (i) 담체 단백질 및 라파마이신 또는 그의 유도체를 포함하는 나노입자(여기서, 단위 투여 형태 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 180 mg 내지 약 270 mg임), 및 (ii) 제약상 허용되는 담체를 포함하는 암 치료를 위한 투여 형태(예를 들어, 단위 투여 형태)를 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, 단위 투여 형태 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 216 mg을 포함한다.

[0247] 또한, 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에 사용하기 위한 적합한 포장 내에 본원에 기재된 조성물, 제제 및 단위 투여 형태를 포함하는 제조품이 제공된다. 본원에 기재된 조성물에 적합한 포장은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 바이알(예를 들어 밀봉된 바이알), 저장용기(예를 들어 밀봉된 저장용기), 앰플, 병, 통(jar), 신축성 포장(예를 들어, 밀봉된 Mylar 또는 플라스틱 백) 등을 포함한다. 이들 제조품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.

## 키트

[0249] 본 발명은 또한 본원에 기재된 치료 방법, 투여 방법 및 투여 요법에서 사용하기 위한 본원에 기재된 조성물, 제제, 단위 투여 형태 및 제조품을 포함하는 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 라파마이신 또는 그의 유도체-함유 나노입자 조성물(제제 또는 단위 투여 형태 및/또는 제조품)을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하고, 일부 실시태양에서, 본원에 설명된 임의의 치료 방법에 따라 사용하기 위한 지시서를 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 적어도 하나의 다른 치료제를 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 치료제는 화학치료제(예를 들어 본원에 기재된 임의의 화학치료제)를 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 치료제는 호르몬 치료제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 i) 라파마이신 및 담체 단백질(예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 ii) 암 치료를 위해 나노입자 및 화학치료제를 동시에 및/또는 순차적으로 투여하기 위한 지시서를 포함한다. 각종 실시태양에서, 암은 조기 암, 비-전이성 암, 원발성 암, 진행성 암, IV기 암, 국소 진행성 암, 전이성 암, 관해 상태의 암, 재발성 암, 수술후 보조요법에서의 암, 수술전 보조요법에서의 암, 또는 호르몬 치료에 실질적으로 불응성인 암이다. 각종 실시태양에서, 키트 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 다음 범위 중 임의의 것에 포함된다: 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, 또는 약 300 내지 약 350 mg. 일부 실시태양에서, 키트 내의 라파마이신 또는 그의 유도체의 양은 약 54 mg 내지 약 540 mg, 예를 들어 약 180 mg 내지 약 270 mg 또는 약 216 mg이다. 일부 실시태양에서, 키트는 암 치료에 유용한 하나 이상의 다른 화합물(즉, 탁산 이외의 다른 하나 이상의 화합물)을 포함한다. 일부 실시태양에서, 다른 화합물은 화학치료제이다. 일부 실시태양에서, 다른 화합물은 호르몬 치료제이다.

[0250] 본 발명의 키트 내에 제공된 지시서는 전형적으로 라벨 또는 포장 삽입물 상의 지시서(예를 들어, 키트에 포함된 종이 시트)이지만, 기계 판독가능형 지시서(예를 들어, 자기 또는 광학 저장 디스크 상의 지시서)도 허용된다. 나노입자 조성물의 사용에 관련된 지시서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 투여량, 투여 일정 및 투여 경로에 대한 정보를 포함한다. 일부 실시태양에서, 지시서는 제1 및 제2 요법을 제공하기 위한 지시서를 포함하고, 여기서 제1 또는 제2 요법은 라파마이신 또는 그의 유도체 및 담체 단백질의 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 키트는 치료에 적합한 개체의 선택에 대한 설명서를 추가로 포함할 수 있다.

- [0251] 본 발명은 또한 본원에 기재된 조성물 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제조품)을 포함하는 키트를 제공하고, 키트는 본원에 추가로 기재된 용도와 같은, 조성물을 사용하는 방법에 대한 지시서(들)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 키트는 상기 설명된 포장을 포함한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 키트는 상기 설명된 포장 및 벼퍼를 포함하는 제2 포장을 포함한다. 키트는 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질, 예를 들어 다른 벼퍼, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 및 본원에 기재된 임의의 방법을 수행하기 위한 지시서를 포함하는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0252] 본 발명의 조합 요법을 위해, 키트는 암의 효과적인 치료를 위한 제1 및 제2 요법을 동시에 및/또는 순차적으로 투여하기 위한 지시서를 포함할 수 있다. 제1 및 제2 요법은 별개의 용기 내에 또는 단일 용기 내에 존재할 수 있다. 키트가 하나의 별개의 조성물, 또는 2개 이상의 조성물 (여기서 하나의 조성물은 제1 요법을 포함하고 다른 하나의 조성물은 제2 요법을 포함한다)을 포함할 수 있음이 이해된다.
- [0253] 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 그 이상의 임의의 기간과 같은 연장된 기간 동안 개체에게 효과적인 치료를 제공하도록 충분한 투여량의 본원에 개시된 라파마이신 또는 그의 유도체를 함유하는 키트가 또한 제공될 수 있다. 또한, 키트는 약국, 예를 들어, 병원 약국 및 조제약국에서 보관하고 사용하기에 충분한 양으로 포장된, 다수의 단위 투여량의 본원에 기재된 라파마이신 또는 그의 유도체 조성물, 제약 조성물 및 제제 및 사용 지시서를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 키트는 라파마이신 또는 그의 유도체 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, 알부민으로 코팅된 라파마이신 또는 그의 유도체)의 전체적으로 안정한 수성 혼탁액을 형성하도록 재구성, 재현탁 또는 재수화시킬 수 있는 무수 (예를 들어, 동결건조된) 조성물을 포함한다.
- [0254] 본 발명의 키트는 적합한 포장 내에 존재한다. 적합한 포장은 바이알, 병, 통, 신축성 포장 (예를 들어, 밀봉 Mylar 또는 플라스틱 백) 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 키트는 임의로 추가의 성분, 예를 들어 벼퍼 및 설명적 정보를 제공할 수 있다.
- [0255] **조성물의 제조 방법**
- [0256] 담체 단백질 및 수난용성 약제를 함유하는 조성물의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 수난용성 약제 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 함유하는 나노입자는 고 전단력 조건 (예를 들어, 초음파처리, 고압 균질화 등) 하에서 제조할 수 있다. 이들 방법은 예를 들어 각각 그 전부가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 5,916,596; 6,506,405; 및 6,537,579와 미국 특허 공개 2005/0004002A1에 개시되어 있다.
- [0257] 간단히 설명하면, 라파마이신 또는 그의 유도체를 유기 용매에 용해시킨다. 적합한 유기 용매는 예를 들어, 케톤, 에스테르, 에테르, 염소화 용매, 및 당업계에 공지된 다른 용매를 포함한다. 예를 들어, 유기 용매는 메틸렌 클로라이드, 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 9:1의 비 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 9.5:0.5의 비)일 수 있다. 용액을 담체 단백질 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)에 첨가한다. 혼합물을 고압 균질화시킨다 (예를 들어, Avestin, APV Gaulin, Microfluidizer™, 예를 들어 마이크로플루이딕스 (Microfluidics)의 Microfluidizer™ Processor M-110EH, Stansted, 또는 Ultra Turrax 균질화기 사용). 에멀젼을 약 2 내지 약 100 사이클, 예를 들어 약 5 내지 약 50 사이클 또는 약 8 내지 약 20 사이클 (예를 들어, 약 8, 10, 12, 14, 16, 18 또는 20 사이클) 동안 고압 균질화기를 통해 순환시킬 수 있다. 이어서, 유기 용매를 그 목적으로 공지된 적합한 장비, 예를 들어 비제한적으로 배치 방식으로 작동되거나 연속 작동될 수 있는 회전 증발기, 강하 필름 증발기, 세척 (wiped) 필름 증발기, 분무 건조기 등을 사용한 증발에 의해 제거할 수 있다. 용매는 감압 (예를 들어, 약 25 mm Hg, 30 mm Hg, 40 mm Hg, 50 mm Hg, 100 mm Hg, 200 mm Hg, 또는 300 mm Hg)에서 제거할 수 있다. 감압 하에 용매를 제거하기 위해 사용되는 시간은 제제의 부피에 따라 조정될 수 있다. 예를 들어, 300 mL 규모로 생산되는 제제의 경우에, 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)에서 약 5 내지 약 60분 (예를 들어, 약 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 25, 또는 30분) 동안 제거할 수 있다.
- [0258] 원하는 경우에, 인간 알부민 용액은 인간 혈청 알부민 대 라파마이신 비를 조정하기 위해, 또는 분산액 내의 라파마이신의 농도를 조정하기 위해 분산액에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 인간 혈청 알부민 용액 (예를 들어, 25% w/v)은 인간 혈청 알부민 대 라파마이신 비를 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 3:1로 조정하기 위해 첨가될 수 있다. 예를 들어, 인간 혈청 알부민 용액 (예를 들어, 25% w/v) 또는 다른 용액은 분산액 내의 라파마이신의 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/ml로 조정하기 위해 첨가된다. 분산액은 다중 필터, 예를 들어 1.2  $\mu\text{m}$  및 0.8/0.2  $\mu\text{m}$  필터의 조합; 1.2  $\mu\text{m}$ , 0.8  $\mu\text{m}$ , 0.45  $\mu\text{m}$  및 0.22  $\mu\text{m}$  필터의 조합; 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 필터의 조합을 통해 연속적으로 여과할 수 있다. 얻어진 분산액을 추가로 동결건조시킬 수 있다. 나노입자 조성물은 배치 공정 또는 연속 공정 (예를 들어, 조성물의 대규모 생산)을 사용하여 제조할 수 있다.

[0259] 원하는 경우에, 제2 요법 (예를 들어, 유방암의 치료에 유용한 하나 이상의 화합물), 항미생물제, 당 및/또는 안정화제도 또한 조성물에 포함될 수 있다. 상기 추가의 물질은 라파마이신/담체 단백질 조성물의 제조 동안 라파마이신 및/또는 담체 단백질과 혼합되거나, 라파마이신/담체 단백질 조성물이 제조된 후에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 상기 물질은 라파마이신/담체 단백질 조성물의 재구성/재현탁을 위해 사용되는 수성 매질과 함께 첨가되거나, 담체 단백질-회합 라파마이신의 수성 혼탁액에 첨가될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 물질은 동결건조 전에 라파마이신/담체 단백질 조성물과 혼합된다. 일부 실시태양에서, 상기 물질은 동결건조된 약제/담체 단백질 조성물에 첨가된다. 일부 실시태양에서, 상기 물질의 첨가가 조성물의 pH를 변경시키면, 조성물의 pH는 일반적으로 (반드시는 아니지만) 목적하는 pH로 조정된다. 조성물의 예시적인 pH 값은 예를 들어 약 5 내지 약 8.5를 포함한다. 일부 실시태양에서, 조성물의 pH는 약 6 이상, 예를 들어 약 6.5, 7 또는 8 이상 (예를 들어, 약 8)으로 조정된다.

[0260] 본 발명은 또한 암의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 조합 요법을 제조하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 라파마이신 (또는 그의 유도체) 및 담체 단백질을 함유하는 조성물을 제2 요법제 (예를 들어, 암 치료를 위한 하나 이상의 다른 제약상 활성 제제)와 조합 (예를 들어, 혼합)함으로써, 라파마이신 또는 그의 유도체, 담체 단백질 (예를 들어, 알부민) 및 제2 요법제를 포함하는 조성물을 제조하는 방법을 제공한다. 원하는 경우에, 항미생물제, 당 및/또는 안정화제가 또한 조성물 내에 포함될 수 있다.

[0261] 달리 규정되지 않으면, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 학술 용어의 의미는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것이다. 또한, 당업자는 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질도 본 발명을 실시하거나 시험하기 위해 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0262] 본 명세서는 본원에 인용된 참고문헌에 비추어 가장 완전히 이해된다. 본원에서 인용된 모든 간행물, 특히, 특히 출원 및 특히 출원 공개의 개시 내용은 각각 그 전부가 본원에 참고로 포함된다.

[0263] 다음 실시예는 본 발명을 제한하는 것이 아니라 예시하기 위해 제공된다.

#### <실시예>

[0265] 단지 본 발명을 예시하고자 의도되고 따라서 본 발명을 어떠한 방식으로도 제한하는 것으로 여겨지지 않아야 하는 실시예는 또한 상기 논의한 본 발명의 측면 및 실시태양을 기재하고 상세히 설명한다. 실시예는 아래의 실험이 수행된 실험의 전부이거나 유일한 실험임을 나타내고자 의도하지 않는다. 사용된 수치 (예를 들어, 양, 온도 등)에 대해 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만, 일부 실험 오류 및 편차를 고려해야 한다. 달리 나타내지 않으면, 부는 중량부, 문자량은 중량 평균 문자량, 온도는 섭씨 온도, 압력은 대기압이거나 대략 대기압에 근사한 압력이다.

#### 실시예 1: 라파마이신 및 알부민을 갖는 나노입자 조성물의 형성을 위한 예시적인 방법.

##### 실시예 1-A

[0268] 본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 8 mg/mL이고 제제가 300 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (2400 mg)을 12 mL의 클로로포름/t-부탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 288 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (3% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (25 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 생성되는 분산액은 반투명하였다. 이 단계에서, 인간 혈청 알부민 용액을 분산액에 첨가하여 인간 혈청 알부민 대 라파마이신 비를 조정하였다. 분산액을 다중 필터를 통해 연속적으로 여과하였다. 여과된 제제의 크기는 85-100 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). 분산액을 추가로 60시간 동안 동결건조시켰다 (FTS 시스템즈 (FTS Systems), Dura-Dry  $\mu\text{P}$ , 미국 뉴욕주 스톤 리지). 생성되는 케이크는 멀균수 또는 0.9% (w/v) 멀균 염수의 첨가에 의해 처음 분산액으로 쉽게 재구성될 수 있었다. 재구성 후의 입자 크기는 동결건조 전과 동일하였다.

[0269] **실시예 1-B**

본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 8.3 mg/mL이고 제제가 200 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (1660 mg)을 8.5 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 191.5 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (6% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (25 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22 μm 여과된 제제의 크기는 85 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). 분산액을 추가로 60시간 동안 동결건조시켰다 (FTS 시스템즈, Dura-Dry μP). 생성되는 케이크는 0.9% (w/v) 멸균 염수의 첨가에 의해 처음 분산액으로 쉽게 재구성될 수 있었다. 재구성 후의 입자 크기는 동결건조 전과 동일하였다.

[0271] **실시예 1-C**

본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 16.2 mg/mL이고 제제가 200 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (3240 mg)을 16 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 184 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (6% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (25 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 이 단계에서, 인간 혈청 알부민 용액을 분산액에 첨가하고, 인간 혈청 알부민 대 라파마이신 비를 조정하고 라파마이신 농도를 조정하기 위해 분산액의 부피를 400 mL로 만들었다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22 μm 여과된 제제의 크기는 99 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). 분산액을 추가로 60시간 동안 동결건조시켰다 (FTS 시스템즈, Dura-Dry μP). 생성되는 케이크는 0.9% (w/v) 멸균 염수의 첨가에 의해 처음 분산액으로 쉽게 재구성될 수 있었다. 재구성 후의 입자 크기는 동결건조 전과 동일하였다.

[0273] **실시예 1-D**

본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 8.2 mg/mL이고 제제가 40 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (328 mg)을 1.8 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 38.2 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (6% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22 μm 여과된 제제의 크기는 108 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). 액체 혼탁액은 4°C 및 25°C에서 적어도 48시간 동안 안정한 것으로 밝혀졌다.

[0275] **실시예 1-E**

본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 8.5 mg/mL이고 제제가 30 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (255 mg)을 1.35 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 28.7 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (6% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22 μm 여과된 제제의 크기는 136 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). 액체 혼탁액은 4°C 및 25°C에서 적어도 24시간 동안 안정한 것으로 밝혀졌다.

[0277] **실시예 1-F**

본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 9.2 mg/mL이고 제제가 20 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (184 mg)을 1.0 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 19.0 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (7% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하

고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  여과된 제제의 크기는 124 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). 액체 혼탁액은 4°C 및 25°C에서 적어도 24시간 동안 안정한 것으로 밝혀졌다.

#### [0279] 실시예 1-G

본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 8.4 mg/mL이고 제제가 20 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (168 mg)을 1.2 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 18.8 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (6% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  여과된 제제의 크기는 95 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### [0281] 실시예 1-H

본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 8.2 mg/mL이고 제제가 20 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (164 mg)을 0.9 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 19.1 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (8% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  여과된 제제의 크기는 149 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### [0283] 실시예 1-I

본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 6.6 mg/mL이고 제제가 20 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (132 mg)을 0.8 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 19.2 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (5% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  여과된 제제의 크기는 129 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### [0285] 실시예 1-J

본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 4.0 mg/mL이고 제제가 20 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (80 mg)을 0.8 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 19.2 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (3% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  여과된 제제의 크기는 108 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### [0287] 실시예 1-K

본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 4.0 mg/mL이고 제제가 20 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (80 mg)을 0.8 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 19.2 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (1% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  여과된 제제의 크기는 99 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### [0289] 실시예 1-L

[0290] 본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 5.0 mg/mL이고 제제가 20 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (100 mg)을 0.8 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 19.2 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (3% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  여과된 제제의 크기는 146 nm이었다 ( $Z_{\text{av}}$ , Malvern Zetasizer).

#### 실시예 1-M

[0291] 본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 4.0 mg/mL이고 제제가 20 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (80 mg)을 0.8 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 19.2 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (3% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 생성되는 분산액은 유백색의 혼탁액이었다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  여과된 제제의 크기는 129 nm이었다 ( $Z_{\text{av}}$ , Malvern Zetasizer).

#### 실시예 1-N

[0292] 본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 4.0 mg/mL이고 제제가 20 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (80 mg)을 0.8 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 19.2 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (3% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 생성되는 분산액은 유백색의 혼탁액이었다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  여과된 제제의 크기는 129 nm이었다 ( $Z_{\text{av}}$ , Malvern Zetasizer).

#### 실시예 1-O

[0293] 본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 4.0 mg/mL이고 제제가 20 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (80 mg)을 0.8 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 19.2 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (3% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  여과된 제제의 크기는 166 nm이었다 ( $Z_{\text{av}}$ , Malvern Zetasizer).

#### 실시예 1-P

[0294] 본 실시예는 에멀젼 중의 라파마이신 농도가 4.0 mg/mL이고 제제가 20 mL 규모로 생산되는, 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (80 mg)을 0.8 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 19.2 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (3% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 10,000 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 에멀젼을 재순환시키면서 20,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (40 mm Hg) 하에 40°C에서 신속하게 제거하였다. 분산액을 연속적으로 여과하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  여과된 제제의 크기는 90 nm이었다 ( $Z_{\text{av}}$ , Malvern Zetasizer).

#### 실시예 1-Q

[0295] 본 실시예는 라파마이신 및 알부민을 포함하는 제약 조성물의 제조를 예시한다. 라파마이신 (30 mg)을 2 mL의 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 이어서, 용액을 27.0 mL의 인간 혈청 알부민 용액 (3% w/v)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 낮은 rpm에서 균질화시켜 (Vitris 균질화기 모델 Tempest I.Q.) 조 에멀젼을 형성한 후, 고압 균질화기로 이송하였다. 유화는 적어도 5회의 사이클 동안 에멀젼을 재순환시키면서 9000–40,000 psi에서 수행하였다. 생성되는 계를 Rotavap으로 이송하고, 용매를 감압 (30 mm Hg) 하에 40°C에서 20–30분 동안 신속

하게 제거하였다. 생성되는 분산액은 반투명하였고, 생성되는 입자의 전형적인 평균 직경은 50-220 nm이었다 ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). 분산액을 추가로 48시간 동안 동결건조시켰다. 생성되는 케이크는 멸균수 또는 염수의 첨가에 의해 처음 분산액으로 쉽게 재구성될 수 있었다. 재구성 후의 입자 크기는 동결건조 전과 동일하였다.

[0301] 원하는 경우, 본 발명의 다른 조성물 (예를 들어, 라파마이신 유도체 또는 인간 혈청 알부민 이외의 다른 담체 단백질을 함유하는 조성물)을 상기 방법 또는 상기 방법의 변형된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 상기 실시 예에서 사용된 약물, 용매 및 단백질의 양, 종류 및 비율은 단지 예시적인 것으로서 어떠한 방식으로도 제한하려는 것이 아님을 이해하여야 한다.

#### 실시예 2A: Nab-라파마이신의 독성학 및 약동학 연구

[0303] Nab-라파마이신의 전체 독성은 스프라그 돌리 (Sprague Dawley) 래트에서 투여량 범위 연구를 통해 결정하였다. 사용된 Nab-라파마이신의 투여량 수준은 q4dx3 일정으로 0, 15, 30, 45, 90 및 180 mg/kg이었다. Nab-라파마이신의 약동학도 스프라그 돌리 래트에서 1 (N=3), 15 (N=4), 30 (N=3) 및 45 mg/kg (N=4)의 투여량 수준에서 조사하였다. 혈액 샘플을 투여 전 (기준선)과 투여 후 다음의 시점에서 수집하였다: 1, 5, 10, 15, 30 및 45분과 1, 4, 8, 24, 36 및 48시간. 혈장 샘플을 LC/MS를 사용하여 라파마이신에 대해 분석하였다.

[0304] Nab-라파마이신은 q4dx3 일정에서 180 mg/kg의 최고 투여량에서 무독성이었다. 혈액 화학 검사 또는 CBC에서 변화가 관찰되지 않았다. 고콜레스테롤혈증 및 고트리글리세라이드혈증이 관찰되지 않았다. 도 1 및 2C에 도시된 바와 같이, Nab-라파마이신은 투여량에 대한 선형 약동학, 및 큰  $V_{ss}$  및  $V_z$  의해 입증되는 바와 같은 신속한 혈관외 분포를 보였다. Nab-라파마이신의  $C_{max}$  및  $AUC_{inf}$ 는 투여량에 비례하였다 (각각 도 2A 및 2B).

[0305] 원하는 경우, 본 발명의 다른 조성물 (예를 들어, 라파마이신 유도체 또는 인간 혈청 알부민 이외의 다른 담체 단백질을 함유하는 조성물)을 독성 및 약동학에 대해 상기 분석으로 시험할 수 있다.

#### 실시예 2B: Nab-라파마이신의 독성학 및 약동학 연구

[0307] Nab-라파마이신의 전체 독성은 스프라그 돌리 래트에서 투여량 범위 연구를 통해 결정하였다. Nab-라파마이신은 1, 5 및 9일에 q4dx3 일정으로 0, 20, 40, 90, 120 및 180 mg/kg로 정맥내 투여하였다 (n=20). Nab-라파마이신은 q4dx3 일정에서 90 mg/kg ( $540 \text{ mg/m}^2$ ) 이하의 투여량 수준에서 잘 관용되었다. 120 mg/kg 및 180 mg/kg의 최고 투여량에서 20% 및 100%의 사망률이 나타났다. 고콜레스테롤혈증 및 고트리글리세라이드혈증은 관찰되지 않았다.

[0308] Nab-라파마이신의 약동학도 스프라그 돌리 래트에서 1 (N=5), 15 (N=4), 30 (N=3) 및 45 mg/kg (N=4)의 투여량 수준에서 조사하였다. 혈액 샘플을 투여 전 (기준선)과 투여 후 다음의 시점에서 수집하였다: 1, 5, 10, 15, 30 및 45분과 1, 4, 8, 24, 36 및 48시간. 혈장 샘플을 LC/MS를 사용하여 라파마이신에 대해 분석하였다.

[0309] Nab-라파마이신은 매우 신속한 분포상 및 큰  $V_z$  및  $V_{ss}$ 를 나타냈다. Nab-라파마이신의  $C_{max}$  및  $AUC_{inf}$ 는 투여량에 비례하였다. 도 1을 참조한다. Nab-라파마이신의 PK는 Nab-파클리탁셀 및 Nab-도세탁셀과 유사하다. 도 2D는 15 mg/kg, 30 mg/kg 및 45 mg/kg의 투여량 수준에서 래트에 IV 투여 후 시간에 대한 Nab-라파마이신 혈액 농도의 로그-선형 플롯을 보여준다.

#### 실시예 3: Nab-라파마이신을 사용한 유방암 세포의 억제

[0311] Nab-라파마이신의 항종양 활성을 마우스에서 인간 유방 암종 이종이식편을 사용하여 검사하였다. MX-1 종양을 암컷 무흉선 마우스 (4-5마리/군)의 우측 및 좌측 옆구리 모두에 피하 이식하고, 100 mm<sup>3</sup>로 성장시켰다. 이어서, 마우스에게 4주 동안 매주 3회 일정으로 40 mg/kg의 투여량 수준으로 염수 또는 Nab-라파마이신을 정맥내 투여하였다. 투여 부피는 2 ml/kg이었다. 종양 성장 데이터를 ANOVA로 분석하였다.

[0312] Nab-라파마이신은 유방암에 대해 매우 효과적이었고, MX-1 이종이식편에 대해 88%의 종양 성장 억제를 달성하였다 ( $p<0.0001$  대 대조군, ANOVA; 도 3A). 40 mg/kg에서 Nab-라파마이신에 의한 유의한 체중 감소가 마우스에서 관찰되지 않았다 (도 3B). 따라서, Nab-라파마이신은 q4dx3 일정에서 180 mg/kg의 최고 투여량에서도 잘 관용되었고, 선형 약동학을 보였고, 생체 내에서 유방암 모델에 대해 매우 효과적이었다.

[0313] 원하는 경우에, 본 발명의 다른 조성물 (예를 들어, 라파마이신 유도체 또는 인간 혈청 알부민 이외의 다른 담체 단백질을 함유하는 조성물)을 생체 내에서 유방암을 치료하는 그의 능력을 결정하기 위해 상기 동물 모델로

시험할 수 있다.

[0314] 실시예 4: 암의 치료, 안정화, 예방 및/또는 지연을 위한 본 발명의 조성물의 능력을 결정하기 위한 인간 임상 시험의 사용

[0315] 원하는 경우에, 본원에 기재된 임의의 조성물을 암 (예를 들어, 유방암)의 치료, 안정화, 예방 및/또는 지연을 위한 조성물의 능력을 결정하기 위해 인간에서 또한 시험할 수 있다. 표준 방법이 이들 임상 시험을 위해 사용될 수 있다.

[0316] 하나의 예시적인 방법에서, 대상 (예를 들어, 건강한 대상, 유방암과 같은 암에 걸린 대상, 또는 유방암과 같은 암의 위험이 증가한 대상)을 표준 프로토콜을 사용하여 Nab-라파마이신 또는 그의 유도체의 관용성, 약동학 및 약역학 I상 연구에 등록하였다. 예를 들어, 본 발명의 조성물의 일부로서 약 250 mg/m<sup>2</sup>까지의 점증하는 투여량의 라파마이신 또는 그의 유도체를 시험할 수 있다. 이어서, Nab-라파마이신 또는 그의 유도체의 효능을 결정하기 위해 II상, 이중맹검 무작위 대조 시험을 수행한다. 원하는 경우에, Nab-라파마이신 또는 그의 유도체의 활성은 암 (예를 들어, 유방암)의 다른 치료제의 활성과 비교될 수 있다. 별법으로 또는 추가로, Nab-라파마이신 또는 그의 유도체와 암 (예를 들어, 유방암)에 대한 다른 치료제의 조합시의 효능을 어느 한 치료제 단독의 효능과 비교할 수 있다.

[0317] 실시예 5: Nab-라파마이신의 활성 결정에 사용하기 위한 다발성 골수종 (MM) 세포주

[0318] 인터루킨-6 (IL-6) 및 인슐린 유사 성장 인자-1 (IGF-1)은 다발성 골수종 (MM) 세포의 성장, 생존 및 약물 내성에서 중요한 역할을 한다. 또한, 골수 간질 세포 (BMSC)에서 이들의 분비는 MM 세포의 부착에 의해 상향조절된다. IL-6 및 IGF-1은 미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MAPK) 및 포스파티딜이노시톨 3'-키나제/Akt 키나제 (PI3-K/Akt) 신호전달 캐스케이드의 활성화를 통해 MM 세포의 성장을 매개한다. 몇몇 연구에서는 PI3-K/Akt 신호전달이 MM에서 성장, 생존, 이동 및 세포 주기 조절을 매개함을 보여준다. 활성화된 Akt는 다시 포크헤드 (forkhead) 전사 인자 (FKHR), 글리코겐 합성효소 키나제 (GSK)-3β, 및 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR)을 포함한 하류 표적 분자를 인산화시킨다.

[0319] MM 세포주는 MM을 치료하는 본 발명의 임의의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어, 알부민을 포함하는 나노입자)의 능력을 시험하기 위해 표준 세포 기반 분석에서 사용될 수 있다. 본 발명의 나노입자 조성물은 라파마이신을 개선된 효능으로 보다 고투여량으로 전달될 수 있도록 하기 때문에 바람직하다.

[0320] 이들 세포 기반 분석을 위해, RPMI 8226 및 U266 인간 MM 세포주를 미국 메릴랜드주 록빌 소재의 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션 (American Type Culture Collection; ATCC)으로부터 입수하였다. 환자 유래의 MM 세포는 문헌 [Y. T. Tai, G. Teoh, Y. Shima, et al., J. Immunol. Methods 235:11, 2000]에 기재된 바와 같이 환자 BM 샘플로부터 정제하였다. 인간 MM 세포주를 10% 소 태아 혈청 (FBS), 2 mmol/L L-글루타민 (L-glut, 집코 (GIBCO, 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드)), 100 U/mL 페니실린 및 100 mg/mL 스트렙토마이신 (P/S, 집코)을 함유하는 RPMI-1640 배지 (시그마 케미칼 (Sigma Chemical, 미국 미주리주 세인트루이스)) 내에서 배양하였다. MM 환자 세포는 95% CD38+, CD45RA-이다. 골수 간질 세포 (BMSC)는 문헌 ([D. Gupta, S. Treon, Y. Shima, et al. in Leukemia, 2001] 및 [S. Gartner and H. S. Kaplan in Proc. Nag. Acad. Sci. USA 77:4756, 1980])에 기재된 바와 같이 건강한 공여자뿐만 아니라 MM 환자의 흡인액으로부터도 제조하였다. 세포는 20% FBS, 2 mmol/L L-glut 및 100 µg/mL P/S를 함유하는 ISCOVE의 변형 둘베코 (Dulbecco) 배지 내에서 배양하였다. 인간 제대정맥 내피 세포 (HUVEC P168)는 클로네틱스 (Clonetics), 바이오휴테커 (Biowhittaker)로부터 구입하고, EGM-2MV 배지 (클로네틱스, 바이오휴테커) 내에 유지시켰다. 라파마이신 및 담체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 예를 들어 0.01 내지 100 µM의 농도 범위로 배양 배지 중에 희석하였다.

[0321] 실시예 6: Nab-라파마이신의 활성 결정에 사용하기 위한 일군의 약물-내성 MM 세포주 및 원발성 MM 종양 세포

[0322] 본 발명의 나노입자 조성물의 유효성을 약물 내성 세포주에서 추가로 평가할 수 있다. 약물 내성 세포의 사용은 본 발명의 나노입자 조성물의 사용에 의해 효과적으로 치료될 수 있는 잠재적인 암 환자 하위집단의 결정을 용이하게 한다. 본 발명의 임의의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 알부민을 포함하는 나노입자)의 활성은 표준 방법을 사용하여 일군의 약물-감수성 및 약물-내성 인간 MM 세포주에서 평가할 수 있다. 예시적인 세포주는 덱사메타손 (Dex)-감수성 MM-1S 세포주, Dex-내성 MM-1R 세포주; 화학물질-감수성 모 MM 세포주 RPMI-8226/S, 및 그의 화학물질-내성 하위세포주 RPMI-8226/Dox40 (독소루비신-내성), RPMI-8226/MR20 (미톡산트론-내성) 및 RPMI-8226/LR5 (멜팔란-내성) 세포; MM-1S-TR15 (TRAIL/Apo2L-내성 하위

세포주); 프로테아좀 억제제 보르테조립 (PS-341)에 내성인 환자로부터 유도된 원발성 MM 종양 세포인 MM-SAR-1 (MM-SA-1로도 불림) 세포 (PS-341에 대한 시험관 내 내성을 유지하는 세포); OCI-My-5 세포; S6B45 세포; ARD; ARK; ARP-1; OPM-1; OPM-6; K620; LP-1; U266; 및 NCI-H929 세포를 포함한다. 모든 세포를 10% 소 태아 혈청, L-글루타민, 페니실린 및 스트렙토마이신 (라이프 테크놀로지스 (Life Technologies, 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드))을 보충한 RPMI 1640 배지 (라이프 테크놀로지스) 내에서 배양하였다.

[0323] 원발성 MM 종양 세포는 추가로 종래의 (스테로이드- 및 세포독성 화학요법-기반) 및 보다 최근에 개발된 항-MM제 (예를 들어, 탈리도마이드 또는 프로테아좀 억제제)에 내성인 환자의 골수 (BM) 흡인액으로부터 단리시킬 수 있다. 내성 원발성 MM 종양 세포는 실시예 4에서 상기한 바와 같이 환자로부터 수집하였다.

#### 실시예 7: Nab-라파마이신으로 처리된 골수 간질 세포 (BMSC)와 MM 세포의 동시 배양 분석

[0325] BMSC에 부착되면, MM 세포는 종래의 항-MM 요법제, 예를 들어 텍사메타손 또는 세포독성 화학치료제에 대한 감수성이 감소된다 (Chauhan D. et al., Blood 1996, 87, 1104-1112). 이러한 형태의 약물 내성은 당코르티코이드 및/또는 세포독성 화학요법제의 투여에 기초한 치료시에 MM 환자가 결국 재발하는 중요 원인으로 간주된다. 따라서, 본 발명의 임의의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 일부민을 포함하는 나노입자)은 BMSC와 MM 세포의 상호작용의 문자 후유증 (sequelae)을 극복하고 상기 측면에서 항-MM 활성을 달성하는지에 대해 결정하기 위해 시험될 수 있다. 특히, 앞서 설명한 바와 같이 MM 세포를 BMSC와 함께 사용하여 시험관내 동시 배양 분석을 수행한다. BMSC를 24-웰 플레이트 상에서 융합 (confluence)시까지 성장시켰다. 무혈청 배지로 세척한 후, MM 환자로부터 단리한 원발성 종양 세포 (CD138+ 세포에서 약 95% 초파의 순도)를 이전에 문헌에 기재된 바와 같이 BMSC-코팅 웰 또는 대조 웰에 첨가하고 ([Uchiyama H. et al., Blood 1993, 82, 3712-3720]; [Mitsiades N. et al., Blood 2003, 101, 4055-4062]), 본 발명의 나노입자 조성물, 예를 들어 Nab-라파마이신의 존재 또는 부재 하에 48시간 동안 인큐베이팅하였다. 살아있는 MM 세포의 CD138+ 집단을 검출하기 위해 유동 세포 분석을 수행하고, MM 세포 생존력에 대한 나노입자 조성물의 효과를 각각의 비히클-처리 배양액과 비교하여 살아있는 세포의 비율로서 표현하였다.

#### 실시예 8: Nab-라파마이신으로 처리된 MM 조직 배양 세포의 MTT 비색 생존 분석

[0327] 본 실시예에서, 세포 생존력 및 생존에 대한 본 발명의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 일부민을 포함하는 나노입자)의 효과를 평가하였다. 세포 생존은 이전에 문헌에 기재된 바와 같이 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드 (MTT; 시그마 케미칼) 비색 분석을 사용하여 조사하였다 ([Mitsiades C. S. et al., Blood 2001, 98, 795-804]; [Mitsiades N. et al., PNAS 2002, 99, 14374-14379]; [Mitsiades N. et al., Blood 2003, 101, 2377-2380]). 간단히 설명하면, 세포를 0-100 nM 라파마이신 또는 DMSO 비히클 대조군의 최종 농도에서 2.5% 소 태아 혈청 (FBS)의 존재 하에 및 본 발명의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 일부민을 포함하는 나노입자)의 존재 하에 70% 내지 80% 융합도로 48-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 각각의 처리 종료시에, 세포를 1 mg/mL MTT와 함께 4시간 동안 37°C에서 인큐베이팅하였다. 이어서, 포르마잔 결정을 용해시키기 위해 격렬하게 퍼펫팅하면서 이 소프로판올과 1N HCl의 혼합물 (23:2, vol/vol)을 첨가하였다. 살아있는 세포에서 염료 흡광도 (A)를 570 nm에서 측정하고, 이때 630 nm를 참조 광장으로 사용하였다. 세포 생존력은 비처리 대조군의 값에 대한 비율로서 평가하였다. 실험은 전형적으로 적어도 3회 반복하고, 각각의 실험 조건은 전형적으로 각각의 실험에서 적어도 3개의 웰에서 반복하였다. 데이터는 대표적인 실험의 평균값±SD로서 기록하였다.

#### 실시예 9: Nab-라파마이신으로 처리된 MM 세포의 증식

[0329] 본 실시예에서, 세포 증식 및 생존력에 대한 본 발명의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 일부민을 포함하는 나노입자)의 효과를 평가하였다. 증식 및 세포 생존력 분석을 위해, MM 세포를 먼저 10% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI-1640 배지에서 12시간 동안 영양 공급을 차단한 후, 본 발명의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 일부민을 포함하는 나노입자) 또는 DMSO 대조군의 존재 하에 96-웰 미량역가판 (코스타 (Costar, 미국 매사추세츠주 캠브리지)) 내에 플레이팅하였다.

<sup>3</sup>H-티미딘 (엔이엔 프로덕츠 (NEN Products, 미국 매사추세츠주 보스턴))의 혼입에 의해 증식을 측정하였다.

구체적으로, 세포를 48시간 배양의 마지막 6시간 동안 <sup>3</sup>H-티미딘 (0.5 µCi/웰)으로 펼성하고, 자동 세포 수거기 (캠브리지 테크놀로지 (Cambridge Technology, 미국 매사추세츠주 캠브리지))를 사용하여 유리 필터 상에 수거하고, LKB Betaplate 섬광 계수기 (월락 (Wallac, 미국 메릴랜드주 게이터스버그))를 사용하여 계수하였다. 세포 생존력의 측정은 CellTiter96 One Solution Reagent (프로메가 (Promega, 미국 위스콘신주 메디슨))을 이

용하는 MTS 분석을 사용하여 비색 분석으로 수행하였다. 세포를 48시간 배양의 마지막 2시간 동안 MTS에 노출시키고, 흡광도를 570 nm의 OD에서 ELISA 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스 코퍼레이션 (Molecular Devices Corp., 미국 캘리포니아주 서니베일))를 사용하여 측정하였다.

**[0330] 실시예 10: Nab-라파마이신으로 처리된 MM 조직 배양 세포의 세포 주기 분석**

본 실시예에서, 세포 주기에 대한 본 발명의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 알부민을 포함하는 나노입자)의 효과를 평가하였다. MM 세포 ( $1 \times 10^6$  세포)를 본 발명의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 알부민을 포함하는 나노입자) 또는 DMSO 대조군의 존재 하에 24, 48 및 72시간 동안 배양하였다. 이어서, 세포를 포스페이트 완충 염수 (PBS)로 세척하고, 70% 에탄올로 고정하고, RNase (시그마)로 처리하였다. 이어서, 세포를 요오드화프로피дум (PI, 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )으로 염색하고, 세포 주기 프로파일을 Epics 유동 세포 측정기 (코울터 이뮤놀로지 (Coulter Immunology, 미국 플로리다주 하이얼리어))에서 M 소프트웨어를 사용하여 결정하였다.

**[0332] 실시예 11: Nab-라파마이신으로 처리된 세포에 대한 다른 MM 세포 활성 분석**

본 발명의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 알부민을 포함하는 나노입자)은 당업계에 공지된 다른 활성 분석에 의해 추가로 평가할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 나노입자 조성물의 항-MM 활성의 문자 메카니즘은 비제한적으로 카스파제/PARP 절단에 의한 세포 주기 프로파일링 및 웨스턴 블로팅에 의한 항-세포자멸성 단백질의 정량을 사용하여 평가할 수 있다.

**[0334] 실시예 12A: 생체 내에서 인간 MM 세포에 대한 Nab-라파마이신의 효과**

본 실시예에서, 생체 내에서 MM 세포 성장에 대한 본 발명의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 알부민을 포함하는 나노입자)의 효과를 평가하였다.  $100 \mu\text{l}$  마트리겔 (matrigel) 기저막 매트릭스 (베톤 디킨슨 (Becton Dickinson, 미국 매사추세츠주 베드포드)와 함께  $100 \text{ mL}$ 의 RPMI 1640 중의  $3 \times 10^7$  MM 세포를 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종하였다. 주사 6일 후에, 마우스를 본 발명의 나노입자 조성물 (예를 들어, 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 알부민을 포함하는 나노입자)을 투여한 2개의 처리군, 또는 대조군으로 분류하였다. 이어서, 본 발명의 나노입자 조성물을 사용하는 치료제를 4주 동안 매주 3회의 일정으로  $40 \text{ mg/kg}$ 의 투여량 수준으로 라파마이신 및 담체 단백질, 예를 들어 알부민을 포함하는 나노입자 조성물, 또는 염수를 정맥 내로 투여하였다. 투여 부피는  $2 \text{ mL/kg}$ 이었다. 종양 부피를 추정하기 위해 최장 수직 종양 직경의 캘리퍼스 측정을 매주 2회 수행하였다. 종양이  $2 \text{ cm}$ 에 도달하거나 마우스가 빈사 상태가 될 때 동물을 희생시켰다. 종양 주사 시작일로부터 사망시까지의 생존을 평가하였다.

**[0336] 실시예 12B: 생체 내에서 인간 MM1S 세포에 대한 Nab-라파마이신의 효과**

본 실시예에서, 생체 내에서 MM1S 세포 성장에 대한 Nab-라파마이신의 효과를 평가하였다.  $100 \mu\text{l}$  마트리겔 기저막 매트릭스 (베톤 디킨슨)와 함께  $100 \text{ mL}$ 의 RPMI 1640 중의  $3 \times 10^7$  MM1S 세포를 마우스의 우측 옆구리에 피하 접종하였다. 주사 6일 후에, 마우스를 Nab-라파마이신을 투여한 3개의 처리군, 또는 대조군으로 분류하였다. 대조군의 동물에게는  $0.9\%$  NaCl 용액을 투여하였다 (i.v.). 3개의 치료군의 동물에게는 20 또는  $40 \text{ mg/kg}$ 의 매주 3회 투여의 투여량 일정 또는 15일 동안 매일  $30 \text{ mg/kg}$ 의 투여량 일정으로 Nab-라파마이신을 투여하였다. 투여 부피는  $2 \text{ mL/kg}$ 이었다. 종양 부피를 추정하기 위해 최장 수직 종양 직경의 캘리퍼스 측정을 매주 2회 수행하였다. 종양이  $2 \text{ cm}$ 에 도달하거나 마우스가 빈사 상태가 될 때 동물을 희생시켰다. 도 7에 도시된 바와 같이, 3개의 모든 치료군에서, Nab-라파마이신은 다발성 골수종에 대해 효과가 매우 우수하였다.

**[0338] 실시예 13. HT29 (인간 결장 암종) 종양 이종이식편에 대한, 아브락산™과 조합된 Nab-라파마이신의 세포독성 활성**

다음 실시예는 2006년 2월 21일 출원된 U.S.S.N. 11/359,286 (즉, 2006년 11월 23일 공개된 미국 특허 공개 2006/0263434)에 개시되어 있다. 누드 마우스에게  $10^6$ 개의 HT29 세포를 우측 옆구리에 이식하였다. 종양이 촉진 가능하고  $100\text{-}200 \text{ mm}^3$ 를 초과할 때 치료를 개시하였다. 마우스를 4개의 군 (군당  $n=8$ )으로 무작위로 분류하였다. 1군에게는 염수를 매주 3회 4주 동안 i.v. 투여하고; 2군에게는 아브락산™을  $10 \text{ mg/kg}$ 를 5일 동안 매일 i.p. 투여하고; 3군에게는 Nab-라파마이신을  $40 \text{ mg/kg}$ 로 매주 3회 4주 동안 i.v. 투여하고; 4군에게는 Nab-라파마이신 ( $40 \text{ mg/kg}$ 로 매주 3회 4주 동안 i.v. 투여)과 아브락산™ ( $10 \text{ mg/kg}$ 로 매일 5일 동안 i.p. 투여)을 둘 모두 투여하였다. 도 4에 도시된 바와 같이, 종양 억제는 단일 요법군보다 아브락산™ + Nab-라파마이신 조합

요법군에서 더 컸다.

**[0340] 실시예 14. HT29 (인간 결장 암종) 종양 이종이식편에 대한 Nab-라파마이신의 세포독성 활성**

Nab-라파마이신의 항종양 활성을 마우스에서 HT29 인간 결장 암종 이종이식편을 사용하여 검사하였다. 수컷 무흉선 마우스 (군당 3마리)에게  $10^6$ 개의 HT29 세포를 우측 옆구리에 이식한 후,  $\sim 100 \text{ mm}^3$ 로 성장시켰다. 이어서, 마우스에게 5 mL/kg의 투여 부피로 4주 동안 매주 3회의 일정으로 DMSO를 2 mL/kg로 또는 Nab-라파마이신을 40 mg/kg의 투여량 수준으로 정맥 내로 투여하였다. 종양 성장 데이터를 ANOVA로 분석하였다.

**[0342]** Nab-라파마이신은 HT29 종양에서 생체내 종양 성장을 유의하게 억제하였고, HT29 종양 이종이식편에 대해 78.9 %의 종양 성장 억제를 달성하였다 ( $p=0.005$  대 대조군, ANOVA; 도 5A). Nab-라파마이신을 40 mg/kg로 투여한 마우스에서 -9.2%의 체중 감소가 관찰되었다 (도 5B).

**[0343] 실시예 15. HCT-116 (인간 결장 암종) 종양 이종이식편에 대한 Nab-라파마이신의 세포독성 활성**

Nab-라파마이신의 항종양 활성을 마우스에서 HCT-116 인간 결장 암종 이종이식편을 사용하여 검사하였다. HCT-116 종양을 수컷 무흉선 누드 마우스 (군당 10마리)의 우측 옆구리에 피하 이식하고,  $100-221 \text{ mm}^3$ 로 성장시켰다. 이어서, 마우스에게 10 mL/kg의 투여 부피로 4주 동안 매주 3회의 일정으로 염수 또는 Nab-라파마이신을 40 mg/kg의 투여량 수준으로 정맥 내로 투여하였다. 종양 성장 데이터를 ANOVA로 분석하였다.

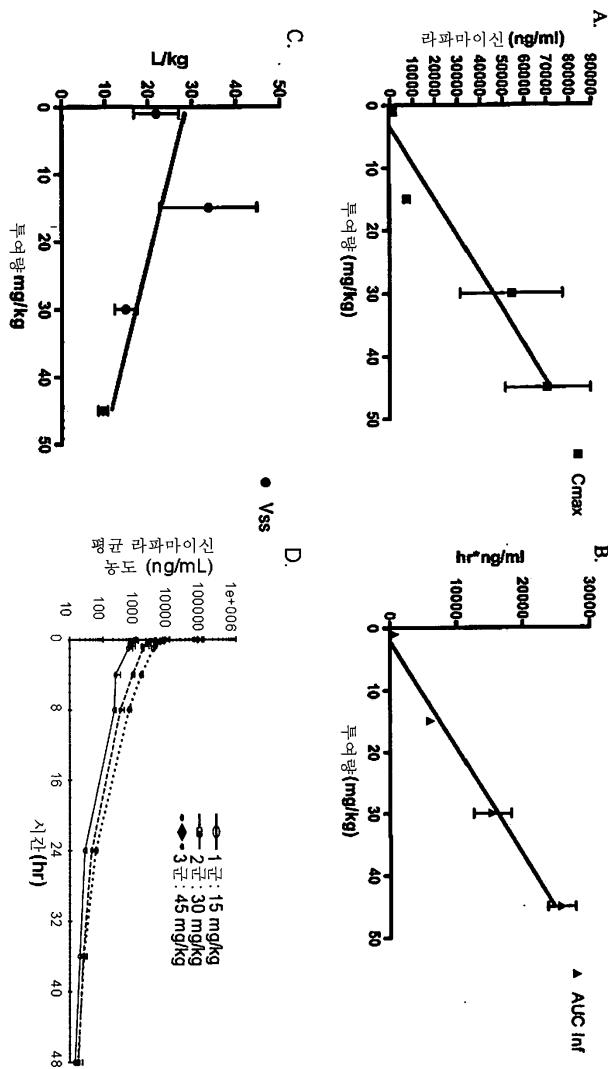
**[0345]** Nab-라파마이신은 HCT-116 종양에서 생체내 종양 성장을 유의하게 억제하였고, HCT-116 종양 이종이식편에 대해 71%의 종양 성장 억제를 달성하였다 ( $p<0.0001$  대 대조군, ANOVA; 도 6A). Nab-라파마이신을 40 mg/kg으로 투여한 마우스에서 -9.7%의 체중 감소가 관찰되었고, 이것은 대조군에 대한 -10.7%의 체중 감소와 유사하다 (도 6B).

## 도면

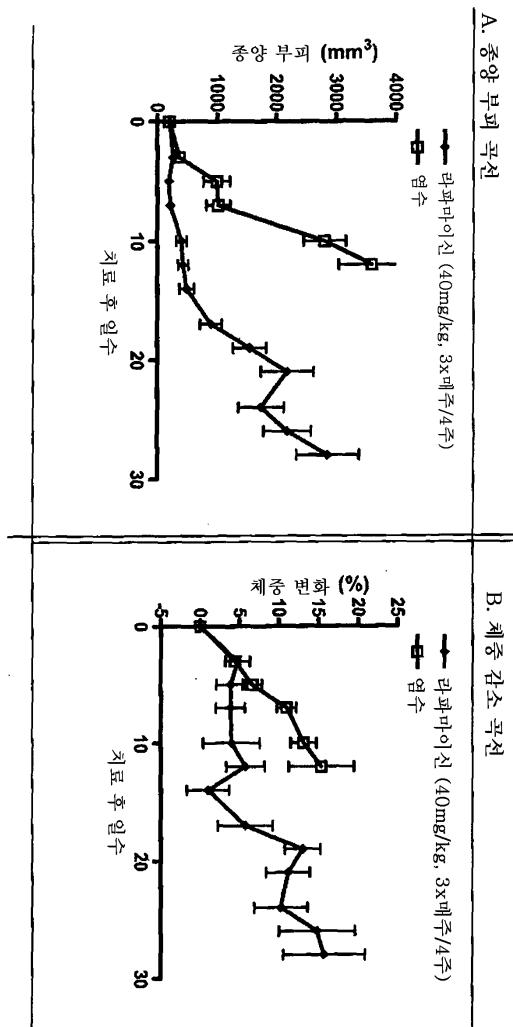
## 도면1

	<b>1 mg/kg (N=5)</b>	<b>15 mg/kg (N=4)</b>	<b>30 mg/kg (N=3)</b>	<b>45 mg/kg (N=4)</b>
HL (hr)	14.3 $\pm$ 6.3	25.83 $\pm$ 10.05	18.47 $\pm$ 1.61	13.45 $\pm$ 3.24
T <sub>max</sub> (hr)	0.017 $\pm$ 0.000	0.017 $\pm$ 0.000	0.017 $\pm$ 0.000	0.017 $\pm$ 0.000
C <sub>max</sub> (ng/ml)	958.7 $\pm$ 677.0	7354 $\pm$ 2233	54118 $\pm$ 39758	70436 $\pm$ 38396
AUC <sub>last</sub> (hr*ng/ml)	487.3 $\pm$ 101.7	5654 $\pm$ 910	14834 $\pm$ 4764	25421 $\pm$ 4085
AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/ml)	669.1 $\pm$ 222.1	6017 $\pm$ 647	15309 $\pm$ 4899	25774 $\pm$ 4108
AUC <sub>Extrap</sub> (%)	24.1 $\pm$ 14.1	6.450 $\pm$ 6.16	3.13 $\pm$ 0.24	1.38 $\pm$ 0.83
V <sub>z</sub> (L/kg)	30.6 $\pm$ 7.2	66.04 $\pm$ 57.45	56.11 $\pm$ 18.36	34.15 $\pm$ 8.17
CL (L/hr/kg)	1.6 $\pm$ 0.6	2.51 $\pm$ 0.28	2.08 $\pm$ 0.58	1.78 $\pm$ 0.26
V <sub>ss</sub> (L/kg)	24.8 $\pm$ 7.6	33.82 $\pm$ 22.19	14.91 $\pm$ 4.54	9.55 $\pm$ 2.24
MRT (hr)				
	15.76 $\pm$ 6.94	7.11 $\pm$ 0.30	5.35 $\pm$ 0.94	

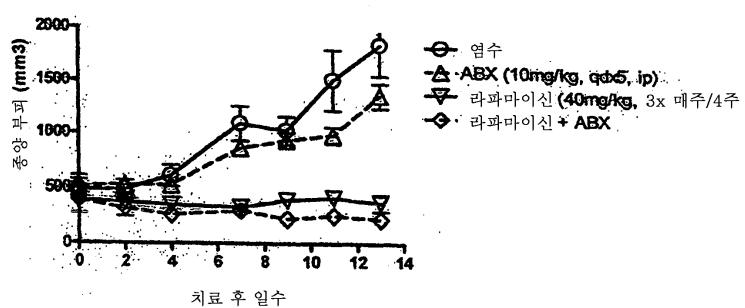
## 도면2



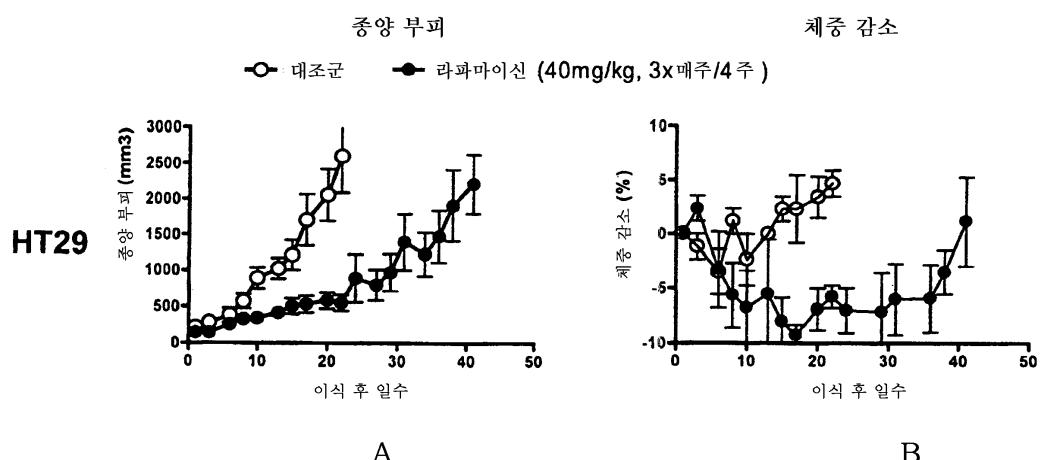
도면3



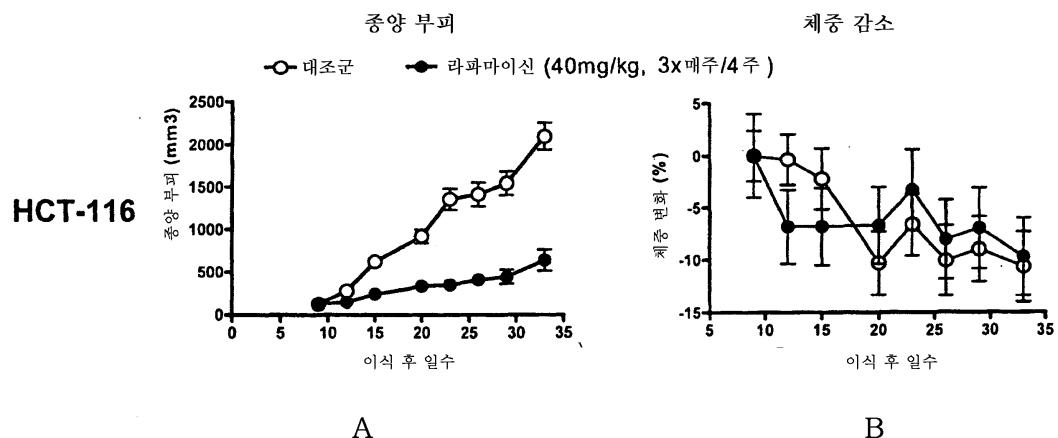
도면4



## 도면5



## 도면6



## 도면7

MMIS 다발성 물수종 이종이식편 모델에서 Nab-라파마이신의 항종양 활성

