(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년11월02일
(11) 등록번호 10-1914254
(24) 등록일자 2018년10월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 31/395* (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01) *A61K 31/7068* (2006.01)
A61K 38/38 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01) *A61K 47/50* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/337 (2013.01)
A61K 31/395 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7021183(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년02월21일
심사청구일자 2017년08월28일
(85) 번역문제출일자 2017년07월27일
(65) 공개번호 10-2017-0090534
(43) 공개일자 2017년08월07일
(62) 원출원 특허 10-2016-7013205
원출원일자(국제) 2006년02월21일
심사청구일자 2016년06월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/006167
(87) 국제공개번호 WO 2006/089290
국제공개일자 2006년08월24일
(30) 우선권주장
60/654,245 2005년02월18일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2002507976 A

(73) 특허권자
아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨
미국 뉴저지주 07901 서밋 모리스 애비뉴 86
(72) 발명자
데자이, 네일, 피.
미국 90025 캘리포니아주 로스엔젤레스 20쓰 플로어 윌셔불러바드 11755
순-쉬웅, 패트릭
미국 90049 캘리포니아주 로스엔젤레스 #311 사우쓰 배링턴애비뉴 149
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 22 항 심사관 : 정의준

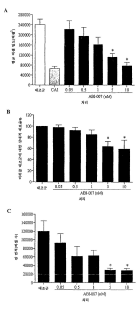
(54) 발명의 명칭 **치료제의 조합 및 투여 방식, 및 조합 요법**

(57) 요 약

본 발명은 나노입자 조성물 내 유효량의 탁산을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 제1 요법, 및 방사선 요법, 수술, 화학치료제의 투여 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 제2 요법을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 조합 요법을 제공한다. 또한, 본 발명은 규칙적인 투여 섭생에 기초하여 나노입자 조성물 내 약물 탁

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



산을 개체에게 투여하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/555 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 38/38 (2013.01)
A61K 47/42 (2013.01)
A61K 47/643 (2017.08)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/146 (2013.01)
A61K 9/5169 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

탁산 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물로서, 상기 조성물이 유효량의 안트라사이클린 항생제와 조합하여 암 치료에 사용되는 것인 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 탁산이 파클리탁셀인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 안트라사이클린 항생제가 에피루비신, 독실, 악티노마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 미톡산트론 및 발루비신으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 안트라사이클린 항생제가 에피루비신인 제약 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체 단백질이 알부민인 제약 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 알부민이 인간 혈청 알부민인 제약 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 나노입자 조성물 중의 알부민 대 탁산의 중량비가 약 1:1 내지 약 18:1인 제약 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서, 나노입자 조성물 중의 알부민 대 탁산의 중량비가 10:1 이하인 제약 조성물.

청구항 9

제5항에 있어서, 나노입자 조성물 중의 알부민 대 탁산의 중량비가 약 9:1인 제약 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서, 나노입자가 알부민으로 코팅된 탁산을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 탁산 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자의 평균 직경이 약 200 ㎚ 이하인 제약 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 탁산 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자의 평균 직경이 약 150 ㎚ 이하인 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 탁산 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 안트라사이클린 항생제가 공동으로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 탁산 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 안트라사이클린 항생제가 동시에 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 탁산 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 안트라사이클린 항생제가 순차적으로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 탁산 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자 조성물 중의 탁산의 양이 약 100 내지 약 400 mg/m^2인 제약 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 탁산 및 담체 단백질을 포함하는 나노입자가 매주 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 유방암인 제약 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 유방암의 치료에 보조 요법 (adjuvant setting)으로 사용되는 것인 제약 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 유방암이 초기 유방암인 제약 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 시클로포스파미드와 함께 사용되는 것인 제약 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 600 mg/m^2의 시클로포스파미드와 함께 사용되는 제약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] <관련 출원>

[0002] 본 출원은 2005년 2월 18일에 출원한 가출원 제60/654,245호를 우선권으로 주장하고, 상기 문헌의 개시 내용은 이 거명을 통해 본원에 포함되어 있다.

[0003] 본 발명은 탁산과 1종 이상의 다른 치료제의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환의 치료 방법 및 조성물, 및 증식성 질환의 치료에 유용한 다른 치료 양식에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 파클리탁셀 및 알부민(예컨대, 아브락산 (Abraxane)(상표명))을 포함하는 나노입자의, 암의 치료에 사용될 수 있는 다른 화학치료제 또는 방사선과 조합하여 사용하는 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 약물 및/또는 방사선 요법에 대한 상당수 종양의 반응 실패가 암 치료에서의 심각한 문제이다. 사실, 화합요법 분야의 확실한 진보에도 불구하고, 다수의 가장 우세한 형태의 인간 암이 아직 효과적인 화학치료 시술에 저항하는 주요 이유 중 하나가 이것이다.

[0005] 암은 현재 주로 하나 또는 세 유형의 요법 (수술, 방사선 및 화학요법)의 조합으로 치료된다. 수술은 종양 전

체 또는 일부를 신체에서 제거하는 고전적인 방법이다. 일반적으로 수술은 초기 단계의 암을 치료하는 것에만 효과적이다. 수술은 때로 특정 부위, 예를 들어 유방, 결장 및 피부에 위치한 종양을 제거하는데 효과적인 반면, 의사가 접근할 수 없는 다른 부위에 위치한 종양이나 범발성 신생 상태, 예컨대 백혈병의 치료에는 사용될 수 없다. 암 환자 중 50% 초과의 경우에서, 이들이 암 진단을 받았을 때, 더 이상의 효과적인 수술 치료를 기대하지 못한다. 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 중기 단계의 암에서 임상적 국소성 질환이 있는 환자에만 효과적이고, 전이된 말기 암에는 비효과적이다. 비정상 조직에 의해 흡수되는 투여량을 최대로 하고 정상 조직 근처에 흡수되는 투여량을 최소로 하기 위해, 방사선은 일반적으로 비정상 증식성 조직을 함유하는 대상체 신체의 한정된 부위에만 적용된다. 그러나, 비정상 조직에 치료 방사선을 선택적으로 투여하기는 어렵다(불가능하지 않다면). 따라서, 비정상 조직에 근접한 정상 조직도 치료 과정을 통해 잠재적으로 손상을 일으키는 투여량의 방사선에 노출된다. 또한, "전체 신체 방사선조사" 또는 "TBI"라 불리는 절차에서 대상체의 신체 전체를 방사선에 노출시키는 것을 필요로 하는 일부 치료도 존재한다. 그러므로, 비정상 증식성 세포를 파괴하는 데에서의 방사선치료 기술의 효능은 정상 세포 주변에서의 세포독성 효과와 관련되어 균형을 이룬다. 이 때문에, 방사선요법 기술은 본래 좁은 범위의 치료 지수를 갖게 되고, 이로 인해 대부분의 종양의 부적절한 치료를 야기한다. 가장 우수한 방사선치료 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 (WBC) 감소, 탈모, 체중 감소 및 다른 독성 효과가 존재한다. 극심한 독성 부작용 때문에, 많은 암 환자는 성공적으로 완전한 화학요법 섭생을 완료하지는 못한다. 화학요법-유도 부작용은 각 환자의 삶의 질에 상당한 영향을 미치며, 치료를 받는 환자의 순응도에 극적인 영향을 줄 수 있다. 또한, 화학치료제와 관련된 역효과는 일반적으로 이들 약물 투여에서 주요 투여량-제한 독성 (DLT)이다. 예를 들어, 점막염은 항대사제 세포독성제인 5-FU, 메토트렉세이트, 및 항종양성 항생제 (예컨대, 독소루비신)를 비롯한 여러 항암제에 대한 주요 투여량 제한 독성 중 하나이다. 다수의 이들 화학요법-유도 부작용은 심각할 경우 입원하거나, 통증의 치료를 위해 진통제로의 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 종양 뿐만 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] 신생물, 종양 및 암의 중증도 및 광범위함으로 인해, 수술, 화학요법 및 방사선 치료의 결점을 극복하는 질환 또는 장애의 효과적인 치료법이 상당히 필요하다.

[0009] **화학치료제의 문제점**

[0010] 조합 화학요법은 내성 세포의 발생을 피하고 이미 약물에 내성이 있는 기존의 세포를 사멸시켜야 하기 때문에, 약물 내성의 문제로 인해 상기 요법의 중요성이 부가되었다.

[0011] 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 이전에 반응하던 약물 또는 약물들에의 반응을 멈춘 것을 의미하는 후천성 약물 내성일 수 있다. 다중약물 내성 (MDR)은 질환이 하나 이상의 기능적으로 및/또는 구조적으로 관련없는 약물에 교차-내성을 갖는 것을 특징으로 하는 특정 유형의 약물 내성이다. 암 분야의 다중약물 내성은 쿠즈미흐 (Kuzmich) 및 튜 (Tew)의 문헌 ["Detoxification Mechanisms and Tumor Cell Resistance to Anticancer Drugs"], 특히 [section VII "The Multidrug-Resistant Phenotype (MDR)," Medical Research Reviews, Vol. 11, No. 2, 185-217, (Section VII is at pp. 208-213) (1991)]; 및 죠지 (Georges), 샤롬 (Sharom) 및 링 (Ling)의 ["Multidrug Resistance and Chemosensitization: Therapeutic Implications for Cancer Chemotherapy," Advances in Pharmacology, Vol. 21, 185-220 (1990)]에 자세히 기술되어 있다.

[0012] 다중-약물 내성 (MDR)의 한 형태는 P-당단백질 (P-gp)로서 고안된 막 결합 170-180 kD 에너지-의존성 유출 펌프에 의해 매개된다. P-당단백질은 소수성 천연 약물에 대한 다수의 인간 종양의 고유 및 후천성 내성에 주요 역할을 하는 것으로 나타났다. P-gp에 대한 기질로서 작용하고 결과적으로 P-gp에 의해 해독되는 약물에는 빈카

알카로이드 (빈크리스틴 및 빈블라스틴), 안트라사이클린 (아드리아마이신 (Adriamycin)) 및 에피포도필로톡신 (에토포시드)이 포함된다. P-gp 관련 MDR이 화학치료제에 대한 종양 세포 내성에서의 주요 결정인자인 반면, MDR의 현상은 다인성이고 다수의 상이한 메카니즘을 수반함이 분명하다.

[0013] 암 화학요법 및 항바이러스성 화학요법의 주요 합병증은 골수 세포 손상 또는 이들 기능의 억제이다. 구체적으로, 화학요법은 골수 및 비장에서 주로 발견되는 조혈 전구 세포를 손상시키거나 파괴시킴으로써, 새로운 혈액 세포 (과립구, 림프구, 적혈구, 단핵구, 혈소판 등)의 생성을 감소시킨다. 예를 들어, 암 환자를 5-플루오로우라실로 치료하면, 백혈구 (림프구 및/또는 과립구)의 수가 감소하고 각 환자가 감염되기 쉬워질 수 있다. 많은 암 환자는 화학요법에 따른 감염 또는 다른 조혈 실패의 결과로 인해 사망한다. 화학치료제는 또한 출혈 성향이 있는 정상이하의 혈소판 형성을 야기할 수 있다. 적혈구 생성의 억제는 빈혈을 야기할 수 있다. 일부 암 환자에서, 조혈계 또는 다른 중요한 조직에 대한 손상 위험으로 인해, 우수한 항종양성 또는 항바이러스성 효능을 제공하기에 충분하도록 화학요법제의 투여량을 상승시키려는 기회가 빈번하게 제한된다. 반복 또는 고 투여량 주기의 화학요법은 심각한 장기간 조혈 후유증 및 골수 소진을 야기하는 중증 줄기 세포 고갈을 초래할 수 있다.

[0014] 화학요법의 부작용의 예방 또는 이로부터의 보호는 암 환자에게 매우 유익할 것이다. 생명을 위협하는 부작용에 대해, 화학치료제의 투여량 및 일정을 변경시켜 부작용을 줄이려는 노력에 집중해 왔다. 다른 선택권, 예컨대 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF), 과립구-대식세포-CSF (GM-CSF), 표피 성장 인자 (EGF), 인터류킨 11, 에리트로포이에틴, 트롬보포이에틴, 거핵세포 발생 및 성장 인자, 픽시카인(pixykine), 줄기 세포 인자, FLT-리간드, 및 인터류킨 1, 3, 6, 및 7을 사용하여, 화학요법을 시작하기 전에 다양한 조직에서 정상 세포의 수를 증가시키는 것도 이용가능해지고 있다 (문헌 [Jimenez and Yunis, Cancer Research 52:413-415; 1992] 참조). 완전히 이해되지는 않았지만, 이들 인자에 의한 보호 메카니즘은 화학요법에 따른 세포의 생존 증가와 관련된 것이 아니라, 세포독성제로 치료하기 전에 정상적인 중요 표적 세포의 수 증가와 관련되어 있는 것 같다.

[0015] **종양 치료를 위한 화학치료적 표적화**

[0016] 고형 종양의 성장 및 전이는 둘 다 맥관형성 (angiogenesis)에 의존한다 (문헌 [Folkman, J. Cancer Res., 46, 467-73 (1986)]; [Folkman, J. Nat. Cancer Inst., 82, 4-6 (1989)] 및 [Folkman et al., "Tumor Angiogenesis," Chapter 10, pp. 206-32, in The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn et al., eds. (W. B. Saunders, 1995)]). 예를 들어, 직경 2 mm 초과로 확대된 종양은 이들 자신의 혈액 공급을 얻어야 하고, 새로운 모세혈관의 성장을 유도함으로써 이를 달성하는 것으로 나타났다. 이들 새로운 혈관이 종양 내에 파묻혀진 후에, 이들은 종양 성장에 필수적인 영양분과 성장인자, 및 종양세포가 순환계로 들어가서 원위부, 예컨대 간, 폐 또는 뼈로 전이되기 위한 수단을 제공한다 (문헌 [Weidner, New Eng. J. Med., 324(1), 1-8 (1991)]). 종양을 가진 동물에서 약물로서 사용할 경우, 맥관형성의 천연 억제제는 작은 종양의 성장을 예방할 수 있다 (문헌 [O'Reilly et al., Cell, 79, 315-28 (1994)]). 사실, 일부 프로토콜에서, 상기 억제제의 적용은 치료의 중단 후에도 종양 쇠퇴 및 휴면을 야기한다 (문헌 [O'Reilly et al., Cell, 88, 277-85 (1997)]). 또한, 맥관형성의 억제제를 특정 종양에 공급하는 것은 다른 치료 섭생 (예를 들어, 화학요법)에 대한 이들의 반응을 강화시킬 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Teischer et al., Int. J. Cancer, 57, 920-25 (1994)] 참조).

[0017] 단백질 티로신 키나제는 세포 성장 및 분화의 조절에 관여하는 다양한 단백질에서 특이적인 티로실 잔기의 인산화에 촉매작용을 한다 (문헌 [A. F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111]; [S. A. Courtneidge, Dev. Supp.1, 1993, 57-64]; [J. A. Cooper, Semin. Cell Biol, 1994, 5(6), 377-387]; [R. F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277]; [A. C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401]). 단백질 티로신 키나제는 크게 수용체 (예를 들어, EGFr, c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFr, FGFr) 또는 비-수용체 (예를 들어, c-src, Ick, Zap70) 키나제로서 분류될 수 있다. 여러 이들 키나제의 부적절하거나 제어되지 않은 활성화, 즉, 예를 들어 과발현 또는 돌연변이에 의한 변종 단백질 티로신 키나제 활성이 제어되지 않은 세포 성장을 야기하는 것으로 나타났다. 예를 들어, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)의 활성 증가는 비-소세포 폐암, 방광암 및 두경부암에 영향을 주고, c-erbB-2의 활성 증가는 유방암, 난소암, 위암 및 췌장암에 영향을 준다. 따라서, 단백질 티로신 키나제의 억제는 상기에 약술한 것과 같은 종양의 치료로서 유용할 것이다.

[0018] 성장 인자는 전형적으로 세포 표면 상의 특이적 수용체와 결합함으로써 세포 증식을 유도하는 물질이다. 표피 성장 인자 (EGF)는 생체 내에서 다양한 세포의 증식을 유도하고, 대부분의 배양된 세포 성장에 필요하다. EGF 수용체는 170-180 kD의 막-관통 당단백질이며, 이는 매우 다양한 세포 유형에서 검출가능하다. 상기 수용체의

세포외 N-말단 도메인은 고도로 글리코실화되어 있고, EGFR에 선택적으로 결합하는 EGF 항체에 결합한다. 중배엽 및 외배엽에서 기원한 여러 종양이 EGF 수용체를 과발현시키기 때문에, EGFR에 경쟁적으로 결합하는 제제를 사용하여 특정 유형의 암을 치료해 왔다. 예를 들어, EGF 수용체는 여러 신경아교종, 편평 세포암종, 유방암종, 흑색종, 침윤성 방광암종 및 식도암에서 과발현되는 것으로 나타났다. 항-종양 요법에 대해 EGFR 시스템을 활용하려는 시도는 일반적으로 EGFR에 대한 모노클로날 항체의 사용을 수반하였다. 또한, 일차 인간 유선 종양에 관한 연구는 EGFR 고 발현과 전이 여부, 보다 높은 증식률 및 보다 짧은 개체 생존 사이의 상관관계를 보여주었다.

[0019] 헤를린 (Herlyn) 등은 미국 특허 제5,470,571호에서 EGFR를 발현하는 신경아교종을 치료하기 위한 방사선표지된 Mab 425의 사용을 개시하였다. 헤를린 등은 항-EGFR 항체가 암 세포의 성장 및 증식을 자극하거나 억제할 수 있는 것으로 보고하였다. EGFR에 특이성을 갖는 다른 모노클로날 항체는 단독으로 또는 세포독성 화합물과 결합하여 특정 유형의 암을 치료하는데 효과적인 것으로 보고되었다. 벤디그 (Bendig) 등은 미국 특허 제5,558,864호에서 EGFR에 경쟁적으로 결합하는 치료적 항-EGFR Mab를 개시하였다. 하임브루크 (Heimbrook) 등은 미국 특허 제5,690,928호에서 방광암의 치료를 위해 슈도모나스 (*Pseudomonas*) 종-유래 내독소에 융합된 EGF를 사용하는 것을 개시하였다. 브라운 (Brown) 등은 미국 특허 제5,859,018호에서 특히 EGF에 의해 매개되는 세포성 과잉증식을 특징으로 하는 질환을 치료하는 방법을 개시하였다.

[0020] **화학치료적 투여 방식**

[0021] 암 진단을 받은 사람들은 종종 단일 또는 다중 화학치료제로 치료되어 원발성 종양 부위 또는 암이 전이된 원위부에서 암을 사멸시킨다. 화학요법 치료는 전형적으로 단일 투여량 또는 수회의 다량 투여량으로 투여되거나, 또는 수 주일 내지 수 개월의 가변적인 시간에 걸쳐 투여된다. 그러나, 반복 또는 고 투여량 주기의 화학요법은 독성 증가 및 중증 부작용을 야기할 수 있다.

[0022] 새로운 연구에서, 규칙적인 (metronomic) 화학요법 (약물-무함유 휴식기의 지속 없이 세포독성제를 저-투여량으로 빈번하게 투여함)은 종양 혈관계 내 활성화된 내피 세포를 표적으로 함을 시사한다. 다수의 전임상 연구에서 최대 허용 투여량 (MTD)의 대응물과 비교하여 규칙적인 섭생의 우수한 항-종양 효능, 강력한 항맥관형성 효과, 및 독성 및 부작용 (예를 들어, 골수억제) 감소를 입증하였다 (문헌 [Bocci, et al., Cancer Res, 62:6938-6943, (2002)]; [Bocci, et al., PNAS, vol, 100(22):12917-12922, (2003)]; 및 [Bertolini, et al., Cancer Res, 63(15):4342-4346, (2003)]). 모든 화학치료적 약물이 유사한 효과를 보이는지 또는 일부가 다른 것보다 그러한 섭생에 더 잘 적합화되는지의 여부는 불명확하게 남아있다. 그럼에도 불구하고, 규칙적인 화학요법은 화학요법과 관련된 일부 주요 결점을 극복하는데 효과적인 것으로 보인다.

[0023] **화학치료제**

[0024] 파클리탁셀은 약물-불응성 난소암에서 상당한 항신생물 효과 및 항암 효과를 갖는 것으로 나타났고, 매우 다양한 종양 모델에서 훌륭한 항종양 활성을 보이며, 또한 매우 적은 투여량으로 사용할 경우에도 맥관형성을 억제한다 (문헌 [Grant et al., Int. J. Cancer, 2003]). 그러나, 파클리탁셀의 수 용해성 부족은 인간 투여시에 문제가 된다. 사실, 수성 매질 중에서 본래 불용성이거나 수 용해성이 부족한 약물의 전달은, 경구 전달이 효과적이지 못한 경우에 심각하게 손상될 수 있다. 따라서, 최근 사용되는 파클리탁셀 제제 (예를 들어, 탁솔(Taxol)(등록상표))는 약물을 용해시키는데 크레모포르 (Cremophor)(등록상표)를 필요로 한다. 이러한 제제 내의 크레모포르(등록상표)의 존재는 동물 (문헌 [Lorenz et al., Agents Actions 7:63-67 (1987)]) 및 인간 (문헌 [Weiss et al., J. Clin. Oncol. 8:1263-68 (1990)])에서의 중증 과민성 반응과 연관되어 있으므로, 개체에게 코르티코스테로이드 (덱사메타손) 및 항히스타민을 예비투약할 필요가 있다. 또한, 임상적으로 적절한 농도의 탁솔(등록상표) 내 제제 비히클인 크레모포르(등록상표)는 파클리탁셀의 항맥관형성 활성을 무효화시키는 것으로 보고되었으며, 이는 크레모포르(등록상표) EL 내에 제제화된 상기 제제 또는 다른 항암 약물이 효과적인 규칙적 화학요법을 달성하기 위해 예상한 것보다 많은 투여량으로 사용되어야 함을 시사한다 (문헌 [Ng et al., Cancer Res., 64:821-824 (2004)]). 이와 같이, 저-투여량 파클리탁셀 섭생 대 통상의 MTD 화학요법과 관련된 바람직하지 않은 부작용 결여의 이점은 손상될 수 있다. 또한, 미국 특허 공개 제2004/0143004호; WO 00/64437를 참조한다.

[0025] **아브락산(상표명)은 크레모포르(등록상표) EL-무함유 나노입자 알부민-결합** 파클리탁셀임

[0026] 전임상 모델에서 탁솔(등록상표)과 비교한 아브락산(상표명)의 안정성 및 효능 (문헌 [Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004]), 및 전이성 유방암을 가진 개체 (문헌 [O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer

Symposium, Abstract #1122, Dec. 2003])에서의 상당한 개선이 나타났다. 이는 아브락산(상표명) 내 계면활성제 (예를 들어, 각각 탁솔(등록상표) 및 탁소테레 (Taxotere)(등록상표)에 사용되는 크레모포르(등록상표) 또는 트윈 (Tween)(등록상표) 80)의 부재, 및/또는 미세혈관 내피 세포 상에서 gp60/카베올라 (caveolae)를 사용하는 알부민-기재 수송 메카니즘의 우선적 이용에 기인할 수 있다 (문헌 [Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004]). 또한, 크레모포르(등록상표) 및 트윈(등록상표) 80 둘 다 파클리탁셀이 알부민에 결합하는 것을 강하게 억제하는 것으로 나타났고, 이는 알부민 기재 수송에 영향을 미칠 수 있다 (문헌 [Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004]).

[0027] IDN5109 (오르타탁셀 (Ortataxel))는, 다중약물 내성 표현형 (MDR/Pgp)을 발현하는 종양 세포주에서의 교차-내성 부족 및 P-당단백질 (Pgp)의 억제 때문에 선택된 현재 II상의 신규 탁산이다 (문헌 [Minderman; Cancer Chemother. Pharmacol. 2004; 53:363-9]). 이의 소수성으로 인해, IDN5109은 현재 계면활성제 트윈(등록상표) 80 (탁소테레(등록상표)와 동일한 비히클) 내에서 제제화된다. 예를 들어, 나노입자 알부민-결합 파클리탁셀 (아브락산(상표명))의 경우에, 탁산 제제로부터 계면활성제를 제거하면 이들의 계면활성제 함유 대응물에 비해 안정성 및 효능이 개선된다 (문헌 [O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract #1122, Dec. 2003]). 트윈(등록상표) 80은 또한 탁산, 파클리탁셀이 알부민에 결합하는 것을 강하게 억제하며, 이는 미세혈관 내피 세포 상에서 gp60 수용체를 통한 알부민 기재 약물 수송을 손상시킬 수 있다 (문헌 [Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004]).

[0028] 콜히친 (가을 사프란 (autumn crocus)인 콜히쿰 오툼네일 (*Colchicum* autumnale) 및 아프리카 덩굴성 백합 (African climbing lily)인 글로리오사 수페르바 (*Gloriosa superba*)의 주요 알카로이드임)의 항종양 활성은 20세기 초에 처음 보고되었다. 이의 구조에 관한 설명은 X-선 연구 및 다수의 전체 합성으로부터 마침내 완성되었다 (문헌 [Shiau et al., J. Pharm. Sci. 1978, 67(3) 394-397] 참조). 콜히친은 특히 흉선, 소장 및 조혈 세포에서, 방추 유독물로서 작용하고 운동성을 차단하는 유사분열 유독물인 것으로 여겨진다. 유사분열 방추체에 대한 이의 효과는, 구조 및 운동성과 관련된 다양하게 조직화되고 불안정한 원섬유성 시스템에 대해 효과를 나타내는 특별한 경우인 것으로 여겨진다.

[0029] 티오콜히친 이량체인 IDN5404는 시스플라틴 및 토포테칸인 A2780-CIS 및 A2780-TOP에 대해 내성을 가진 인간 난소 서브라인 (subline) 내에서의 이의 활성때문에 선택되었다. 이러한 효과는 이중 작용 메카니즘, 즉 빈카 알카로이드에서와 같은 미세관 활성, 및 캄프토테신과 상이한 토포이소머라제 I 억제 효과와 관련되어 있다 (문헌 [Raspaglio, Biochemical Pharmacology 69:113-121 (2005)]).

[0030] 탁산 (예컨대, 알부민 결합 파클리탁셀 (아브락산(상표명)))의 나노입자 조성물은 안정성 및 효능 둘 다에서 상당히 개선된 결과를 갖는 다른 탁산 (예컨대, 탁솔(등록상표) 및 탁소테레(등록상표))보다 상당히 낮은 독성을 갖는다.

[0031] 조합 화학요법, 예를 들어 1종 이상의 화학치료제 또는 다른 치료 방식과의 조합, 예를 들어 화학요법과 방사선 또는 수술과 화학요법의 조합이 각각 단일 제제 화학치료 또는 개별 치료 방식보다 더 성공적인 것으로 나타났다.

[0032] 다른 참고문헌에는 미국 공개 제2006/0013819호; 미국 공개 제2006/0003931호; WO 05/117986; WO 05/117978; 및 WO 05/000900이 포함된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0033] 증식성 질환, 특히 암에 대해 보다 효과적인 치료책이 필요하다.

[0034] 본원에 인용된 모든 공보, 특허, 특허 명세서 및 공개된 특허 명세서는 전문이 이 거명을 통해 본원에 포함되어 있다.

과제의 해결 수단

[0035] <발명의 요약>

[0036] 본 발명은 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함

하는 제1 요법, 및 b) 화학요법, 방사선 요법, 수술 또는 이들의 조합과 같은 제2 요법을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 조합 요법을 제공한다. 다른 국면에서, 개체에게 규칙적인 투여 섭생에 기초하여 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공한다.

[0037] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 임의의 항대사제 (뉴클레오시드 유사체 포함), 백금-기재 제제, 알킬화제, 티로신 키나제 억제제, 안트라사이클린 항생제, 빈카 알카로이드, 프로테아좀 억제제, 마크로라이드 및 토포이소머라제 억제제 (및 일부 실시양태에서 이들로 구성된 군으로부터 선택된 것)이다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 백금-기재 제제, 예컨대 카르보플라틴이다.

[0038] 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물 ("나노입자 조성물"로도 지칭됨) 및 화학치료제는 동일한 조성물 내에서 또는 분리된 조성물 내에서 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제는 순차적으로 투여되는데, 즉 나노입자 조성물이 화학치료제의 투여 전 또는 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 공동으로 일어나는데, 즉 나노입자 조성물의 투여 기간과 화학치료제의 투여 기간이 서로 중첩된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 공동으로 일어나지 않는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화학치료제가 투여되기 전에 나노입자 조성물의 투여가 종결된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 투여되기 전에 화학치료제의 투여가 종결된다.

[0039] 일부 실시양태에서, 제1 요법 탁산은, 예를 들어 미국 특허 제6,566,405호에 기술된 나노입자 알부민 결합 파클리탁셀이고, 아브락산(상표명)이라는 상표명으로 시판되고 있다. 또한, 제1 요법 탁산은, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2005/0004002 A1호에 기술된 나노입자 알부민 결합 도세탁셀로도 고려된다.

[0040] 다른 국면에서, a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 제1 요법, 및 b) 방사선 요법, 수술 또는 이들의 조합을 포함하는 제2 요법을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 제1 요법, 및 b) 방사선 요법, 수술 또는 이들의 조합을 포함하는 제2 요법을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 제2 요법은 방사선 요법이다. 일부 실시양태에서, 제2 요법은 수술이다. 일부 실시양태에서, 제1 요법은 제2 요법에 앞서 실행된다. 일부 실시양태에서, 제1 요법은 제2 요법 후에 실행된다.

[0041] 다른 국면에서, 상기 방법은 증식성 질환 (예컨대, 암)을 앓는 포유동물에게 탁산을 포함하는 제1 요법, 및 화학치료제 및 방사선 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 요법을 포함하는 조합 요법을 투여하는 것을 포함한다. 조합 요법은 임의의 다양한 방식, 예컨대 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있고, 순차적일 경우에, 제2 요법 전 또는 후에 탁산이 투여될 수 있지만, 탁산을 포함하는 제1 요법을 먼저 투여하는 것이 바람직하다. 또한, 제2 요법은 1종 이상의 화학치료제를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0042] 본 발명은 또한 규칙적인 요법 섭생을 제공한다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물의 투여 방법을 제공하며, 여기서 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 탁산의 투여량은 고전적인 투여 섭생에 따른 최대 허용 투여량의 약 0.25% 내지 약 25%이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물의 투여 방법을 제공하며, 여기서 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 파클리탁셀의 투여량은 고전적인 투여 섭생에 따른 최대 허용 투여량의 약 0.25% 내지 약 25%이다. 일부 실시양태에서, 투여 당 탁산 (예컨대, 파클리탁셀, 예를 들어 아브락산(상표명))의 투여량은 최대 허용 투여량의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24% 또는 25% 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 매주 적어도 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (즉, 매일) 중 어느 하나로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이 간격은 약 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 및 1일 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 적어도 약 2, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 및 36개월 중 어느 하나의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0043] 일부 실시양태에서, 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물의 투여 방법을 제공하며, 여기서 탁산은 1개월 이상의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 탁산의 투여량은 약 0.25 mg/m^2 내지 약 25 mg/m^2이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명)), 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물의 투여 방법을 제공하며, 여기서 파클리탁셀은 1개월 이상의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 탁산의 투여량은 약 0.25 mg/m^2 내지 약 25 mg/m^2이다. 일부 실시양태에서, 투여당 탁산 (예컨대, 파클리탁셀, 예를 들어 아브락산(상표명))의 투여량은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22 및 25 mg/m^2 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 매주 적어도 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (즉, 매일) 중 어느 하나로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이 간격은 약 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 및 1일 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 및 36개월 중 어느 하나의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0044] 본 발명의 방법은 일반적으로 탁산 및 담체 단백질이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 파클리탁셀 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 조성물 내 알부민 대 파클리탁셀의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 9:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이고, 파클리탁셀/알부민 조성물은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이고, 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다. 상기 특성들의 다른 조합도 고려된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산(상표명)이다. 다른 탁산 (예컨대, 도세탁셀 및 오르타탁셀)이 포함된 나노입자 조성물도 또한 하나 이상의 상기 특성을 포함할 수 있다.

[0045] 본 발명의 이들 및 다른 국면과 이점은 하기의 상세한 설명 및 첨부된 청구항으로부터 명백해질 것이다. 본원에 기술된 하나, 일부 또는 모든 다양한 실시양태의 특성을 조합하여 본 발명의 다른 실시양태를 형성할 수 있다.

[0046] 본 발명은 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자의 투여를 포함하는 제1 요법을 방사선, 수술, 1종 이상의 다른 화학치료제 투여 또는 이들의 조합과 같은 제2 요법과 함께 포함하는 조합 요법의 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 규칙적인 요법의 방법을 제공한다.

[0047] 본 발명은 아브락산(상표명)의 우수한 항종양 활성, 및 독성 및 부작용 감소로 인해 아브락산(상표명)을 다른 치료 약물 및/또는 치료 양식과 조합하여 투여할 수 있고, 아브락산(상표명)이 규칙적인 화학요법에 사용될 수 있다는 발견과 관련되어 있다. 약물/담체 단백질 나노입자 (예컨대, 아브락산(상표명))를 포함하는 조성물로 안전성 프로파일을 상당히 개선시킴으로써, 본 발명자들은 상기 나노입자 조성물 (예컨대, 아브락산(상표명))과 화학요법의 조합이 다른 약물과 화학요법의 조합보다 더 효과적이라고 여긴다. 또한, 방사선과 조합된 나노입자 조성물 (예컨대,아브락산(상표명))의 사용도 다른 제제와 방사선의 조합보다 더 효과적이라고 여긴다. 따라서, 다른 화학치료제와 조합하여 사용하거나 또는 다른 치료 양식과 조합할 경우, 나노입자 조성물 (특히, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물 (예컨대, 아브락산(상표명)))은 매우 효과적이고, 증식성 질환 (예컨대, 암)의 치료에서 수술, 방사선 치료 및 화학요법의 결함을 극복할 수 있다.

[0048] 이의 한 실시양태에서, 본 발명은 탁산, 예컨대 아브락산(상표명)을 포함하는 제1 요법을 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하기 위한 다른 화학치료제 또는 제제들, 방사선 등과 같은 제2 요법과 조합하여 사용한다. 탁산을 포함하는 제1 요법 및 제2 요법은 순차적으로 증식성 질환을 갖는 포유동물에게 투여할 수 있거나, 또는 동일한 제약 조성물 내에 공투여, 및 심지어 동시에 투여될 수 있다.

[0049] 또한, 아브락산(상표명)을 사용하는 규칙적인 투여 섭생은 동일한 약물 조성물의 고전적인 MTD 투여 일정보다 더 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이러한 아브락산(상표명)의 규칙적인 투여 섭생은 또한 탁솔(등록상표)의 규칙적인 투여보다 더 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0050] 본원에 기술된 방법은 일반적으로 질환, 특히 증식성 질환의 치료에 유용하다. 본원에 사용된 "치료"는 유익하거나 목적하는 임상 결과를 수득하기 위한 방법이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 목적하는 임상 결과에는 하나 이상의 증상 완화, 질환의 확장 감소, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않은) 상태, 질환 확산 (예를 들어, 전이)의 예방 또는 지연, 질환 발생 또는 재발의 예방 또는 지연, 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태의 개선, 및 완화 (부분적이든 또는 전체적이든) 중 하나 이상이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, "치료"에는 증식성 질환의 병리학적 예후 감소가 포함된다. 본 발명의 방법은 임의의 하나 이상의 상기 치료 국면을 고려한다.

[0051] 본원에 사용된 "증식성 질환"은 종양 질환 (양성 또는 암 포함) 및/또는 임의의 전이 (종양 또는 전이의 위치에 관계없음)로서 정의되며, 보다 특히 1종 이상의 유방암, 비뇨생식기암, 폐암, 위장암, 표피양암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 신경모세포종, 직장결장암, 두경부암 (및 일부 실시양태에서 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 것)을 포함하는 군으로부터 선택된 종양으로 정의된다. 본 발명의 보다 넓은 측면에서, 증식성 질환은 추가로 과잉증식성 상태 (예컨대, 과다형성증), 섬유증 (특히, 폐 섬유증 및 다른 유형의 섬유증 (예컨대, 신장 섬유증)), 맥관형성, 건선, 아테롬성 동맥경화증 및 혈관내 평활근 증식 (예컨대, 협착증 또는 혈관성형술 후의 재협착증)으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 암이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 암이 아닌 질환이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 양성 또는 악성 종양이다. 상기 및 하기에 종양, 종양 질환, 암종 또는 암이 언급될 경우, 별법으로 또는 추가로 종양 및/또는 전이 위치에 관계없이 원발 기관 또는 조직, 및/또는 임의의 다른 위치에서의 전이도 암시하는 것으로 한다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 구체화된 장애, 상태 또는 질환을 치료하기에 충분한 양, 예컨대 하나 이상의 증상을 개선, 완화, 경감 및/또는 지연시키기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 암 또는 다른 원치않는 세포 증식에 관하여, 유효량은 종양의 성장률을 줄이고/거나 감소시키거나 (예컨대, 종양 성장 억제), 또는 다른 원치않는 세포 증식을 예방 또는 지연시키기에 충분한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 발생을 지연시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 발병 및/또는 재발을 예방 또는 지연시키기에 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 암의 경우에, 유효량의 약물 또는 조성물은 (i) 암 세포의 수를 감소시키고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시키고/거나; (iii) 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 어느 정도 억제, 지체, 감속 및 바람직하게는 정지시키고/거나; (iv) 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 감속 및 바람직하게는 정지)시키고/거나; (v) 종양 성장을 억제시키고/거나; (vi) 종양의 발병 및/또는 재발을 예방 또는 지연시키고/거나; (vii) 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬 수 있다.

[0053] 일부 실시양태에서, 원발성 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 전이성 암 (즉, 원발성 종양으로부터 전이된 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 진행된 단계(들)의 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유방암 (HER2 양성 또는 HER2 음성일 수 있음), 예를 들어 진행성 유방암, 단계 IV의 유방암, 국소적 진행성 유방암, 및 전이성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 폐암, 예를 들어 비-소세포 폐암 (NSCLC, 예컨대 진행성 NSCLC), 소세포 폐암 (SCLC, 예컨대 진행성 SCLC), 및 폐 내의 진행성 고형 악성 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 임의의 난소암, 두경부암, 위장 악성종양, 흑색종 (전이성 흑색종 포함), 직장결장암, 췌장암 및 고형 종양 (예컨대, 진행성 고형 종양)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포 증식 및/또는 세포 이주를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 임의의 재협착증, 협착증, 섬유증, 맥관형성증, 건선, 아테롬성 동맥경화증 및 평활근 세포 증식을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 본원에 기술된 임의의 증식성 질환의 발생을 지연시키는 방법을 제공한다.

[0054] 용어 "개체"는 인간을 비롯한 포유동물이다. 개체에는 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류 또는 영장류가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 개체 (예컨대, 인간)는 진행성 질환 또는 보다 적은 정도의 질환, 예컨대 소량의 종양을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 증식성 질환 (예컨대, 암)의 초기 단계에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 증식성 질환 (예컨대, 진행성 암)의 진행된 단계에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 HER2 양성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 HER2 음성이다.

[0055] 상기 방법은 보조 요법 (adjuvant setting)으로 실행될 수 있다. "보조 요법"은 증식성 질환, 특히 암의 병력을 가졌으며, 일반적으로 (필수적이지는 않음) 수술 (예컨대, 수술 절제), 방사선요법 및 화학요법 등을 비롯한 요법에 반응했던 개체에서의 임상 요법을 지칭한다. 그러나, 증식성 질환 (예컨대, 암)의 병력 때문에, 이들 개체는 상기 질환 발생의 위험이 있는 것으로 고려된다. "보조 요법"에서의 치료 또는 투여는 후속 치료 방식을 지칭한다. 위험 정도 (즉, 보조 요법의 개체가 "고 위험" 또는 "저 위험"으로 고려되는 경우)는 여러 인자, 대부분 통상적으로 처음 치료될 때의 질환 정도에 따라 달라진다. 본원에 제공된 상기 방법은 또한 신보조 요

법 (neoadjuvant setting)으로 실행될 수 있는데, 즉 상기 방법은 원발성/한정적 요법 전에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 치료를 받아오지 않았다. 일부 실시양태에서, 치료는 1차 요법이다.

[0056] 본원에 기술된 본 발명의 국면 및 실시양태에는 국면들 및 실시양태들로 "이루어진" 것 및/또는 "본질적으로 이루어진" 것이 포함된다.

[0057] **화학치료제와의 조합 요법**

[0058] 본 발명은 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 임의의 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀 (및 일부 실시양태에서 본질적으로 이들로 이루어진 것)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산(상표명)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 임의의 항대사제 (뉴클레오시드 유사체 포함), 백금-기재 제제, 알킬화제, 티로신 키나제 억제제, 안트라사이클린 항생제, 빈카 알카로이드, 프로테아좀 억제제, 마크로라이드 및 토포이소머라제 억제제 (및 일부 실시양태에서 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 것)이다.

[0059] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 조성물 내 알부민 대 파클리탁셀의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 9:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이고, 파클리탁셀/알부민 조성물은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이고, 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산(상표명)이다.

[0060] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 유효량의 아브락산(상표명), 및 b) 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 순차적 투여, 공투여 또는 동시 투여를 위한 아브락산(상표명)과의 바람직한 약물 조합은 단일 성분 단독과 비교했을 때 증진된 항증식성 활성을 나타내는 것이며, 특히 증식성 조직의 퇴행 및/또는 증식성 질환의 치료를 야기하는 조합이다.

[0061] 본원에 기술된 화학치료제는 제제 그 자체, 이의 제약상 허용되는 염 및 이의 제약상 허용되는 에스테르, 및 입체이성질체, 거울상이성질체, 라세미 혼합물 등일 수 있다. 본원에 기술된 화학치료제 또는 제제들은 상기 제제(들)을 함유하는 제약 조성물과 함께 투여될 수 있으며, 상기 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체 비히클 등을 포함한다.

[0062] 화학치료제는 나노입자 조성물 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 1종 이상의 다른 화학치료제 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 1종 이상의 다른 화학치료제 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 임의의 티오콜히친 또는 이의 유도체 (예컨대, 이량체성 티오콜히친, 예를 들어 nab-5404, nab-5800 및 nab-5801 포함), 라파마이신 또는 이의 유도체, 및 겔다나마이신 또는 이의 유도체 (예컨대, 17-알릴 아미노 겔다나마이신 (17-AAG)) (및 일부 실시양태에서 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 것)이다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 라파마이신이다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 17-AAG이다.

[0063] 고려되는 화학치료제의 예시적이고 비제한적인 목록이 본원에 제공된다. 적합한 화학치료제에는, 예를 들어 빈카 알카로이드, 미세관 형성을 파괴하는 제제 (예컨대, 콜히친 및 이의 유도체), 항맥관형성제, 치료 항체, EGFR 표적화제, 티로신 키나제 표적화제 (예컨대, 티로신 키나제 억제제), 전이 금속 복합체, 프로테아좀 억제제, 항대사제 (예컨대, 뉴클레오시드 유사체), 알킬화제, 백금-기재 제제, 안트라사이클린 항생제, 토포이소머라제 억제제, 마크로라이드, 치료 항체, 레티노이드 (예컨대, 모든-트랜스 레티노산 또는 이의 유도체), 겔다나

마이신 또는 이의 유도체 (예컨대, 17-AAG), 및 당업계에 널리 인지된 다른 표준 화학치료제가 포함된다.

[0064] 일부 실시양태에서, 화학치료제는 임의의 아드리아마이신, 콜히친, 시클로포스파미드, 악티노마이신, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 미토마이신, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 플루오로우라실, 카르보플라틴, 카르무스틴 (BCNU), 메틸-CCNU, 시스플라틴, 에토포시드, 인터페론, 캄프토테신 및 이의 유도체, 페네스테린, 탁산 및 이의 유도체 (예를 들어, 파클리탁셀 및 이의 유도체, 탁소테레 및 이의 유도체 등), 토페테칸, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 타목시펜, 피포술판, nab-5404, nab-5800, nab-5801, 이리노테칸, HKP, 오르타탁셀, 겜시타빈, 허셉틴 (Herceptin)(등록상표), 비노렐빈, 독실 (Doxil)(등록상표), 카페시타빈, 알림타 (Alimta)(등록상표), 아바스틴 (Avastin)(등록상표), 벨카데 (Velcade)(등록상표), 타르세바 (Tarceva)(등록상표), 뉴라스타 (Neulasta)(등록상표), 라파티닙, 소라페닙, 이의 유도체, 당업계에 공지된 화학치료제 등 (및 일부 실시양태에서 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 것)이다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 티오콜히친 유도체 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물이다.

[0065] 일부 실시양태에서, 화학치료제는 비제한적으로 카르보플라틴, 나벨빈 (Navelbine)(등록상표) (비노렐빈), 안트라사이클린 (독실(등록상표)), 라파티닙 (GW57016), 허셉틴(등록상표), 겜시타빈 (겜자르 (Gemzar)(등록상표)), 카페시타빈 (크셀로다 (Xeloda)(등록상표)), 알림타(등록상표), 시스플라틴, 5-플루오로우라실, 에피루비신, 시클로포스파미드, 아바스틴(등록상표), 벨카데(등록상표) 등을 포함하는 항신생물 제제이다.

[0066] 일부 실시양태에서, 화학치료제는 종양 성장에 관여된 다른 인자, 예컨대 EGFR, ErbB2 (Herb로서 공지되어 있음), ErbB3, ErbB4 또는 TNF의 길항제이다. 때때로, 개체에게 1종 이상의 사이토카인을 투여하는 것도 유익할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제는 성장 억제성 제제이다. 성장 억제성 제제의 적합한 투여량은 현재 사용하는 양이며, 성장 억제성 제제 및 탁산의 조합 작용 (상승작용)으로 인해 낮아질 수 있다.

[0067] 일부 실시양태에서, 화학치료제는 항-VEGF 항체, HER2 항체, 인터페론 및 HGFβ 길항제가 아닌 화학치료제이다.

[0068] 본원에서 화학치료제에 대한 언급은 화학치료제 또는 이의 유도체에 적용되며, 따라서 본 발명은 이들 실시양태를 고려하고 포함한다 (제제; 제제 또는 유도체(들)). 화학치료제 또는 다른 화학 잔기의 "유도체" 또는 "유사체"에는 화학치료제 또는 잔기와 구조적으로 유사한 화합물, 또는 화학치료제 또는 잔기와 동일한 일반 화학군의 화합물이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 화학치료제 또는 잔기의 유도체 또는 유사체는 화학치료제 또는 잔기와 유사한 화학적 및/또는 물리적 성질 (예를 들어, 관능성 포함)을 갖는다.

[0069] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 티로신 키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 티로신 키나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 티로신 키나제 억제제에는, 예를 들어 이마티닙 (글리벡 (Gleevec)(등록상표)), 게피티닙 (이레싸 (Iressa)(등록상표)), 타르세바 (Tarceva), 수텐트 (Sutent)(등록상표) (수니티닙 말레이트), 및 라파티닙이 포함된다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 라파티닙이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 타르세바이다. 타르세바는 III상 임상 시험에서 진행성 비-소세포 폐암 (NSCLC) 개체의 생존률을 증가시킨 것으로 입증된 소분자 인간 표피 성장인자 유형 1/표피 성장 인자 수용체 (HER1/EGFR) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전이성 유방암의 치료 및 신보조 요법으로의 유방암의 치료를 포함하는, 유방암을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 진행성 고형 종양을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, EGFR 발현 종양에 걸린 포유동물에게 아브락산(상표명) 및 게피티닙 (펄스-투여로 투여함)을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 EGFR 발현 종양의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.

[0070] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 1종 이상의 항대사제 (예컨대, 뉴클레오시드 유사체 (예를 들어, 퓨린 유사체 및 피리미딘 유사체 포함))를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 유효량의 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 유효량의 항대사제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. "항대사제"는 대사 물질과 구조적으로 유사하나, 체내에서 생산 방식으로 사용될 수 없는 제제이다. 여러 항대사제가 핵산, RNA 및 DNA의 생산을 방해한다. 예를 들어, 항대사제는 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈 (크셀로다(등록상표)), 시타라빈, 클라

드리빈, 시토신 아라비노시드 (아라-C, 시토사르), 독시플루리딘, 플루오로우라실 (예컨대, 5-플루오로우라실), UFT, 히드록시우레아, 겜시타빈, 머캅토퓨린, 메토트렉세이트, 티오구아닌 (예컨대, 6-티오구아닌) 등을 비롯한 뉴클레오시드 유사체일 수 있다. 다른 항대사제에는, 예를 들어 L-아스파라기나제 (엘스파 (Elspa)), 데카르바진 (DTIC), 2-데옥시-D-글루코스 및 프로카르바진 (마툴란)이 포함된다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오시드 유사체는 임의의 겜시타빈, 플루오로우라실 및 카페시타빈 (및 일부 실시양태에서 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 것)이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전이성 유방암 또는 국소적 진행성 유방암을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전이성 유방암의 1차 치료를 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 신보조 요법으로 유방암을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 임의의 NSCLC, 전이성 직장결장암, 췌장암 또는 진행성 고형 종양을 치료하기 위한 것이다.

[0071] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 알킬화제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 알킬화제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 알킬화제에는 시클로포스파미드 (사이톡산 (Cytoxan)), 메클로레타민, 클로람부실, 멜파란, 카르무스틴 (BCNU), 티오테파, 부술판, 알킬 술포네이트, 에틸렌 이민, 질소 머스타드 유사체, 에스트라무스틴 나트륨 포스페이트, 이포스파미드, 니트로소우레아, 로무스틴 및 스트렙토조신이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 알킬화제는 시클로포스파미드이다. 일부 실시양태에서, 시클로포스파미드는 나노입자 조성물의 투여 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 초기 단계의 유방암을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 보조 요법 또는 신보조 요법으로 유방암을 치료하기 위한 것이다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 백금-기재 제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 백금-기재 제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 백금-기재 제제에는 카르보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 백금-기재 제제는 카르보플라틴이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 유방암 (HER2 양성 또는 HER2 음성 (전이성 유방암 및 진행성 유방암 포함)); 폐암 (진행성 NSCLC, 1차 NSCLC, SCLC, 및 폐에서의 진행성 고형 악성 종양 포함); 난소암; 두경부암; 및 흑색종 (전이성 흑색종 포함)을 치료하기 위한 것이다.

[0073] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 안트라사이클린 항생제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 파클리탁셀, 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명)) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 안트라사이클린 항생제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 안트라사이클린 항생제에는 독실(등록상표), 악티노마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신 (다우노마이신), 독소루비신 (아드리아마이신), 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 발루비신이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 안트라사이클린은 임의의 독실(등록상표), 에피루비신, 및 독소루비신 (및 일부 실시양태에서 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 것)이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 초기 단계의 유방암을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 보조 요법 또는 신보조 요법으로 유방암을 치료하기 위한 것이다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 빈카 알카로이드를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 파클리탁셀, 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명)) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 빈카 알카로이드를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 빈카 알카로이드에는, 예를 들어 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 (나벨빈 (Navelbine)(등록상표)) 및 VP-16이 포함된다. 일부 실시양태에서, 빈카 알카로이드는 비노렐빈 (나벨빈 (등록상표))이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 단계 IV의 유방암 및 폐암을 치료하기 위한 것이다.

[0075] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하

는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 마크로라이드를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 파클리탁셀, 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명)) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 마크로라이드를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 마크로라이드에는, 예를 들어 라파마이신, 카르보마이신 및 에리트로마이신이 포함된다. 일부 실시양태에서, 마크로라이드는 라파마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 고형 종양을 치료하기 위한 것이다.

[0076] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 토포이소머라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 파클리탁셀, 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명)) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 토포이소머라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 토포이소머라제 억제제, 예를 들어 토포이소머라제 I 및 토포이소머라제 II의 억제제이다. 토포이소머라제 I의 예시적인 억제제에는 캄프토테신, 예컨대 이리노테칸 및 토포테칸이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 토포이소머라제 II의 예시적인 억제제에는 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트 및 테니포시드가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0077] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 항맥관형성제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 파클리탁셀, 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명)) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 항맥관형성제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전이성 유방암, 유방암 (보조 요법 또는 신보조 요법으로), 폐암 (예컨대, 1차 진행성 NSCLC 및 NSCLC), 난소암 및 흑색종 (전이성 흑색종 포함)을 치료하기 위한 것이다.

[0078] 카르멜리에트 (Carmeliet) 및 제인 (Jain)(2000)에 의해 나열된 것들을 비롯하여 여러 항맥관형성제가 확인되었고 당업계에 공지되어 있다. 항맥관형성제는 자연적으로 발생하거나, 자연적으로 발생하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 합성 항맥관형성 펩티드이다. 예를 들어, 항맥관형성 활성을 갖는 작은 합성 프로-아팝토시스성 (pro-apoptic) 펩티드가 2개의 기능성 도메인 (하나는 종양 미세관 상의 CD13 수용체 (아미노펩티다제 N)를 표적화하고, 다른 하나는 내부화 후에 미토콘드리아 막을 파괴함)을 포함하는 것으로 이전에 보고되었다 (문헌 [Nat. Med. 1999, 5(9): 1032-8]). 제2 세대 이량체성 펩티드인 CNGRC-GG-d(KLAKLAK)2 (HKP (헌터 킬러 펩티드 (Hunter Killer Peptide))로 명명됨)는 개선된 항종양 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항맥관형성 펩티드는 HKP이다. 일부 실시양태에서, 항맥관형성제는 항-VEGF 항체 (예컨대, 아바스틴(등록상표))가 아닌 것이다.

[0079] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 프로테아좀 억제제, 예컨대 보르테조밉 (벨카데)을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 파클리탁셀, 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명)) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 프로테아좀 억제제, 예컨대 보르테조밉 (벨카데)을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0080] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 치료 항체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 유효량의 파클리탁셀, 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명)) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 유효량의 치료 항체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 적합한 치료 항체에는 항-VEGF 항체 (예컨대, 아바스틴(등록상표) (베바시주맙)), 항-HER2 항체 (예컨대, 허셉틴(등록상표) (트라스투주르맙)), 에르비툭스 (Erbitux)(등록상표) (세툭시맙), 캄파트 (Campath) (알렘투주맙), 미엘로타르그 (Myelotarg) (겜투주맙), 제발린 (Zevalin) (이브리투모맙 티우엑스탄), 리툭산 (리툭시맙), 및 벡사르 (토시투모맙)가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 에르비툭스 (등록상표)(세툭시맙)이다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 VEGF 또

는 HER2에 대한 항체가 아닌 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 진행성 유방암의 치료, 전이성 암의 치료, 보조 요법으로의 유방암의 치료, 신보조 요법으로의 암의 치료를 포함하는, HER2 양성 유방암을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 임의의 전이성 유방암, 보조 요법 또는 신보조 요법으로의 유방암, 폐암 (예컨대, 1차 진행성 NSCLC 및 NSCLC), 난소암, 두경부암, 및 흑색종 (전이성 흑색종 포함)을 치료하기 위한 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 허셉틴(등록상표)의 투여와 동시에 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물 (예컨대, 아브락산(상표명)) 125 mg/m^2을 3주 동안 매주 투여하고 4주째에 쉬는 것을 포함하는, 상기 개체에서의 HER2 양성 전이성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0081] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내 탁산에 추가로 2종 이상의 화학치료제를 투여한다. 이들 2종 이상의 화학치료제는 상이한 계통의 화학치료제에 속할 수 있다 (필수적인 것은 아님). 이들 조합의 예가 본원에 제공되어 있다. 다른 조합도 고려된다.

[0082] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 항대사제 (예컨대, 뉴클레오시드 유사체 (예를 들어, 겜시타빈)), 및 c) 안트라사이클린 항생제 (예컨대, 에피루비신)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 항대사제 (예컨대, 뉴클레오시드 유사체 (예를 들어, 겜시타빈)), 및 c) 유효량의 안트라사이클린 항생제 (예컨대, 에피루비신)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 신보조 요법으로 유방암을 치료하기 위한 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 매 2주마다 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물 (예컨대, 아브락산(상표명)) 220 mg/m^2; 매 2주마다 겜시타빈 2000 mg/m^2; 및 매 2주마다 에피루비신 50 mg/m^2을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 국소적 진행성/염증성 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 매 2주마다 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물 (예컨대, 아브락산(상표명)) 175 mg/m^2, 매 2주마다 겜시타빈 2000 mg/m^2, 및 매 2주마다 에피루비신 50 mg/m^2을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0083] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 백금-기재 제제 (예컨대, 카르보플라틴), 및 c) 치료 항체 (예컨대, 항-HER2 항체 (예컨대, 허셉틴(등록상표)) 및 항-VEGF 항체 (예컨대, 아바스틴(등록상표)))를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 유효량의 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물, b) 유효량의 백금-기재 제제 (예컨대, 카르보플라틴), 및 c) 치료 항체 (예컨대, 항-HER2 항체 (예컨대, 허셉틴(등록상표)) 및 항-VEGF 항체 (예컨대, 아바스틴(등록상표)))를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 임의의 진행성 유방암, 전이성 유방암, 보조 요법으로의 유방암, 및 폐암 (NSCLC 및 진행성 NSCLC 포함)을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 개체에게 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물 (예컨대, 아브락산(상표명)) 75 mg/m^2 및 카르보플라틴 (AUC=2)을 투여하고, 여기서 투여는 3주 동안 매 주마다 수행되고 4번째 주에는 쉬는 것을 포함하는, 상기 개체에서 전이성 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 추가로 허셉틴 (등록상표) 약 2-4 mg/kg을 매주마다 투여하는 것을 포함한다.

[0084] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 백금-기재 제제 (예컨대, 카르보플라틴), 및 c) 빈카 알카로이드 (예컨대, 나벨빈(등록상표))를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 백금-기재 제제 (예컨대, 카르보플라틴), 및 c) 빈카 알카로이드 (예컨대, 나벨빈(등록상표))를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 폐암을 치료하기 위한 것이다.

[0085] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 알킬화제 (예컨대, 시클로포스파미드), 및 c) 안트라사이클린 항생제 (예컨대, 아드리아마이신)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 유효량의 파클리탁셀 및 알부민이 포함된 나노입자

를 포함하는 조성물, b) 유효량의 알킬화제 (예컨대, 시클로포스파미드), 및 c) 안트라사이클린 항생제 (예컨대, 아드리아마이신)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 초기 단계의 유방암을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 보조 요법 또는 신보조 요법으로 유방암을 치료하기 위한 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물 (예컨대, 아브락산(상표명)) 260 mg/m^2, 아드리아마이신 60 mg/m^2, 및 시클로포스파미드 600 mg/m^2을 매 2주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 초기 단계의 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0086] 다른 실시양태는 표 1에서 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 진행성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 개체에게 추가로 유효량의 허셉틴(등록상표)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 겜시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 전이성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 카르보플라틴을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 진행성 비-소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0087] 일부 실시양태에서, 탁산 (예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 오르타탁셀)이 포함된 나노입자, 담체 단백질 (예컨대, 알부민) 및 1종 이상의 다른 화학치료제를 포함하는 조성물을 제공한다. 본원에 기술된 조성물은 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하기 위해 유효량의 탁산 및 화학치료제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학치료제 및 탁산은 미리 정해진 비율, 예컨대 본원에 기술된 중량비로 조성물 내에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 탁산 (예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀, 또는 오르타탁셀)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제로 이루어진 상승작용적 조성물을 제공한다.

[0088] 일부 실시양태에서, 본 발명은 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는, 1종 이상의 다른 화학치료제를 동시에 및/또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하여 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학치료제를 포함하는, 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 동시에 및/또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하여 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하기 위해 동시에 및/또는 순차적으로 사용되는, 탁산-함유 나노입자 조성물 및 1종의 다른 화학치료제 포함 조성물을 제공한다.

[0089] **투여 방식**

[0090] 탁산이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물 ("나노입자 조성물"로도 지칭됨) 및 화학치료제는 동시에 (즉, 동시 투여) 및/또는 순차적으로 (즉, 순차적 투여) 투여할 수 있다.

[0091] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제 (본원에 기술된 구체적인 화학치료제 포함)는 동시에 투여된다. 본원에 사용된 용어 "동시 투여"는 나노입자 조성물 및 화학치료제를 약 15분 이하, 예컨대 약 10분, 5분 또는 1분 중 어느 하나 이하의 시간 간격으로 투여하는 것을 의미한다. 약물을 동시에 투여할 경우, 나노입자 내의 약물 및 화학치료제는 동일한 조성물 (예를 들어, 나노입자 및 화학치료제 둘 다를 포함하는 조성물) 내에 또는 별도의 조성물 (예를 들어, 나노입자는 하나의 조성물 내에 함유되고, 화학치료제는 다른 조성물 내에 함유됨) 내에 함유될 수 있다. 예를 들어, 탁산 및 화학치료제는 2종 이상의 상이한 나노입자를 함유하는 단일 조성물 내에 존재할 수 있으며, 여기서 조성물 내의 일부 나노입자는 탁산 및 담체 단백질을 포함하고, 조성물 내의 다른 일부 나노입자는 화학치료제 및 담체 단백질을 포함한다. 본 발명은 상기 조성물을 고려하고 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산만이 나노입자 내에 함유된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 약물 및 화학치료제의 동시 투여는 탁산 및/또는 화학치료제의 보충 투여량과 조합될 수 있다.

[0092] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제는 순차적으로 투여된다. 본원에 사용된 용어 "순차적 투여"는 나노입자 조성물 내의 약물 및 화학치료제를 약 15분 이상, 예컨대 약 20분, 30분, 40분, 50분, 60분 또는 그 이상 중 어느 하나의 시간 간격으로 투여하는 것을 의미한다. 나노입자 조성물 또는 화학치료제 중 하나를 먼저 투여할 수 있다. 나노입자 조성물 및 화학치료제는 별도의 조성물 내에 함유되며, 이는 동일하거나 상이한 포장물 내에 함유될 수 있다.

[0093] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 공동으로 일어나는데, 즉 나노입자 조성물의 투여 기간과 화학치료제의 투여 기간이 서로 중첩된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 공동으로 일어나지 않는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 투여는 화학치료제를 투여하기 전에 종결된다. 일부 실시양태에서, 화학치료제의 투여는 나노입자 조성물을 투여하기 전에 종결된다. 이들 두 물질의 비-공동 투여 사이의 기간은 약 2 내지 8주 범위, 예컨대 약 4주일 수 있다.

[0094] 약물-함유 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 따라 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다. 별개로 투여될 경우, 약물-함유 나노입자 조성물 및 화학치료제는 상이한 투여 빈도 또는 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 약물-함유 나노입자 조성물은 매주 간격으로 투여될 수 있는 반면, 화학치료제는 보다 빈번하게 또는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물-함유 나노입자 및/또는 화학치료제의 지연 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 지연 방출을 달성하기 위한 다양한 제제 및 장치가 당업계에 공지되어 있다.

[0095] 나노입자 조성물 및 화학치료제는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서 (동시 및 순차적 투여 둘 다에 대해), 나노입자 조성물 내의 탁산 및 화학치료제는 미리 정한 비율로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 대 화학치료제의 중량비는 약 1 대 1이다. 일부 실시양태에서, 상기 중량비는 약 0.001 대 약 1과 약 1000 대 약 1 사이, 또는 약 0.01 대 약 1과 100 대 약 1 사이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 대 화학치료제의 중량비는 약 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 및 1:1 미만 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 대 화학치료제의 중량비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1 중 어느 하나 이상이다. 다른 비율도 고려된다.

[0096] 탁산 및/또는 화학치료제의 투여 요구량은 각 제제를 단독으로 투여한 경우에 통상적으로 필요한 것보다 적을 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 약물 및/또는 화학치료제는 서브치료량으로 투여된다. "서브치료량" 또는 "서브치료 수준"은 치료량 미만의 양, 즉 나노입자 조성물 내의 약물 및/또는 화학치료제를 단독으로 투여하는 경우에 통상적으로 사용하는 양보다 적은 양을 지칭한다. 상기 감소는 정해진 투여로 투여되는 양 및/또는 정해진 시간의 기간에 걸쳐 투여되는 양 (빈도 감소)의 면에서 반영될 수 있다.

[0097] 일부 실시양태에서, 화학치료제를 충분히 투여하여, 동일한 정도의 치료를 달성하는데 필요한 나노입자 조성물 내 약물의 통상적인 투여량을 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 중 어느 하나 만큼 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내 약물을 충분히 투여하여, 동일한 정도의 치료를 달성하는데 필요한 화학치료제의 통상적인 투여량을 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 중 어느 하나 만큼 감소시킬 수 있다.

[0098] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 및 화학치료제의 투여량은 각각 단독으로 투여한 것에 상응하는 통상적인 투여량에 비해 둘 다 감소된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 및 화학치료제는 서브치료 수준, 즉 감소된 수준으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및/또는 화학치료제의 투여량은 실질적으로 확립된 최대 독성 투여량 (MTD) 미만이다. 예를 들어, 나노입자 조성물 및/또는 화학치료제의 투여량은 MTD의 약 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만이다.

[0099] 본원에 기술된 투여 구성을 조합하여 사용할 수 있다. 본원에 기술된 조합 요법은 단독으로 또는 다른 요법, 예컨대 수술, 방사선, 화학요법, 면역요법, 유전자 요법 등과 조합하여 수행될 수 있다. 또한, 증식성 질환 발생의 위험이 높은 사람은 상기 질환의 발생을 억제 및/또는 지연시키는 치료를 받을 수 있다.

[0100] 당업자에게 이해되는 바와 같이, 화학치료제의 적절한 투여량은, 화학치료제를 단독으로 투여하거나 다른 화학치료제와 조합하여 투여하는 임상 요법에서 이미 사용되는 양과 거의 동일할 것이다. 투여량은 치료될 상태에 따라 달라질 것이다. 상기 기술된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 화학치료제는 감소된 수준으로 투여될 수 있다.

[0101] 본원에 기술된 나노입자 조성물은 개체 (예컨대, 인간)에게 다양한 경로, 예컨대 비경구 (정맥내, 동맥내, 복막내, 폐내), 경구, 흡입, 혈관내, 근육내, 기관내, 피하, 안구내, 경막내 또는 경피로 투여될 수 있다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 기도의 상태를 치료하기 위해 흡입에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물은 호흡기 상태, 예컨대 폐 섬유증, 폐쇄성 세기관지염, 폐암, 기관지폐포성 암종 등을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 경구로 투여된다.

[0102] 나노입자 조성물의 투여 빈도는 조합 요법의 특성 및 치료되는 특정 질환에 따라 달라진다. 예시적인 투여 빈도에는 휴지기 없이 매주; 4주 중 3주 동안 매주; 매 3주당 1회; 매 2주당 1회; 3주 중 2주 동안 매주가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 표 1을 참조한다.

[0103] 나노입자 조성물 내 탁산의 투여량은 조합 요법의 특성 및 치료되는 특정 질환에 따라 달라질 것이다. 투여량은 목적하는 반응, 예컨대 특정 질환에 대한 치료적 또는 예방적 반응을 달성하기에 충분한 양이어야 한다. 나노입자 조성물 내 탁산 (일부 실시양태에서, 파클리탁셀)의 예시적인 투여량에는 약 50 mg/m^2, 60 mg/m^2, 75 mg/m^2, 80 mg/m^2, 90 mg/m^2, 100 mg/m^2, 120 mg/m^2, 160 mg/m^2, 175 mg/m^2, 200 mg/m^2, 210 mg/m^2, 220 mg/m^2, 260 mg/m^2 및 300 mg/m^2 중 어느 하나가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 나노입자 조성물 내 파클리탁셀의 투여량은 3주 일정일 경우 100-400 mg/m^{2}의 범위, 또는 매주 일정일 경우 50-250 mg/m^{2}의 범위일 수 있다. 또한, 표 1을 참조한다.

[0104] 나노입자 조성물 (예컨대, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물, 예를 들어 아브락산(상표명))의 투여에 대한 다른 예시적인 투여 일정에는 휴지기 없이 매주 100 mg/m^2; 4주 중 3주 동안 매주 75 mg/m^2; 4주 중 3주 동안 매주 100 mg/m^2; 4주 중 3주 동안 매주 125 mg/m^2; 3주 중 2주 동안 매주 125 mg/m^2; 휴지기 없이 매주 130 mg/m^2; 매 2주당 1회 175 mg/m^2; 매 2주당 1회 260 mg/m^2; 매 3주당 1회 260 mg/m^2; 매 3주당 180-300 mg/m^2; 휴지기 없이 매주 60-175 mg/m^{2}이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 탁산 (단독으로 또는 조합 요법에서)은 본원에 기술된 규칙적인 투여 섭생에 따라 투여될 수 있다.

[0105] 나노입자 조성물 (예컨대, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물, 예를 들어 아브락산(상표명))과 다른 제제의 조합 요법에 대한 예시적인 투여 섭생에는 3주 중 2주 동안 매주 125 mg/m^2 및 매일 크셀로다(등록상표) 825 mg/m^2; 매 2주당 1회 260 mg/m^2, 및 매 2주당 1회 아드리아마이신 60 mg/m^2 및 시클로포스파미드 600 mg/; 매 3주당 1회 220-340 mg/m^2 및 매 3주당 1회 카르보플라틴 (AUC=6); 매주 100-150 mg/m^2 및 매 3주당 1회 카르보플라틴 (AUC=6); 매 2주당 1회 175 mg/m^2 및 겜시타빈 매 2주당 1회 2000 mg/m^2 및 에피루비신 50 mg/m^2; 및 4주 중 3주 동안 매주 75 mg/m^2, 및 4주 중 3주 동안 매주 카르보플라틴 (AUC=2)이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0106] 일부 실시양태에서, 탁산의 나노입자 조성물 및 화학치료제는 표 1에 기술된 임의의 투여 섭생에 따라 투여된다.

[0107] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 1-35열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 1-35열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 2열, 4-8열 및 10-15열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 전이성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 2열, 4-8열 및 10-15열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다.

[0108] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 1열 및 16열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 진행성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 1열 및 16열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 3열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 단계 IV의 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 3열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다.

[0109] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 18-24열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함

하는, 상기 개체에서 보조 요법으로 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 18-24열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다.

[0110] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 25-35열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 신보조 요법으로 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 25-35열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다.

[0111] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 36-48열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 폐암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 36-48열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다.

[0112] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 36-40열 및 42-43열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 NSCLC (진행성 NSCLC 및 1차 NSCLC 포함)를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 36-40열 및 42-43열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 41열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 폐 내 진행성 고형 악성 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 41열에 나타난 바와 같은 투여 섭생일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 48열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 SCLC를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 48열에 나타낸 바와 같은 투여 섭생일 수 있다.

[0113] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 49-52열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 난소암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 49-52열에 나타낸 바와 같은 투여 섭생일 수 있다.

[0114] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 53-55열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 두경부암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 53-55열에 나타낸 바와 같은 투여 섭생일 수 있다.

[0115] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 56-59열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 고형 종양 (진행성 고형 종양 포함)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 56-59열에 나타낸 바와 같은 투여 섭생일 수 있다.

[0116] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 60-63열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (전이성 흑색종 포함)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 60-63열에 나타낸 바와 같은 투여 섭생일 수 있다.

[0117] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 64열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 전이성 직장결장암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 64열에 나타낸 바와 같은 투여 섭생일 수 있다.

[0118] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 표 1의 65-66열에 제공된 바와 같은 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 췌장암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 1의 65-66열에 나타낸 바와 같은 투여 섭생일 수 있다.

표 1

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
1.	ABX + 카르보플라틴 + 허셉틴(등록상표)	ABX: 100 mg/m^2 D1, 8, 15 q4wk x 6 카르보플라틴: AUC = 2 D1, 8, 15 q4wk x 6 허셉틴(등록상표):1주 째 4 mg/kg, 그 후 모든 주에는 2 mg/kg	진행성 HER2 + 유방암	진행성 HER2 + 유방암의 1차 또는 2차 요법으로서 나노입자 파클리탁셀 (ABI-007) 카르보플라틴(상표명), 및 허셉틴(등록상표)의 매주 조밀 투여의 II상 연구
2.	ABX 단독 (+ 허셉틴(등록상표))	ABX: 125 mg/m^2 qwk x 3/4	전이성 유방암	1차 MBC에 대한 아브락산(상표명) 단일요법 (HER2+ pts에서 허셉틴 (등록상표) 추가)에 대한 매주의 II상 임상시험
3.	ABX + 나벨빈(등록상표) (±G-CSF)	L1: ABX: 80 mg/m 나벨빈: 15 mg/m^2 L2: ABX: 90 mg/m^2 나벨빈 : 20 mg/m^2 L3: ABX: 100 mg/m^2 나벨빈 : 22.5 mg/m^2 L4: ABX: 110 mg/m^2 나벨빈 : 25 mg/m^2 L5: ABX: 125 mg/m^2 나벨빈 : 25 mg/m^2 모든 양을 매주 투여함	단계 IV의 유방암	단계 IV의 유방암에서 G-CSF의 존재 또는 부재하에 ABX + 나벨빈 (등록상표)의 매주 I-II상 연구
4.	ABX + 크셀로다(등록상표)	ABX: 125 mg/m^2 qwk x 2/3 크셀로다(등록상표) : 825 mg/m^2 D1-14 q3wk	전이성 유방암	MBC에 대한 1차 ABX + 크셀로다 (등록상표)의 II상 임상시험
5.	ABX + 안트라사이클린		전이성 유방암	MBC 및 제한된 PK에 대한 ABX + 독실(등록상표)의 I/II상 임상시험
6.	ABX + 겜시타빈	ABX: 125 mg/m^2 겜시타빈: 1000 mg/m2 qwk x 2/3	전이성 유방암	HER2 음성 전이성 유방암을 앓는 환자에서 주당 nab (나노입자 알부민 결합)-파클리탁셀 (nab-파클리탁셀)과 겜시타빈을 조합한 무작위 II상 임상시험
7.	ABX + 라파티닙		전이성 유방암	아브락산(상표명) + GW 572016의 I/II상
8.	ABX + 라파티닙	ABX: 100 mg/m^2 qwk x 3/4 라파티닙:1000 mg/d에서 시작 (X 2일)	전이성 유방암	진행성 고형 유방암을 앓는 환자에서의 매주 정맥내 아브락산(상표명) 투여에 앞서 제공된 2일 경구 라파티닙의 화학민감화 펄스에 대한 I상 투여량 상승 연구

[0119]

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
9.	ABX +FEC (+ 허셉틴 (등록상표))	ABX: 220 mg/m^2 q2wk x 6 후 FEC: 4주기 (HER2+ pts에 대해 + 허셉틴(등록상표))	유방암	유방암에서의 아브락산 (상표명) 후 FEC (적절하게 + 허셉틴(등록상표))의 수술전 II상 임상시험
10.	ABX + 카르보플라틴 + (+ 아바스틴 (등록상표))	ABX: 100 mg/m^2 qwk D1, 8, 15 카르보플라틴: AUC = 2 qwk D1, 8, 15 아바스틴(등록상표): 10 mg/m^2 q2wk	전이성 유방암 (HER2-, ER-, PR-)	삼중 음성 전이성 유방암 환자에서의 아브락산(상표명), 아바스틴(등록상표) 및 카르보플라틴의 II상 안전성 및 관용성 연구
11.	ABX + 아바스틴(등록상표)	ABX: 130 mg/m^2 qwk + 아바스틴(등록상표) 대 ABX: 260 mg/m^2 q2wk + 아바스틴(등록상표) 대 ABX: 260 mg/m^2 q3wk + 아바스틴(등록상표)	전이성 유방암	1차 HER2- 음성 MBC 환자에서의 3 아암 II상 임상시험
12.	ABX + 아바스틴(등록상표)	ABX: 125 mg/m^2 qwk x 3/4 + 아바스틴(등록상표)	전이성 유방암	1차 MBS에서의 아브락산 (상표명) 및 아바스틴 (등록상표)의 단일 아암 연구
13.	ABX + 아바스틴(등록상표)	ABX +아바스틴(등록상표) qwk 대 탁솔(등록상표) + 아바스틴(등록상표) qwk	전이성 유방암	1차 및 2차 MBC에서 생물학적 관계를 분석한 무작위 III상 임상시험
14.	ABX + 크셀로다(등록상표) + 라파티닙		전이성 유방암	전이성 유방암에 대한 II상 아브락산(상표명)과 크셀로다(등록상표) 및 라파티닙의 조합
15.	ABX + 겜시타빈	ABX: 3000 mg/m^2 D1 q3wk 겜시타빈 : 1250 mg/m^2 D1, 8 q3wk	전이성 유방암	1차 MBC에 대한 아브락산 (상표명) 및 겜시타빈의 단일 아암 II상 연구
16.	ABX + RAD001		진행성 유방암	진행성 유방암을 앓는 환자에서 아브락산(상표명)과 RAD001을 조합한 I/II상 연구

[0120]

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
17.	ABX + 수텐트(등록상표)		유방암	아브락산(상표명)과 수텐트(등록상표)를 조합한 I상 연구
18.	ABX + AC + G-CSF (+허셉틴(등록상표))	AC + G-CSF q2wk x 4 후 ABX: 260 mg/m^2 q2wk x 4 (HER2+ pts에 대해 + 허셉틴(등록상표)):	유방암- 보조요법	초기 단계의 유방암에 대한 조밀 투여 보조 화학요법에서의 아브락산 (상표명)
19.	ABX + AC + G-CSF (+허셉틴(등록상표))	조밀 투여 AC + G-CSF 후 ABX HER2+ pts에 대해 + 허셉틴(등록상표): qwk	유방암- 보조요법	유방암에서의 아브락산 (상표명)의 II상 예비 보조 임상시험
20.	ABX + AC	AC 후 ABX: 260 mg/m^2 대 AC 후 탁솔(등록상표) Rx 길이 16 wks	유방암- 보조요법	보조 조밀 투여 등록 임상시험
21.	ABX + AC (+G-CSF)	AC q2wk 후 ABX: 260 mg/m^2+G-CSF q2wk Rx 길이 16 wks	유방암- 보조요법	유방암에서의 아브락산(상표명)의 II상 조밀 투여 예비 보조 연구
22.	ABX + AC (+ 아바스틴 (등록상표))	조밀 투여 AC 후 ABX (HER2+ pts에서의 + 아바스틴(등록상표)):	유방암- 보조요법	예비 보조 유방암 연구
23.	ABX + AC	AC 후 ABX q2wk 또는 q3wk	유방암- 보조요법	BIG 연구: 조밀 투여 대 표준 보조 화학요법
24.	ABX + (ABI-007) + AC + 뉴라스타 (등록상표)	AC 후 ABX q2wk x 4	유방암- 보조요법	II상- 조밀 투여 섭생의 안정성 평가의 예비 연구 - AC X 4 → ABI-007 X4 Q2 WEEKS+ 뉴라스타(등록상표)- 초기 유방암의 위험이 높은 여성에서의 보조 화학요법으로서 제공됨
25.	ABX + FEC (허셉틴(등록상표))	ABX: 100 mg/m^2 qwk x 12 후 5-FU: 500 mg/m^2 q3wk 에피루비신 100mg/m^2 (허셉틴(등록상표) 부재하에) 또는 에피루비신 : 75 mg/m^2 (HER2+ pts에 대해 + 허셉틴(등록상표)) 시클로포스파미드 : 500 mg/m^2 q3wk	국소적 진행성 유방암 - 신보조요법	국소적 진행성 유방암에서 나노입자 알부민 결합 파클리탁셀 (아브락산 (상표명)) 후 5-플루오로우라실, 에피루비신, 시클로포스파미드(FEC)를 순차적으로 매주 투여하는 신보조 화학요법의 II상 연구

[0121]

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
26.	ABX + 겜시타빈 + 에피루비신	아암 1: 신보조요법: 겜시타빈: 2000 mg/m^2, ABX: 175 mg/m^2, 에피루비신 50 mg/m^2 q2wk x 6 아암 2: 보조요법 : 겜시타빈: 2000 mg/m^2, ABX: 220 mg/m^2 q2wk x 4	유방암-신보조요법	국소적 진행성 또는 염증성 유방암에서의 신보조요법인 겜시타빈, 에피루비신, ABI-007 (GEA)의 조밀 투여의 II상 임상시험
27.	ABX + 허셉틴(등록상표)	ABX: 260 mg/m^2 q2wk + 허셉틴(등록상표) 후 나벨빈(등록상표) + 허셉틴(등록상표):	유방암-신보조요법	신보조요법의 II상 멀티센터 연구
28.	ABX + 카르보플라틴 (+ 허셉틴(등록상표)) + AC	TAC 대 AC 후 ABX + 카르보플라틴 대 AC 후 ABX + 카르보플라틴 + 허셉틴(등록상표):	유방암-신보조요법	유방암을 앓는 환자에서의 신보조 화학요법의 3 아암 무작위 조밀 투여 II상 임상시험
29.	ABX + 카페시타빈	ABX: 260 mg/m^2 q3wk x 4 크셀로다(등록상표) 850 mg/m^2 D1-14 q3wk x 4	유방암-신보조요법	국소적 진행성 유방암에서의 아브락산(상표명) 및 카페시타빈의 II상 신보조요법 임상시험
30.	ABX + 카르보플라틴 (+ 아바스틴 (등록상표))	HER2+ pts에서의 ABX qwk 카르보플라틴 qwk + 아바스틴(등록상표)	유방암-신보조요법	임상 단계 I-III에서의 나노입자 파클리탁셀 (ABI-007, 아브락산 (상표명))과 카르보플라틴 및 아바스틴(등록상표)을 매주 투여하는 신보조 화학요법(NCT)의 I/II상 임상시험
31.	ABX + 카르보플라틴 + 허셉틴 (등록상표) + 아바스틴(등록상표)	ABX: 100 mg/m^2 qwk x 3/4 카르보플라틴: AUC = 5 + 허셉틴(등록상표) + 아바스틴(등록상표) 4주 주기 (X 6)	유방암-신보조요법	HER2-neu 유전자 증폭된 유방암 종양에서의 수술전 요법으로서 매주 트라스투주맙 ABI-007 및 카르보플라틴과 함께 투여하는 베바시주맙의 II상 연구
32.	ABX + 라파티닙	ABX: 260 mg/m^2 q3wk 라파티닙: 1000mg/일	유방암-신보조요법	ABI-007 (아브락산(상표명))과 GW572016 (라파티닙)을 조합한 예비 신보조요법 임상시험

[0123]

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
33.	ABX + 카페시타빈	ABX: 200 mg/m^2 q3wk x 4 크셀로다(등록상표) : 1000 mg/m^2 D1-14 q3wk x 4	유방암-신보조요법	국소적 진행성 유방암에서의 아브락산(상표명) 및 카페시타빈의 II상 신보조요법 임상시험
34.	ABX ± 아바스틴(등록상표) + AC (+ G-CSF)	ABX qwk ± 아바스틴(등록상표) 후 qwk + C 매일 대 탁솔(등록상표) qwk ± 아바스틴(등록상표) 후 A qwk + C 매일	유방암-신보조요법	파클리탁셀 대 아브락산 (상표명)(아바스틴(등록상표)의 존재 또는 부재하에)과 독소루비신 및 시클로포스파미드 + G-CSF를 조합한 III상 임상시험
35.	ABX + AC	ABX 후 AC	유방암-신보조요법	유전자 발현을 분석한 II상 신보조요법 임상시험
36.	ABX + 카르보플라틴 + 아바스틴(등록상표)	ABX: 300 mg/m^2 q3wk 카르보플라틴 : AUC = 6 q3wk 아바스틴(등록상표) : 15 mg/kg 4주기	1차 진행성 NSCLC	진행성 비-편평 비-소세포 폐암을 앓는 환자에서의 아브락산(상표명), 카르보플라틴 및 아바스틴 (등록상표)의 개방 표지 II상 임상시험
37.	ABX + 카르보플라틴	L1: ABX: 225 mg/m^2 L2: ABX: 260 mg/m^2 L3: ABX: 300 mg/m^2 코호트 1-4: ABX q3wk 코호트 5-7: ABX 매주 코호트 8: 카르보플라틴을 AUC=6으로 고정시킨 75명의 추가 환자 q3wk	1차 진행성 NSCLC	진행성 비-소세포 폐암에서의 아브락산 (상표명) 및 카르보플라틴의 II상 독성 예비 연구
38.	ABX + 카르보플라틴	카르보플라틴 : AUC = 6 + ABX 대 카르보플라틴:AUC=6+탁솔(등록상표) : 225 mg/m^2	1차 진행성 NSCLC	III상 등록 - NSCLC 1차 요법
39.	ABX + 카르보플라틴	ABX: 100 mg/m^2 d1, 8, 15 카르보플라틴: AUC = 6 q4wk 보정 : ABX: 125 mg/m^2 D1, 8, 15	1차 진행성 NSCLC	1차 NSCLC에서의 아브락산(상표명) + 카르보플라틴의 매주 II상 연구
40.	ABX + 카르보플라틴+ 아바스틴(등록상표)	매주	NSCLC	
41.	ABX + 카르보플라틴	아암 1: ABX: 100, 125, 150 mg/m^2 D1, 8, 15 q4wk 아암 2: ABX 220, 260, 300, 340 mg/m^2 q3wk 아암 3: ABX 100, 125, 150 mg/m^2 D1, 8 카르보플라틴: 모든 아암에서 AUC=6	폐암-진행성 고형 악성 종양	진행성 고형 악성 종양을 앓는 환자에서의 매주 및 매3주 일정의 카르보플라틴 및 아브락산(상표명)의 I상 임상시험

[0125]

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
42.	ABX + 겜시타빈 또는 ABX + 아바스틴(등록상표)		NSCLC	아브락산(상표명)과 겜시타빈 또는 아바스틴 (등록상표)의 조합
43.	ABX + 겜시타빈		NSCLC	아브락산(상표명)과 겜시타빈을 조합한 I상 임상시험
44.	ABX + 카르보플라틴 + 아바스틴(등록상표)	ABX: 225, 260, 300 mg/m^2 카르보플라틴 : AUC = 6 q3wk + 아바스틴(등록상표)	폐암	아브락산(상표명) 및 카르보플라틴 AUC 6 + 아바스틴(등록상표)의 I/II상 연구 (표준 3+3 I상으로 고안; II상: 40 pts)
45.	ABX + 알림타(등록상표)	ABX: 220, 260, 300 mg/m^2 q3wk 퓸브레세드 : 500mg q3wk	폐암	2차 NSCLC에 대한 아브락산 (상표명) + 알림타 (등록상표)의 I/II상 연구
46.	ABX + 시스플라틴		폐암	진행성 NSCLC에서의 아브락산(상표명) + 시스플라틴의 I/II상 임상시험
47.	ABX + 나벨빈(등록상표)+ 시스플라틴		폐암	진행성 NSCLC의 치료를 위한 아브락산(상표명), 나벨빈(등록상표) 및 시스플라틴의 I/II상 연구
48.	ABX + 카르보플라틴	ABX: 300 mg/m^2 q3wk 카르보플라틴: AUC =6 q3wk	SCLC	광범위한 단계의 소세포 폐암에서의 아브락산(상표명) 및 카르보플라틴의 II상 임상시험
49.	ABX + 카르보플라틴	ABX: 100 mg/m^2 qwk x 3/4 카르보플라틴: AUC = 6	난소암	재발성 난소암에서의 아브락산(상표명) + 카르보플라틴의 II상 임상시험
50.	ABX + 카르보플라틴	ABX: qwk ABX: q3w 카르보플라틴: 두 아암에서 AUC=6	난소암	진행성 난소암의 치료를 위한 아브락산(상표명) + 카르보플라틴의 I상 연구
51.	ABX + 카르보플라틴	ABX: ABI-CA034에 의한 TBD 대 탁솔(등록상표) 175 mg/m^2 카르보플라틴: 두 아암에서 AUC=6	난소암	1차, 최적으로 덩어리를 제거한 등록 임상시험. 카르보플라틴 AUC 6 + ABX 대 카르보플라틴 + 탁솔(등록상표) 종말점: 재발없이 생존, 생존

[0127]

[0129]

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
52.	ABX + 아바스틴(등록상표)	ABX: 100 mg/m^2 qwk x 3/4 아바스틴(등록상표): 10mg/m^2 q2wk	난소암	재발성, 백금 내성 일차 표피 난소 또는 일차 복막 암종을 앓는 환자에서의 베바시주맙 및 아브락산(상표명)의 II상 연구
53.	ABX + 5-FU + 시스플라틴	ABX: D1 5-FU: 750 mg/m^2 CIV x 5 시스플라틴 : 75 mg/m^2 D1 후 XRT/수술	두경부암	아브락산(상표명)과 5-FU 및 시스플라틴을 조합한, 절제불가능한 국소성 두경부암의 II상
54.	ABX + 5-FU + 시스플라틴	5-FU: 750 mg/m^2 CIV x 5 시스플라틴: 75 mg/m^2 D1 ± ABX D1 후 XRT/수술	두경부암	아브락산(상표명)의 존재 또는 부재하에5-FU 및 시스플라틴의 절제불가능한 국소성 두경부암의 III상
55.	ABX + 세툭시맙		두경부암	국소적 진행성 또는 전이성 두경부암의 1차 치료에서 아브락산(상표명)과 세툭시맙을 조합한 II상 멀티센터 임상시험
56.	ABX + 라파마이신	ABX: 100mg/m^2 qwk 라파마이신: 5-40mg 투여량 상승	고형 종양	진행성 고형 종양에서 라파마이신과 아브락산(상표명)을 조합한 I상 연구
57.	ABX + 사트라플라틴		고형 종양	아브락산(상표명) 및 사트라플라틴의 I상 임상시험
58.	ABX + 겜시타빈	ABX: 180, 220, 260, 300, 340 mg/m^2 q3wk 겜시타빈: 1000mg/m^2 D1 및 D8	진행성 고형 종양	아브락산(상표명)과 겜시타빈을 조합한 I상 연구
59.	ABX + 게피티닙	ABX: 100 mg/m^2 qwk x 3/4 게피티닙: 1000mg/d에서 시작 (X2)	진행성 고형 종양	매주 아브락산(상표명)에 앞서 제공된 게피티닙 화학민감화 펄스의 I상 투여량 상승 연구
60.	ABX + 아바스틴(등록상표)		전이성 흑색종	전이성 흑색종에서의 아브락산(상표명) 및 아바스틴(등록상표)의 II상 연구
61.	ABX + 아바스틴(등록상표)		흑색종	악성 흑색종을 앓는 환자를 위한 요법으로서의 아브락산(상표명) 및 아바스틴(등록상표)

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
62.	ABX + 카르보플라틴		전이성 흑색종	전이성 흑색종에서의 아브락산(상표명)및 카르보플라틴의 II상 연구
63.	ABX + 소라페닙 + 카르보플라틴	ABX: qwk 소라페닙 : D2-19 카르보플라틴 : AUC = 6 D1	전이성 흑색종	전이성 흑색종에서 아브락산(상표명)과 카르보플라틴 및 소라페닙을 조합한 II상 연구
64.	ABX + 카페시타빈		전이성 결장직장암 (옥살리플라틴-등록 요법 및 이리노테칸-등록 요법 실패 후) 췌장암	진행성 또는 전이성 결장직장암을 앓는이전에 치료받은 환자에서 아브락산(상표명)과 크셀로다(등록상표)를 조합한 II상 임상시험
65.	ABX + 겜시타빈	매주	췌장암	췌장암에서 아브락산 (상표명)과 겜시타빈을 조합한 I상 연구
66.	ABX + 겜시타빈	ABX + 겜시타빈 대 겜시타빈	췌장암	췌장암에서의 III상 등록 임상시험
67.	ABX + 항맥관형성제			항맥관형성제, 예를 들어 아바스틴(등록상표)과 조합한 아브락산(상표명)
68.	ABX + 프로테아좀 억제제			프로테아좀 억제제, 예를 들어 벨카데(등록상표)와 조합한 아브락산(상표명)
69.	ABX + EGFR 억제제			EGFR 억제제, 예를 들어 타르세바(등록상표)와 조합한 아브락산(상표명)

[0131]

[0133] 본원 (예를 들어, 표 1)에 사용된 바와 같이, ABX는 아브락산(상표명)을 나타내고; GW572016은 라파티닙을 나타내고; Xel은 카페시타빈 또는 크셀로다(등록상표)를 나타내고; 베바시주맙은 또한 아바스틴(등록상표)으로 공지되어 있고; 트라스투주맙은 또한 허셉틴(등록상표)으로 공지되어 있고; 펨브렉세드는 또한 알림타(등록상표)로 공지되어 있고; 세툭시맙은 또한 에르비툭스(등록상표)로 공지되어 있고; 게피티닙은 또한 이레싸(등록상표)로 공지되어 있으며; FEC는 5-플루오로우라실, 에피루비신 및 시클로포스파미드의 조합을 나타내고; AC는 아드리아마이신과 시클로포스파미드의 조합을 나타내고; TAC는 FDA 승인된 보조제 유방암 섭생을 나타내고; RAD001은 라파마이신의 유도체를 지칭하고; NSCLC는 비-소세포 폐암을 나타내고; SCLC는 소세포 폐암을 나타낸다.

[0134] 본원 (예를 들어, 표 1)에 사용된 AUC는 곡선 아래 부분을 나타내고; q4wk는 매 4주당 투여를 나타내고; q3wk는 매 3주당 투여를 나타내고; q2wk는 매 2주당 투여를 나타내고; qwk는 매주 투여를 나타내고; qwk x 3/4는 3주 동안 매주 투여 후 4주째 쉬는 것을 나타내고; qwk x 2/3는 2주 동안 매주 투여 후 3주째 쉬는 것을 나타낸다.

[0135] **방사선 요법과 수술의 조합 요법**

[0136] 다른 국면에서, 본 발명은 탁산 (특히, 탁산이 포함된 나노입자) 및 담체 단백질을 투여하는 것을 포함하는 제1 요법, 및 방사선 및/또는 수술을 포함하는 제2 요법을 포함하는 증식성 질환 (예컨대, 암)의 치료 방법을 제공한다.

[0137] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 a) 개체에게 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 제1 요법 및 b) 방사선 요법, 수술 또는 이들의 조합을 포함하는 제2 요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 담체 단백질 (예컨대, 알부민)로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 제2 요법은 방사선 요법이다. 일부 실시양태에서, 제2 요법은 수술이다.

[0138] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 a) 개체에게 파클리탁셀 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 제1 요법 및 b) 방사선 요법, 수술 또는 이들의 조합을 포함하는 제2 요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 요법은 방사선 요법이다. 일부 실시양태에서, 제2 요법은 수술이다. 일부

실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물 조성물은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 조성물 내 알부민 대 파클리탁셀의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 9:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이고, 파클리탁셀/알부민 조성물은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이고, 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산(상표명)이다.

[0139] 나노입자 조성물은 방사선 및/또는 수술 전에, 방사선 및/또는 수술 후에 또는 방사선 및/또는 수술과 동시에 투여할 수 있다. 예를 들어, 나노입자 조성물의 투여는 수분 내지 수주 범위의 간격으로 방사선 및/또는 수술 요법에 선행되거나 후행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 요법과 제2 요법 사이의 시간은 탁산 및 방사선/수술이 세포에 유리한 조합 효과를 미칠 수 있도록 한다. 예를 들어, 나노입자 조성물 내 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)은 방사선 및/또는 수술 전 약 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120시간 중 어느 하나 미만에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 방사선 및/또는 수술 전 약 9시간 미만에 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 방사선/수술 전 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 중 어느 하나 미만에 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)은 방사선 및/또는 수술 후 약 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108 또는 120시간 중 어느 하나 미만에 투여된다. 일부 실시양태에서, 두 요법 사이의 간격이 수 일 내지 수 주가 되도록 치료 시간을 상당히 연장하는 것이 바람직할 수 있다.

[0140] 본원에 고려된 방사선에는, 예를 들어 γ-선, X-선 (외부 빔) 및 종양 세포로의 방사선동위원소 직접 전달이 포함된다. 다른 형태의 DNA 손상 인자에는 또한 마이크로파가 고려되고, UV 방사선조사도 고려된다. 방사선은 투여량-분할 일정으로 단일 투여량 또는 일련의 적은 투여량으로 제공될 수 있다. 본원에 고려된 방사선의 양은 약 1 내지 약 100 Gy, 예를 들어 약 5 내지 약 80, 약 10 내지 약 50 Gy, 또는 약 10 Gy의 범위에 있다. 총 투여량은 분할된 섭생으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 상기 섭생은 2 Gy의 분할된 개별 투여량을 포함할 수 있다. 방사선동위원소의 투여 범위는 광범위하게 다양하고, 동위원소의 반감기 및 방사된 방사선의 강도와 유형에 따라 달라진다.

[0141] 방사선이 방사선활성 동위원소의 사용을 포함할 경우, 상기 동위원소는 방사선뉴클레오티드를 표적 조직으로 전달하는 표적화제, 예컨대 치료 항체와 결합될 수 있다. 적합한 방사선활성 동위원소에는 아스타틴^{211}, ^{14}탄소, ^{51}크로뮴, ^{36}염소, ^{57}철, ^{58}코발트, 구리^{67}, ^{152}Eu, 갈륨^{67}, ^{3}수소, 요오드^{123}, 요오드^{131}, 인듐^{111}, ^{59}철, ^{32}인, 레늄^{186}, ^{75}셀레늄, ^{35}황, 테크니슘^{99m} 및/또는 이트륨^{90}이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0142] 일부 실시양태에서, 방사선을 개체에게 충분히 조사하여, 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 중 어느 하나와 동일한 정도의 치료를 수행하는데 필요한 나노입자 조성물 내 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)의 통상적인 투여량을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내 탁산을 충분히 투여하여, 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 중 어느 하나와 동일한 정도의 치료를 수행하는데 필요한 방사선의 통상적인 투여량을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 방사선 둘 다의 투여량은 각각 단독으로 사용한 경우에 상응하는 통상적인 투여량에 비해 감소된다.

[0143] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물과 방사선 요법의 조합 투여는 초-상가효과를 발생시킨다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)은 90 mg/kg을 1회 투여하고, 방사선은 매일 80 Gy로 5회 조사한다.

[0144] 본원에 기술된 수술에는 모든 암 조직 전체 또는 일부를 물리적으로 제거, 절개 및/또는 파괴하는 절제술이 포함된다. 종양 절제술은 종양의 일부 이상을 물리적으로 제거하는 것을 지칭한다. 종양 절제술 이외에, 수술 치료에는 레이저 수술, 냉동수술, 전기수술, 및 현미경 제어된 수술 (모스 (Mohs) 수술)이 포함된다. 표재 수술, 전암 또는 정상 조직의 제거도 고려된다.

[0145] 방사선 요법 및/또는 수술은 화학치료제 투여에 추가로 수행될 수 있다. 예를 들어, 상기 개체는 탁산-함유 나노입자 조성물 및 1종 이상의 다른 화학치료제를 먼저 투여하고, 이어서 방사선 요법 및/또는 수술에 적용시킬 수 있다. 별법으로, 상기 개체를 먼저 방사선 요법 및/또는 수술로 치료한 다음, 나노입자 조성물 및 1종 이상

의 다른 화학치료제를 투여할 수 있다. 다른 조합도 고려된다.

[0146] 화학치료제의 투여와 결합된 상기 개시된 나노입자 조성물의 투여는 동일하게 방사선 요법 및/또는 수술과 결합한 것에 적용될 수 있다.

[0147] 일부 실시양태에서, 탁산의 나노입자 조성물 및/또는 화학치료제는 표 2에 기술된 임의의 투여 섭생에 따라 방사선과 결합하여 투여된다.

[0148] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물; 및 b) 표 2의 1-5열에 제공된 바와 같은 방사선을 포함하는 제2 요법을 포함하는, 상기 개체에서 NSCLC를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 2의 1-5열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다.

[0149] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물; 및 b) 표 2의 6-9열에 제공된 바와 같은 방사선을 포함하는 제2 요법을 포함하는, 상기 개체에서 두경부암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 2의 6-9열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다.

[0150] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물; 및 b) 표 2의 10열에 제공된 바와 같은 방사선을 포함하는 제2 요법을 포함하는, 상기 개체에서 췌장암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 2의 10열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다.

[0151] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물; 및 b) 표 2의 11열에 제공된 바와 같은 방사선을 포함하는 제2 요법을 포함하는, 상기 개체에서 악성 위종양을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 화학치료제의 투여는 표 2의 11열에 나타낸 바와 같은 임의의 투여 섭생일 수 있다.

표 2

[0152]

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
1	ABX + 방사선		NSCLC	아브락산(상표명)을 방사선과 조합한 I/II상 임상시험
2	ABX + 카르보플라틴 + 방사선		NSCLC	아브락산(상표명) 및 카르보플라틴과 방사선을 조합한 I/II상 임상시험
3	ABX + 카르보플라틴 + 방사선	1 주기 ABX / 카르보플라틴 유도 후 매주 2 또는 3회 펄스 ABX + 방사선	NSCLC	NSCLC에서의 II상 화학방사선

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
4	ABX + 카르보플라틴 + 방사선		NSCLC	단계 III의 A&B PS2 NSCLC 환자에서의 아브락산(상표명) /카르보플라틴 유도 후 아브락산(상표명) + 방사선
5	ABX + 카르보플라틴 + 방사선	ABX qwk + 카르보플라틴 + 방사선 후 ABX q3wk + 카르보플라틴	NSCLC	II상 연구
6	ABX + 방사선		두경부암	두경부암에서 방사선민감화제로서의 아브락산(상표명)
7	ABX + 세툭시맙 + 방사선		두경부암	아브락산(상표명)과 세툭시맙 및 방사선을 조합한 I/II상
8	ABX + 카르보플라틴 + 5-FU + 히드록시우레아 + 방사선	유도 : ABX 135 mg/m^2 qwk + 카르보플라틴 : AUC = 2 후 동시 화학방사선: ABX: 100 mg/m^2 5-FU: 600 mg/m^2 히드록시우레아 : 5000 mg BID	두경부암	국소적 진행성 두경부암에 대한 아브락산 (상표명) 및 카르보플라틴 후 플루오로우라실, 히드록시우레아, 아브락산 (상표명) 및 IMRT와 유도 화학요법의 I/II상 연구
9	ABX + 카르보플라틴 + 에르비툭스 (등록상표) + 방사선	ABX: 20-50 mg/m^2 qwk x 7 투여량 상승 에르비툭스(등록상표): 400 mg/m^2 day 7, 250 mg/m^2 qwk x 7 카르보플라틴 : AUC = 1.5 qwk x 7 IMRT	경부암 국소적 진행성 두경부암	국소적 진행성 두경부의 편평세포암에서 아브락산(상표명)과 카르보플라틴, 세툭시맙 및 IMRT를 조합한 I상 임상시험
10	ABX + 겜시타빈 + 방사선	qwk	췌장암	국소적 진행성 췌장암에 대한 겜시타빈, 아브락산 (상표명) 및 외부 방사선의 매주 무작위 II상 임상시험
11	ABX + 시스플라틴 + 방사선		위장 악성종양	절제된 위/GEJ 악성종양을 앓는 환자에서 아브락산 (상표명)/시스플라틴과 방사선을 조합한 I/II상

[0154]

[0156] 일부 실시양태에서, 본 발명은 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는, 방사선 요법, 수술 또는 이들의 조합을 포함하는 제2 요법을 포함하여 증식성 질환 (예컨대, 암)을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0157] **규칙적인 요법**

[0158] 본 발명은 또한 규칙적인 요법 섭생을 제공한다. 개체에게 규칙적인 투여 섭생에 기초하여 탁산 (예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀, 또는 오르타탁셀) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료 방법, 발생 지연, 및 본원에 기술된 다른 임상 환경 및 구성에 적용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상기 방법은 증식성 질환 (예컨대, 암)의 치료에 유용하다.

[0159] 본원에 사용된 "규칙적인 투여 섭생"은 휴지기가 있는 고전적인 일정을 통해 성립된 최대 허용 투여량 보다 적은 투여량으로 지속적인 휴지기 없이 탁산을 빈번하게 투여하는 것을 지칭한다 (이하 "표준 MTD 일정" 또는 "표준 MTD 섭생"으로도 지칭함). 규칙적인 투여에서, 특정 기간에 걸쳐 표준 MTD 일정을 통해 그와 동일하거나 더 적거나 또는 더 높은 누적 투여량을 궁극적으로 투여할 수 있다. 일부 경우에서, 이는 투여 섭생을 수행하는 동안, 각 투여시에 투여되는 양을 감소시키면서 시간틀 및/또는 빈도를 연장시킴으로써 달성된다. 일반적으로, 본 발명의 규칙적인 투여 섭생을 통해 투여되는 탁산은 개체에서 더 잘 허용된다. 규칙적인 투여는 또한 유지

투여 또는 만성 투여로서 지칭될 수 있다.

[0160] 일부 실시양태에서, 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 탁산의 투여량은 고전적인 투여 섭생에 따른 최대 허용 투여량의 약 0.25% 내지 약 25%이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 탁산의 투여량은 고전적인 투여 섭생에 따른 최대 허용 투여량의 약 0.25 % 내지 약 25%이다.

[0161] 일부 실시양태에서, 투여 당 나노입자 조성물 내 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)의 투여량은 고전적인 투여 일정에 따라 동일한 제제 내의 동일한 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)에 대한 MTD의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24% 또는 25% 중 어느 하나 미만이다. 고전적인 투여 일정은 일반적으로 임상 환경에서 성립되는 투여 일정을 지칭한다. 예를 들어, 아브락산(상표명)에 대한 고전적인 투여 일정은 3주 일정, 즉 매 3주마다 조성물을 투여하는 것이다.

[0162] 일부 실시양태에서, 투여 당 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)의 투여량은 상응하는 MTD 값의 약 0.25% 내지 약 25% 사이, 예를 들어 상응하는 MTD 값의 약 0.25% 내지 약 20%, 약 0.25% 내지 약 15%, 약 0.25% 내지 약 10%, 약 0.25% 내지 약 20%, 및 약 0.25% 내지 약 25% 중 어느 하나이다. 고전적인 투여 일정에 따른 탁산에 대한 MTD 값은 공지되어 있거나, 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 예를 들어, 아브락산(상표명)이 고전적인 3주 투여 일정에 따라 투여되는 경우, MTD 값은 약 300 mg/m^{2}이다.

[0163] 일부 실시양태에서, 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 탁산의 투여량은 약 0.25 mg/m^2 내지 약 25 mg/m^{2}이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 탁산의 투여량은 약 0.25 mg/m^2 내지 약 25 mg/m^{2}이다.

[0164] 일부 실시양태에서, 각각의 투여시 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)의 투여량은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, 25 및 30 mg/m^2 중 어느 하나 미만이다. 예를 들어, 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)의 투여량은 약 0.25 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2, 약 0.25 mg/m^2 내지 약 25 mg/m^2, 약 0.25 mg/m^2 내지 약 15 mg/m^2, 약 0.25 mg/m^2 내지 약 10 mg/m^2 및 약 0.25 mg/m^2 내지 약 5 mg/m^{2}의 범위일 수 있다.

[0165] 나노입자 조성물 내 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)에 대한 투여 빈도에는 적어도 약 임의의 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회 또는 매일 중 어느 하나가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 전형적으로, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주 미만, 예컨대 약 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이 간격은 일정하다. 예를 들어, 상기 투여는 매일, 매 2일마다, 매 3일마다, 매 4일마다, 매 5일마다 또는 매주 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 투여는 1일 2회, 1일 3회 또는 그보다 빈번하게 수행될 수 있다.

[0166] 본원에 기술된 규칙적인 투여 섭생은 연장된 기간, 예컨대 약 수개월 내지 약 3년으로 연장될 수 있다. 예를 들어, 상기 투여 섭생은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 및 36개월 중 어느 하나의 기간으로 연장될 수 있다. 일반적으로, 투여 일정 내에 휴지기는 없다.

[0167] 규칙적인 섭생에 의해 투여되는 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)의 누적 투여량은 동일한 기간에 걸친 표준 MTD 투여 일정에 따라 투여되는 탁산의 양보다 많을 수 있다. 일부 실시양태에서, 규칙적인 섭생에 의해 투여되는 탁산의 누적 투여량은 동일한 기간에 걸친 표준 MTD 투여 일정에 따라 투여되는 탁산의 양과 동일하거나 더 적을 수 있다.

[0168] 본원에 제공된 교시는, 규칙적인 투여 섭생이 본원에 제공된 교시와 일치하게 및 개별의 표준 MTD 일정을 기초로 하여 일상적으로 고안될 수 있고, 이들 실험에 사용된 규칙적인 투여 섭생은 단순히 최적의 규칙적인 투여 섭생에 이르는 표준 MTD 일정을 만드는 투여 간격 및 기간의 가능한 변형 중 한 예로서 작용하는 것으로만 이해된다.

[0169] 본원에 기술된 규칙적인 투여 섭생은 단독으로 증식성 질환의 치료로서 사용되거나, 조합 요법, 예컨대 본원에 기술된 조합 요법에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 규칙적인 요법 투여 섭생은 표준 MTD 섭생을 통해 투여되는 다른 성립 요법과 조합하거나 결합하여 사용될 수 있다. "조합 또는 결합"은, 개체의 건강 또는 유발 요법의 다음 과정을 견디는 개체의 능력을 과도하게 손상시키지 않으면서 계속해서 종양 성장을 억제하려는 목적으로, 본 발명의 규칙적인 투여 섭생이 성립된 요법의 표준 MTD 섭생과 동시에 또는 유발 요법의 과정 사이에 수행하는 것을 의미한다. 예를 들어, 규칙적인 투여 섭생은 MTD 화학요법의 처음 단기 과정 후에 채택될 수 있다.

[0170] 본원에 기술된 규칙적인 투여 섭생에 기초하여 투여되는 나노입자 조성물은 개체 (예컨대, 인간)에게 다양한 경로, 예컨대 비경구 (정맥내, 동맥내, 폐내), 경구, 흡입, 혈관내, 근육내, 기관내, 피하, 안구내, 경막내 또는 경피로 투여될 수 있다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 기도의 상태를 치료하기 위해 흡입에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물은 호흡 상태, 예컨대 폐 섬유증, 폐쇄성 세기관지염, 폐암, 기관지폐포성 암종 등을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 경구로 투여된다.

[0171] 일부 다양한 예시적 실시양태가 하기에 제공된다.

[0172] 일부 실시양태에서, 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 탁산의 투여량은 고전적인 투여 섭생에 따른 최대 허용 투여량의 약 0.25% 내지 약 25%이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 담체 단백질 (예컨대, 알부민)로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 투여 당 탁산의 투여량은 최대 허용 투여량의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24% 또는 25% 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 적어도 매주 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (즉, 매일) 중 어느 하나로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이 간격은 약 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 및 1일 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 및 36개월 중 어느 하나의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0173] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 탁산의 투여량은 고전적인 투여 섭생에 따른 최대 허용 투여량의 약 0.25% 내지 약 25%이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 조성물 내 알부민 대 파클리탁셀의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 9:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이고, 파클리탁셀/알부민 조성물은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이고, 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산(상표명)이다.

[0174] 일부 실시양태에서, 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 탁산의 투여량은 약 0.25 mg/m^2 내지 약 25 mg/m^2이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 담체 단백질 (예컨대, 알부민)로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 투여 당 탁산의 투여량은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22 및 25 mg/m^2 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 적어도 매주 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (즉, 매일) 중 어느 하나로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이 간격은 약 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 및 1일 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 및 36개월 중 어느 하나의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0175] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 나노입자 조성물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이 간격은 약 1주일 이하이며, 각각의 투여시 탁산의 투여량은 약 0.25 mg/m^2 내지 약 25 mg/m^2이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물은 계면

활성제 (예컨대, 크레모포르)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 조성물 내 알부민 대 파클리탁셀의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 9:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이고, 파클리탁셀/알부민 조성물은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 파클리탁셀/알부민 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이고, 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산(상표명)이다.

[0176] 일부 실시양태에서, 아브락산(상표명) (또는 다른 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물)은 매일 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 아브락산(상표명)은 매일 약 6 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 아브락산(상표명)은 매일 약 6 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 아브락산(상표명)은 매일 약 3 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0177] 본 발명은 또한 본원에 기술된 규칙적인 섭생(들)에서 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 상기 조성물은 개체에게 규칙적인 투여 섭생, 예컨대 본원에 기술된 투여 섭생을 통해 투여된다.

[0178] **본 발명의 다른 국면**

[0179] 다른 국면에서, 탁산 (파클리탁셀, 도세탁셀 또는 오르타탁셀 포함) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 오르타탁셀 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 티오콜히친 또는 이의 유도체 (예컨대, 이량체성 티오콜히친) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 이량체성 콜히친 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 임의의 Nab-5404, Nab-5800 및 Nab-5801 (및 일부 실시양태에서 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 것)이다.

[0181] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법을 제공하며, 여기서 나노입자 조성물은 표 3에 기술된 임의의 투여 섭생에 따라 투여된다. 일부 실시양태에서, 암은 탁산 불응성 전이성 유방암이다.

표 3

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
1.	ABX 단독	ABX: 125 mg/m^2 qwk x 3/4	전이성 유방암	탁산 불응성 MBC 환자에서 매주 아브락산(상표명)으로 치료한 II상 연구
2.	ABX 단독	아암 1: ABX 130 mg/m^2 qwk 아암 2: ABX 260 mg/m^2 q2wk 아암 3: ABX 260 mg/m^2 q3wk	전이성 유방암	1차 Her-2-MBC 환자에서의 3-아암 II상 임상시험
3.	ABX 단독 (카프크솔)	ABX: 260 mg/m^2 q3wk 대 탁솔 : 175 mg/m^2 q3wk	전이성 유방암	전이성 유방암을 앓는 환자에서 카프크솔 (크레모포르-무함유 나노입자 파클리탁셀) 및 크레모포르-계제화된 파클리탁셀의 효능 및 안정성을 평가하기 위한 II상 제어된 무작위 개방 표지 연구
4.	ABX 단독	아암 1: ABX 매주 아암 2: ABX q3wk 아암 3: 매주 탁솔	전이성 유방암	1차 및 2차 MBC에서 생물학적 관계를 분석한 3-아암 II상 임상시험
5.	ABX 단독	ABX: 300 mg/m^2 q3wk	단계 IIA, IIB, IIIA, IIIB 및 IV의 유방암	임상 단계 IIA, IIB, IIIA, IIIB 및 IV(무상초기 포함)의 유방암을 앓는 여성에서의 신보조 화학요법(NCT) 및 나노입자 파클리탁셀 (ABI-007, 아브락산)의 II상 임상시험
6.	ABX 단독	ABX: 125 mg/m^2 qwk x 3/4	1차 진행성 NSCLC	1차 진행성 NSCLC에서의 아브락산 단일요법의 I/II상 연구
7.	ABX 단독	ABX 260 mg/m^2 q3wk	1차 NSCLC	1차 NSCLC에서의 ABX 단일 II상
8.	ABX 단독	아암 1: ABX q3wk 아암 2: ABX qwk 투여량 TBD	2차 NSCLC	2차 NSCLC에서의 아브락산 단일요법의 II상 연구
9.	ABX 단독	ABX: 100mg/m^2 qwk vs ABX: 260 mg/m^2 q3wk	전립선암	선두 HRP에서의 매주 대 매3주 아브락산(상표명) 투여의 무작위 II상 연구
10.	ABX 단독	ABX qwk	전립선암	1차 전립선암에서의 II상 ABX
11.	ABX 단독	ABX: 150 mg/m^2 qwk x 3/4 2주기 동안	전립선암	II상 신보조요법 연구
12.	ABX 단독	ABX: 100 mg/m^2 qwk (휴지기 없음)	전립선암	매주 II상 ABX 100mg (휴지기 없음)

[0182]

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
13.	ABX 단독	ABX: 100 mg/m^2 (이전에 치료됨) ABX: 150 mg/m^2 (비치료) qwk x 3/4	악성 흑색종	이전에 치료된 및 비치료된 전이성 흑생종 환자의 II상
14.	ABX 단독	ABX: 125 mg/m^2 qwk x 3/4	자궁경부 암종	자궁경부의 지속성 또는 재발성 암종 치료에서의 ABX의 II상 연구
15.	ABX 단독		난소암	진행성 난소암(3차) 치료를 위한 아브락산의 II상 연구
16.	ABX 단독 (ABI-007)		비-혈액 악성종양	비-혈액 악성종양의 치료를 위한 ABI-007의 II상 단일 치료 용도. 특별 용도.

[0183]

[0184] **나노입자 조성물**

[0185] 본원에 기술된 나노입자 조성물은 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함한다 (다양한 실시양태에서, 본질적으로 이로 이루어짐). 저 수용성 약물 (예컨대, 탁산)의 나노입자는, 예를 들어 미국 특허 제5,916,596호; 동 제6,506,405호; 및 동 제6,537,579호 및 미국 특허 공개 제2005/0004002 A1호에 기술되어 있다. 하기에 제공된 기술이 탁산에 한정되긴 하지만, 다른 약물, 예컨대 라파마이신, 17-AAG, 및 이량체성 티오콜히친에도 동일하게 적용되는 것으로 이해된다.

[0186] 일부 실시양태에서, 조성물은 평균 직경이 약 1000 나노미터(nm) 이하, 예컨대 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 및 100 nm 중 어느 하나 이하인 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 상기 나노입자의 평균 직경은 약 150 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 상기 나노입자의 평균 직경은 약 100 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 상기 나노입자의 평균 직경은 약 20 내지 약 400 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 상기 나노입자의 평균 직경은 약 40 내지 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 멸균성-여과성이다.

[0187] 본원에 기술된 나노입자는 무수 제제 (예컨대, 동결건조 조성물) 내에 존재할 수 있거나, 또는 생체적합성 매질 중에 현탁될 수 있다. 적합한 생체적합성 매질에는 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 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0188] 용어 "단백질"은 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함하고/거나 비-아미노산이 개재되는 임의의 길이의 (전장 또는 단편 포함) 폴리펩티드 또는 아미노산 중합체를 지칭한다. 상기 용어에는 또한 자연적으로 또는 개재에 의해 변형 (예를 들어, 이황 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 임의의 다른 조작 또는 변형)된 아미노산 중합체가 포함된다. 또한 이 용어에는, 예를 들어 아미노산의 1종 이상의 유사체 (예를 들어, 비천연 아미노산 등 포함)를 함유하는 폴리펩티드, 및 당업계에 공지된 다른 변형물이 포함된다. 본원에 기술된 단백질은 자연적으로 발생된 것, 즉 천연원 (예컨대, 혈액)으로부터 수득하거나 유래된 것, 또는 합성된 것 (예컨대, 화학적으로 합성되거나, 또는 재조합 DNA 기술에 의해 합성된 것)일 수 있다.

[0189] 적합한 담체 단백질의 예에는 혈액 또는 혈장에서 통상적으로 발견되는 단백질 (예를 들어, 알부민, IgA를 포함하는 면역글로불린, 지질단백질, 아포지질단백질 B, 알파산 당단백질, 베타-2-거대글로불린, 티로글로불린, 트랜스페린, 피브로넥틴, 인자 VII, 인자 VIII, 인자 IX, 인자 X 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아님)이 포함된다. 일부 실시양태에서, 담체 단백질은 비-혈액 단백질, 예컨대 카세인, α-락트알부민 및 β-락토글로불린이다. 담체 단백질은 천연으로 또는 합성으로 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체에는 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민이 포함된다. 인간 혈청 알부민 (HSA)은 M_r 65K의 고 수용성 구형 단백질이고, 585개의 아미노산으로 이루어져 있다. HSA는 혈장에서 가장 풍부한 단백질이며, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70-80%를 담당한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개의 이황 가교, 1개의 유리 티올 (Cys 34) 및 단일 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. HSA 용액의 정맥내 사용은 혈액량감소 쇼크의 예방 및 치료에 대해 지시되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)] 및 [Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)] 참조), 신생아 고빌리루빈혈증 치료에서의 수혈과 연결되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)] 참조). 다른 알부민, 예컨대 소 혈청 알부민이 고려된다. 상기 비-인간 알부민의 사용은, 예를 들어 비-인간 포유동물, 예컨대 가축 (애완동물 및 농축)에서 이들 조성물을 사용하는 환경에서 적절할 수 있다.

[0190] 인간 혈청 알부민 (HSA)은 여러 소수성 결합 부위 (총 8개의 지방산, HSA의 내부 리간드)를 가지며, 다양한 탁산 세트, 특히 중성 및 음성으로 하전된 소수성 화합물과 결합한다 (문헌 [Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)]). 2개의 고 친화성 결합 부위는 HSA의 서브도메인 HA 및 IIIA 내에 있는 것으로 제안되었는데, 이는 극성 리간드 특성에 대해 부착점으로서 기능하는 표면 가까이에서 하전된 리신 및 아르기닌 잔기를 갖는 고도로 연장된 소수성 포켓이다 (예를 들어, 문헌 [Fehske et al., Biochem. Pharmcol, 30, 687-92 (198a)], [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 (199b)] 및 [Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)] 참조). 파클리탁셀 및 프로포폴은 HSA에 결합하는 것으로 나타났다 (예를 들어, 문헌 [Paal et al., Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (200a)], [Purcell et al., Biochim. Biophys. Acta, 1478(a), 61-8 (2000)], [Altmayer et al.,

Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995)] 및 [Garrido et al., Rev. Esp. Anestestiol. Reanim., 41, 308-12 (1994)] 참조). 또한, 도세탁셀은 인간 혈장 단백질에 결합하는 것으로 나타났다 (예를 들어, 문헌 [Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)] 참조).

[0191] 상기 조성물 내 담체 단백질 (예컨대, 알부민)은 일반적으로 탁산에 대한 담체로서 작용하는데, 즉 조성물 내 담체 단백질은 탁산이 수성 매질 중에 더 쉽게 현탁될 수 있게 하거나, 또는 현탁액이 조성물에 비해 담체 단백질을 포함하지 않도록 유지하는 것을 돕는다. 이로써 탁산을 용해시키기 위한 독성 용매 (또는 계면활성제)의 사용을 피할 수 있고, 따라서 개체 (예컨대, 인간) 내 탁산 투여로 인한 1종 이상의 부작용을 줄일 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 계면활성제, 예컨대 크레모포르 (크레모포르 EL(등록상표) 포함, 바스프(BASF))를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 계면활성제를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대, 전혀 함유하지 않음). 나노입자 조성물을 개체에게 투여했을 때, 조성물 내 크레모포르 또는 계면활성제의 양이 1종 이상의 부작용(들)을 야기하기에 충분하지 않을 경우, 조성물은 "크레모포르를 실질적으로 함유하지 않거나" 또는 "계면활성제를 실질적으로 함유하지 않는" 것이다.

[0192] 본원에 기술된 조성물 내 담체 단백질의 양은 조성물 내 다른 성분에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 현탁액, 예를 들어 안정한 콜로이드성 현탁액 (예컨대, 나노입자의 안정한 현탁액)의 형태로 탁산을 안정화시키기에 충분한 양의 담체 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 담체 단백질은 수성 배지 내 탁산의 침강율을 감소시키는 양이다. 입자-함유 조성물에 있어서, 담체 단백질의 양은 또한 탁산의 나노입자의 크기 및 밀도에 따라 달라진다.

[0193] 탁산이 수성 매질 (예컨대, 가시적인 침전물 또는 침강물 부재) 중에 연장된 시간의 기간 동안, 예컨대 적어도 약 0.1, 0.2, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 또는 72시간 중 어느 하나 동안 현탁된 상태로 남아있을 경우, 수성 현탁액 중에서 "안정하다." 상기 현탁액은 반드시 그런 것은 아니지만, 일반적으로 개체 (예컨대, 인간)에게 투여하기에 적합하다. 상기 현탁액의 안정성은 일반적으로 (반드시 그런 것은 아님) 저장 온도 (예컨대, 실온 (예컨대, 20-25℃) 또는 냉동 상태 (예컨대, 4℃))에서 평가된다. 예를 들어, 현탁액은 맨눈으로 봤을 때 또는 현탁액 제조 후 약 15분에 광학 현미경으로 1000배 확대해서 봤을 때, 가시적인 면상침전 또는 입자 응집이 나타나지 않을 때, 안정하다. 안정성은 또한 가속화시킨 시험 상태, 예컨대 약 40℃ 초과의 온도에서 평가될 수 있다.

[0194] 일부 실시양태에서, 담체 단백질은 특정 농도에서 수성 현탁액 중 탁산을 안정화시키기에 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 상기 조성물 내 탁산의 농도는 약 0.1 내지 약 100 mg/ml, 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 약 5 mg /ml 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 탁산의 농도는 적어도 약 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 및 50 mg/ml 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 담체 단백질은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)의 사용을 피하는 양으로 존재해서, 상기 조성물은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)를 함유하지 않거나 실질적으로 함유하지 않는다.

[0195] 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 담체 단백질을 약 0.1% 내지 약 50% (w/v) (예를 들어 약 0.5% (w/v), 약 5% (w/v), 약 10% (w/v), 약 15% (w/v), 약 20% (w/v), 약 30% (w/v), 약 40% (w/v), 또는 약 50% (w/v)) 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 담체 단백질을 약 0.5% 내지 약 5% (w/v) 포함한다.

[0196] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내 담체 단백질, 예를 들어 알부민, 대 탁산의 중량비는, 탁산이 세포에 결합하거나 세포에 의해 수송되기에 충분한 양이다. 담체 단백질 대 탁산의 중량비는 상이한 담체 단백질 및 탁산 조합에 대해 최적화되어야 할 것인데, 예를 들어 알부민 대 탁산의 중량비 (w/w)는 약 0.01:1 내지 약 100:1, 약 0.02:1 내지 약 50:1, 약 0.05:1 내지 약 20:1, 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 담체 단백질 대 탁산의 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, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하, 및 3:1 이하 중 어느 하나이다.

[0197] 일부 실시양태에서, 담체 단백질은 조성물이 상당한 부작용 없이 개체 (예컨대, 인간)에게 투여되도록 한다. 일부 실시양태에서, 담체 단백질 (예컨대, 알부민)은 인간의 탁산 투여로 인한 1종 이상의 부작용을 감소시키기

에 효과적인 양으로 존재한다. 용어 "탁산 투여로 인한 1종 이상의 부작용을 감소시키는"은 탁산에 의해 야기되는 1종 이상의 바람직하지 못한 효과 및 탁산을 전달하는데 사용되는 전달 비히클 (예컨대, 탁산을 주사용으로 적합하게 하는 용매)에 의해 야기되는 부작용을 감소, 경감, 제거 또는 회피하는 것을 지칭한다. 상기 부작용에는, 예를 들어 골수억제, 신경독성, 과민성, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 말초 신경병증, 호중구감소성 발열, 아나필락시스성 반응, 정맥 혈전증, 혈관외 유출증 및 이의 조합이 포함된다. 그러나, 이들 부작용은 단순히 예시적인 것이고, 탁산과 관련된 다른 부작용, 또는 부작용의 조합이 감소될 수 있다.

[0198] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 아브락산(상표명)을 포함한다. 아브락산(상표명)은 직접적으로 주사가능한 생리 식염수 중에 분산될 수 있는, 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 파클리탁셀 제제이다. 적합한 수성 매질, 예컨대 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 덱스트로스 주사액 중에 분산될 때, 아브락산(상표명)은 파클리탁셀의 안정한 콜로이드성 현탁액을 형성한다. 콜로이드성 현탁액 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 130 nm이다. HSA가 물 중에 쉽게 용해되기 때문에, 아브락산(상표명)은 희석되거나 (0.1 mg/ml 파클리탁셀) 농축되는 (20 mg/ml 파클리탁셀) 다양한 농도 범위, 예를 들어 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 5 mg/ml로 재구성될 수 있다.

[0199] 나노입자 조성물의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)을 함유하는 나노입자는 고 전단력 상태 (예를 들어, 초음파처리, 고압 균질화 등) 하에서 제조될 수 있다. 이들 방법은, 예를 들어 미국 특허 제5,916,596호; 동 제6,506,405호; 및 동 제6,537,579호 및 또한 미국 특허 공개 제2005/0004002 A1호에 개시되어 있다.

[0200] 요약하면, 탁산 (예컨대, 도세탁셀)을 유기 용매 중에 용해시키고, 상기 용액을 인간 혈청 알부민 용액에 첨가할 수 있다. 상기 혼합물을 고압 균질화에 적용시킨다. 이어서, 유기 용매는 증발로 제거할 수 있다. 수득한 분산액을 추가로 동결건조시킬 수 있다. 적합한 유기 용매에는, 예를 들어 케톤, 에스테르, 에테르 염화 용매 및 당업계에 공지된 다른 용매가 포함된다. 예를 들어, 유기 용매는 메틸렌 클로라이드 및 클로로포름/에탄올 (예를 들어, 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 비율로)일 수 있다.

[0201] **나노입자 조성물 내 다른 성분**

[0202] 본원에 기술된 나노입자는 다른 제제, 부형제, 또는 안정화제를 포함하는 조성물 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 나노입자의 음성 0 전위를 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위하여, 음성으로 하전된 특정 성분을 첨가할 수 있다. 상기 음성으로 하전된 성분에는 글리코콜산, 콜산, 케노데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코케노데옥시콜산, 타우로케노데옥시콜산, 리토콜산, 우르소데옥시콜산, 데히드로콜산 및 기타로 이루어진 담즙산의 담즙염; 포스파티딜콜린, 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린, 및 디팔미토일포스파티딜콜린을 포함하는 레시틴 (난황) 기재 인지질을 포함하는 인지질이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 다른 인지질에는 L-α-디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화된 소이 포스파티딜콜린 (HSPC), 및 다른 관련 화합물이 포함된다. 음성으로 하전된 계면활성제 또는 증폭화제는 또한 첨가제, 예를 들어 소듐 콜레스테릴 술페이트 등으로서 적합하다.

[0203] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 인간에게 투여하기에 적합하다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 포유동물, 예컨대 가축, 애완동물 및 농축에게 투여하기에 적합하다. 나노입자 조성물의 적합한 제제가 매우 다양하게 존재한다 (예를 들어 미국 특허 제5,916,596호 및 제6,096,331호 참조). 하기 제제 및 방법은 단순히 예시적인 것이고, 어떠한 식으로도 제한하려는 것이 아니다. 경구 투여에 적합한 제제는 (a) 액체 용액, 예컨대 희석제 (예컨대, 물, 염수 또는 오렌지 쥬스) 중에 용해된 유효량의 화합물, (b) 고체 또는 과립으로서의 캡슐, 사셰제 또는 정제 (각각은 미리 정한 양의 활성 제제를 함유함), (c) 적절한 액체 중 현탁액, 및 (d) 적합한 에멀젼으로 이루어질 수 있다. 정제 형태는 1종 이상의 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정성 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 나트륨, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제, 방향제 및 제약상 혼화가능한 부형제를 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 향미제 (일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스) 중 활성 성분, 및 불활성 베이스 (예컨대, 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아) 중 활성 성분을 포함하는 향정, 에멀젼, 겔 등 (당업계에 공지된 활성 성분, 예컨대 부형제를 추가로 함유함)을 포함할 수 있다.

[0204] 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예에는 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 인산칼슘, 알기네이트, 트래거칸스, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀

룰로스, 물, 식염수, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산마그네슘 및 광유가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 제제는 추가로 윤활제, 습윤제, 증폭화제 및 현탁제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다.

[0205] 비경구 투여에 적합한 제제에는 수성 및 비-수성 등장성 멸균 주사액 (항산화제, 완충제, 정균제, 및 의도한 수혜자의 혈액과 혼화가능한 제제가 되게 하는 용질을 함유할 수 있음), 및 수성 및 비-수성 멸균 현탁액 (현탁화제, 가용화제, 농후화제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있음)이 포함된다. 상기 제제는 단위-투여량 또는 다중-투여량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알로 존재할 수 있고, 주사를 위해 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어 물의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조 (동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 이전에 기술된 종류의 정제로부터 제조될 수 있다. 주사가능한 제제가 바람직하다.

[0206] 일부 실시양태에서, 상기 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 어느 하나의 pH 범위를 갖도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물의 pH는 약 6 미만, 예를 들어 약 6.5, 7 또는 8 중 어느 하나 이상 (예컨대, 약 8)으로 제제화된다. 상기 조성물은 또한 강직 완화제, 예컨대 글리세롤을 첨가하여 혈액과 등장성이 되도록 할 수 있다.

[0207] **키트**

[0208] 본 발명은 또한 즉석 방법으로 사용하기 위한 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 탁산-함유 나노입자 조성물 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제조 용품) 및/또는 화학치료제를 포함하고, 일부 실시양태에서, 추가로 본원에 기술된 임의의 방법에 따라 사용하기 위한 지시사항을 포함한다. 상기 키트는 추가로 적합한 개별체 선택 또는 치료에 대한 기재를 포함할 수 있다. 본 발명의 키트에 제공된 지시사항은 전형적으로 표지 또는 포장 삽입물 상의 지시서에 쓰여지나 (예를 들어, 키트 내에 포함된 종이 시트), 기계-판독 지시서 (예를 들어, 자성 또는 광학 저장 디스크 상에서 판독되는 지시서)도 허용된다.

[0209] 일부 실시양태에서, 상기 키트는 증식성 질환 (예컨대, 암)의 치료를 위해 a) 탁산 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물, b) 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제, 및 c) 나노입자 및 화학치료제를 동시에 및/또는 순차적으로 투여하기 위한 지시서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 임의의 파클리탁셀, 도세탁셀 및 오르타탁셀이다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는 증식성 질환 (예컨대, 암)의 효과적인 치료를 위해 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물, b) 유효량의 1종 이상의 다른 화학치료제, 및 c) 나노입자 및 화학치료제를 동시에 및/또는 순차적으로 투여하기 위한 지시서를 포함한다.

[0210] 일부 실시양태에서, 상기 키트는 증식성 질환 (예컨대, 암)의 치료를 위해 a) 탁산 및 담체 담백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물, b) 1종 이상의 다른 화학치료제 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물, 및 c) 나노입자 조성물을 동시에 및/또는 순차적으로 투여하기 위한 지시서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는 증식성 질환 (예컨대, 암)의 효과적인 치료를 위해 a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, 아브락산(상표명))이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물, b) 1종 이상의 다른 화학치료제 및 담체 단백질 (예컨대, 알부민)이 포함된 나노입자를 포함하는 조성물, 및 c) 나노입자 조성물을 동시에 및/또는 순차적으로 투여하기 위한 지시서를 포함한다.

[0211] 나노입자 및 화학치료제는 별개의 용기 또는 단일 용기 내에 존재할 수 있다. 상기 키트는 하나의 다른 조성물 또는 2종 이상의 조성물 (여기서 하나의 조성물은 나노입자를 포함하고, 하나의 조성물은 화학치료제를 포함함)을 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0212] 본 발명의 키트는 포장에 적합하다. 적합한 포장에는 바이알, 병, 통, 신축성있는 포장 (예를 들어, 세레드 마일러 (seled Mylar) 또는 플라스틱 백) 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 키트는 임의로 부가 성분, 예컨대 완충제 및 설명서를 제공할 수 있다.

[0213] 나노입자 조성물의 사용과 관련된 지시서에는 일반적으로 투여량, 투여 일정 및 의도하는 치료를 위한 투여 경로에 대한 정보가 포함된다. 상기 용기는 단위 투여량, 덩어리 포장 (예를 들어, 다중-투여량 포장) 또는 서브유닛 투여량일 수 있다. 예를 들어, 키트는 본원에 기술된 충분한 투여량의 탁산 (예컨대, 탁산)을 함유하여 연장된 기간, 예컨대 임의의 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 그 이상 동안 개체의 효과적인 치료를 제공할 수 있다. 키트는 또한 약국 (예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국)에서 저장하고 사용하기에 충분한 양으로 사용하고 포장된 다중 단위 투여량의 탁산 및 제약 조성물, 및 사용 지시서를 포함할 수 있다.

[0214] 당업자는 본 발명의 개념 및 범주 내에서 다양한 변형이 가능함을 인지할 것이다. 본 발명은 이 거명을 통해 하기 비-제한적인 실시예에서 더 자세히 기술될 것이다. 하기 실시예는 추가로 본 발명을 예시하나, 물론 임의의 방식으로 이의 개념을 제한해서는 안 된다.

도면의 간단한 설명

[0215] 도 1A는 래트 대동맥 고리 맥관형성에 대한 ABI-007의 효과를 나타낸다. 도 1B는 인간 내피 세포 증식에 대한 ABI-007의 효과를 나타낸다. 도 1C는 내피 세포관 형성에 대한 ABI-007의 효과를 나타낸다.

도 2는 규칙적인 투여를 위한 ABI-007의 생물학적 최적 투여량을 결정하는 것을 나타낸다. ABI-007의 투여량 상승에 대한 Balb/cJ 마우스의 말초 혈액 내에서 순환하는 생존 내피 전구세포 (CEP) 수준을 나타내었다. Untr'd: 처리되지 않은 대조군; S/A: 염수/알부민 비히클 대조군. 막대: 평균 ± SE. *: 처리되지 않은 대조군과 유의하게 상이함 ($p < 0.05$).

도 3A 및 3B는 MDA-MB-231 (A) 및 PC3 (B) 종양 성장 종양-포함 SCID 마우스에 대한 규칙적인 또는 MTD 섭생에 사용된 ABI-007 및 탁솔의 효과를 나타낸다. 도 3C 및 3D는 MDA-MB-231 (C) 및 PC3 (D) 종양-포함 SCID 마우스의 체중에 대한 규칙적인 또는 MTD 섭생에 사용된 ABI-007 및 탁솔의 효과를 나타낸다.

도 4A 및 4B는 A (염수/알부민); B (크레모포르 EL 대조군); C (규칙적인 탁솔 1.3 mg/kg); D, E, 및 F (각각 규칙적인 ABI-007 3, 6 및 10 mg/kg); G (MTD 탁솔); H (MTD ABI-007)로 처리한 후 MDA-MB-231 (도 4A) 및 PC3 (도 4B) 종양-포함 SCID 마우스의 말초 혈액 내에서 순환하는 생존 내피 전구세포 수준의 변화를 나타낸다. 막대: 평균 ± SE. (^{a}: 염수/알부민 비히클 대조군과 유의하게 상이함 ($p < 0.05$). ^{b}: 크레모포르 EL 비히클 대조군과 유의하게 상이함 ($p < 0.05$)).

도 5a는 A (염수/알부민); B (크레모포르 EL 대조군); C (규칙적인 탁솔 1.3 mg/kg); D, E, 및 F (각각 규칙적인 ABI-007 3, 6 및 10 mg/kg); G (MTD 탁솔); H, (MTD ABI-007)로 처리된 MDA-MB-231 (■) 및 PC3 (□) 이종이식편의 종양내 미세관 밀도를 나타낸다. 막대: 평균 ± SE. 도 5b 및 5c는 MDA-MB-231 (도 5B) 및 PC3 (도 5C) 종양-포함 SCID 마우스의 말초 혈액 내에서 종양내 미세관 밀도와 생존 CEP의 수 사이의 상관관계를 나타낸다.

도 6은 Balb/cJ 마우스의 옆구리에 피하로 주사된 마트리겔 플러그의 염기성 섬유모세포 성장 인자 (bFGF)-유도 맥관형성에 대한 규칙적인 또는 MTD 섭생에 사용된 ABI-007 또는 탁솔의 효과를 나타낸다. 처리-A: 염수/알부민; B: 크레모포르 EL 대조군; C: 규칙적인 탁솔 1.3 mg/kg; D, E, 및 F: 각각 규칙적인 ABI-007 3, 6 및 10 mg/kg; G: MTD 탁솔; H: MTD ABI-007. bFGF 없이 (-bFGF) 이식한 마트리겔이 음성 대조군으로서 작용하였다. 막대: 평균 ±SE.

도 7A 및 도 7B는 혈관 평혈근 세포 상에서 아브락산(상표명)과 조합한 nab-라파마이신의 세포독성 활성을 나타낸다. 세포독성은 에티듐 동종이량체-1 (도 7A)로 염색하거나, 또는 칼세인 (도 7B)으로 염색하여 평가하였다.

도 8은 HT29 인간 결장 암종 이종이식 모델에서 아브락산(상표명)과 조합한 nab-라파마이신의 세포독성 활성을 나타낸다.

도 9는 H358 인간 폐암종 이종이식 모델에서 아브락산(상표명)과 조합한 nab-17-AAG의 세포독성 활성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0216] **실시예 1. 매 3주마다 제공된 아브락산(상표명)의 III상 연구에서의 탁솔(등**록상표)과 비교한 아브락산(상표명)의 반응 개선 및 독성 감소

[0217] 호중구감소증 및 과민성의 발병률이 상당히 감소하고 스테로이드 예비투약의 필요성이 없어졌으며, 신경병증의 지속시간이 단축되고, 주입 시간 및 고 투여량이 감소하였다.

[0218] 전이성 유방암 (MBC)을 가진 개체에서 나노입자 형태로 임의의 용매 없이 1차 생물학적 활성 알부민-결합 파클리탁셀인 ABI-007 (아브락산(상표명))을 크레모포르(등록상표)-기재 파클리탁셀 (탁솔(등록상표))과 비교하였다. 이러한 III상 연구를 수행하여, 탁솔(등록상표)과 비교시 ABI-007의 우수한 효능 및 독성 감소를

설명하는 전임상 연구를 확인하였다. 개체들을 3주 주기로 예비투약 없이 30분에 걸쳐 ABI-007 260 mg/m^2 (iv)를 투여하거나 (n = 229), 또는 예비투약과 함께 3시간에 걸쳐 탁솔(등록상표) 175 mg/m^{2}를 투여하도록 (n = 225) 무작위로 지정하였다. ABI-007은 탁솔(등록상표)과 비교하여 상당히 높은 반응률을 나타내었고 (33% 대 19%; p = 0.001), 종양 진행에 상당히 긴 시간을 소요하는 것으로 나타났다 (23.0주 대 16.9주; HR = 0.75; p = 0.006). ABI-007을 투여받은 개체는 전반적으로 더 오래 생존하는 경향이 있었다 (65.0주 대 55.7주; p = 0.374). 계획하지 않은 분석에서, 2차- 또는 더 긴 요법 치료를 받은 개체에서 ABI-007은 생존율을 개선시켰다 (56.4주 대 46.7주; HR = 0.73; p = 0.024). 4급 호중구감소증의 발병률은 49%의 더 높은 파클리탁셀 투여량에도 불구하고, ABI-007군 (9% 대 22%; p < 0.001)에서 상당히 낮았다. 3급 감각 신경병증은 탁솔(등록상표) 군보다 ABI-007군에서 더 통상적이나 (10% 대 2%; p < 0.001), 탁솔(등록상표)(중간값 73일) 보다 쉽게 관리되고 더 급속하게 개선되었다(중간값 22일). 예비투약을 하지 않고 투여 시간이 더 짧음에도 불구하고, 비 중증 (3 또는 4급) 치료-관련 과민성 반응이 ABI-007군의 임의의 개체에서 발생하였다. 반대로, 표준 예비투약에도 불구하고, 3급 과민성 반응이 탁솔(등록상표) 군에서 발생하였다 (흉부 통증: 2 개체; 알레르기 반응: 3 개체). 프로토콜에 따라, ABI-007군의 개체에게 코르티코스테로이드 및 항히스타민을 통상적으로 투여하지는 않으나; 치료 주기의 2% 내 ABI-007군에서의 18 개체 (8%)에게 구토, 근육통/관절통, 또는 식욕부진에 대한 예비투약을 투여한 반면, 탁솔(등록상표) 군에서의 224 개체 (>99%)에게 상기 주기의 95%에 예비투약을 투여하였다. 2 치료 아암 사이에서 현저하게 상이한 임상 화학값은 단지 탁솔(등록상표)-처리 개체에서의 더 높은 혈청 글루코스 수준을 가지며, 상기 개체는 또한 AE (역효과)로 보고된 고혈당증의 더 높은 발병률을 갖는다 (15 [7%] 대 3 [1%]; p = 0.003). 전반적으로, ABI-007은 이러한 개체군에서 탁솔(등록상표)과 비교하여 더 우수한 효능과 유리한 안전 프로파일을 나타내었다. 치료 지수의 개선 및 용매-기재 탁산에 필요한 스테로이드 예비투약의 제거로 인해, 이러한 나노입자 알부민-결합 파클리탁셀이 MBC의 치료에 탁월하게 되었다.

[0219] **실시예 2. 탁산-불응성 전이성 유방암 개체에서의 매주 아브락산(상표명)**

[0220] 최근의 II상 임상 연구에서는 아브락산(상표명) (나노입자 알부민-결합 파클리탁셀)을 125 mg/m^{2}의 투여량으로 매주 투여하여 탁솔 또는 탁소테레로 치료하고 있는 전이성 유방암을 앓는 개체 (즉, 탁산-불응성인 개체)를 장기 질환 대조군으로 하였음을 나타낸다.

[0221] 아브락산(상표명)은 수용체-매개 (gp60) 경로를 이용하는 1차 생물학적 활성 조성물이 활성 성분-파클리탁셀의 고 세포내성 종양 농도를 달성하는데 절대적인 것임을 발견한 것으로 여겨진다. II상 연구에는 탁산-불응성 전이성 유방암을 앓는 75 개체가 포함되었다. 스테로이드/항히스타민의 예비투약 또는 G-CSF 예방 없이 아브락산 (상표명) 125 mg/m^{2}을 30분 주입을 통해 매주 투여하였다. 개체는 3주 투여에 이어 1주 휴지기를 갖고, 매 28일 마다 반복하였다. 종양 흡수를 억제할 수 있는 세정제를 함유하는 탁솔(등록상표) 또는 탁소테레(등록상표)와 달리, 알부민-결합 나노입자 파클리탁셀의 작용 메카니즘은, 특히 치료하기에 어려운 개체군에서 개선된 결과를 가져올 수 있다.

[0222] 구체적으로, 고도로 예비-처리되고 이전에 탁산에 노출된 개체군에서 125 mg/m^{2}의 매주 고 투여량에도 불구하고, 75 개체 중 3 (4%)만이 말초 신경병증으로 인해 아브락산(상표명)을 중단해야 했다. 또한, 3급 말초 신경병증을 앓는 개체 중, 80%는 전형적으로 단지 1 또는 2주를 연기한 후에 치료를 재개할 수 있었고, 평균 추가 4개월 동안 감소된 투여량으로 아브락산(상표명) 투여를 계속하였다. 이러한 급속한 개선은 III상 임상시험으로부터의 관찰 - 파클리탁셀에 의해서만 유도되는 말초 신경병증 (즉, 크레모포르(등록상표) 없이)은 탁솔(등록상표)에 의해 유도된 것에 비해 급속히 개선된 것과 일치한다. 이들 아브락산(상표명) 임상 시험의 경험은 용매의 효과로부터 화학치료제 자체, 파클리탁셀의 효과를 평가하는 1차 임상 기회를 제공한다. II상 및 III상 둘 다의 경험을 기초로 하여, 상기 데이터는 아브락산(상표명) 유래의 말초 신경병증이 지속시간 및 개체에의 효과 면에서 탁솔(등록상표) 또는 탁소테레(등록상표) 유래의 말초 신경병증과 유사함을 시사한다.

[0223] 탁솔(등록상표) 또는 탁소테레(등록상표)에 따른 말초 신경병증의 임상 경험에 대하여, 아브락시스(Abraxis) 종양학에서는 최근 200명의 종양학자들이 탁솔(등록상표)에 의해 유래되는 말초 신경병증이 개선 및/또는 치료되는데 얼마나 걸리는지를 조사하였는데, 25%는 "7-12개월"로 보고하였고, 다른 23%는 "결코 치료되지 않는다"고 보고하였으며; 탁소테레(등록상표)에 대한 각각의 백분율은 29% 및 7%로 나타났다. 이들 데이터는 탁소테레(등록상표) 및 탁솔(등록상표) 백분율 삽입에서의 진술과 일치한다.

[0224] II상 데이터의 분석에서는 아브락산(상표명)이 전이성 유방암을 앓는 탁산-불응성 개체의 이러한 저-예후 개체

군에서 활성임 (탁산에 대해 87% 내장 (폐 및 간) 질환, 69% >3 전이성 부위, 88% 종양 성장)을 나타낸다. 탁소테레(등록상표)-불응성 개체 내 44%의 질환 대조군 및 탁솔(등록상표)-불응성 개체 내 39%의 질환 대조군이 포함된다. 전이성 설정 (n=27)에서 탁소테레(등록상표)에 대해서만 진행된 질환을 앓는 개체 중에, 매주 아브락산(상표명)을 투여받은 후 19%의 반응률이 나타났다. 전이성 설정 (n=23)에서 탁솔(등록상표)에 대해서만 진행된 질환을 앓는 개체 중에, 매주 아브락산(상표명)을 투여받은 후 13%의 반응률이 나타났다.

[0225] 아브락산(상표명)은 스테로이드 또는 G-CSF 예방 없이 매주 30분에 거쳐 투여할 경우 매우 효과적이었는데, 즉 4급 호중구감소증 = 3% (G-CSF 없이); 4급 빈혈증 = 1%; 중증 과민성 반응 없음 (예비투약의 부재에도 불구하고)으로 나타났다. 이렇게 상당하게 예비처리된 개체군 중, 개체의 75%는 독성/역효과로 인한 투여량 감소 없이 매주 아브락산(상표명) 125 mg/m^2의 매우 높은 투여량으로 치료되었다. 3급 감각 신경병증이 발생한 개체의 77%는 감소된 투여량 (75-100 mg/m^2)에서 아브락산(상표명) 투여를 다시 시작할 수 있었고, 추가 투여량의 평균 아브락산(상표명)의 12.2 (범위, 1-28)를 투여받았다. 아브락산(상표명)을 재개한 이들 개체 중 80% (10 중 8)에는 1급 또는 2급 신경병증이 개선된 후 14일 내에 상기 약물을 다시 투여할 수 있었음이 주목할 만하다. 이러한 결과는 매 3주마다 투여한 아브락산(상표명) 260 mg/m^2의 중추적인 III상 임상시험에서의 관찰을 지지하는데, 여기서 신경병증의 급속한 개선 (중간값 22일)이 또한 주목할 만하다. 이들 두 임상 시험과 함께, 파클리탁셀을 단독으로 제공했을 경우, 발생하는 신경병증은 짧게 지속되고 쉽게 관리되는 것으로 나타났다.

[0226] 아브락산(상표명)은 혈관 밖 및 종양 간질로 알부민-파클리탁셀 복합체를 수송하는 미세관 내피 세포 상에서의 gp60 수용체 기재 경로를 사용하고, 탁솔(등록상표)은 이러한 메카니즘에 의해 수송되지 않는 것으로 나타났다. 또한, 알부민-결합 단백질인 SPARC는 유방종양에서 과발현되어, 아브락산(상표명)의 종양내 축적 증가에 중요한 역할을 할 수 있다. 제안된 메카니즘은 종양 간질 내에서, 알부민-파클리탁셀 복합체가 종양 세포 표면 상에 존재하는 SPARC에 결합하고, 비-리소좀 메카니즘에 의해 종양 세포 내로 급속하게 흡수됨을 시사한다.

[0227] 또한, 최근 탁산 제제화에 통상적으로 사용되는 계면활성제/용매, 예컨대 크레모포르(등록상표), 트윈 (Tween) (등록상표) 80 및 TPGS는 파클리탁셀이 알부민에 결합하는 것을 강력하게 억제함으로써, 경피 수송을 제한한다. 제시된 추가 데이터는 동일한 투여량에서 MX-1 유선 유방암종 이종이식에서의 아브락산(상표명)의 효능이 탁소테레(등록상표) 보다 통계적으로 개선됨을 보여준다.

[0228] 결론적으로, 개체 중 75%는 투여량 감소 없이 최대한 높은 투여량으로 치료되었다. 데이터는 용매인 크레모포르(등록상표) 없이 나노입자 알부민-결합 파클리탁셀을 단독으로 투여했을 때, 말초 신경병증이 급속히 개선되었음을 나타낸다. 추가 데이터는 작용 메카니즘이 개체 결과를 증진시키는데 중요할 수 있다는 강력한 증거를 제공한다.

[0229] **실시예 3. 아브락산(상표명) (ABI-007)은 MDA-MB-435 인간 종양 이종이식에**서 표적화 항맥관형성 자멸전 펩티드 (HKP)와 상승적으로 작용함.

[0230] 2개의 기능성 도메인 (하나는 종양 미세관 상에 CD 13 수용체 (아미노펩티다제 N)를 표적화하고, 다른 하나는 내부화에 따른 미토콘드리아 막을 파괴함)으로 이루어진 소 합성 사멸전 펩티드의 항맥관형성 활성이 이전에 보고되었다 (문헌 [Nat Med. 1999 Sep; 5(9):1032-8] 참조). HKP (헌터 킬러 펩티드)라 명명된 제2 세대 이량체성 펩티드인 CNGRC-GG-d(KLAKLAK)$_2$가 개선된 항종양 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 항맥관형성제, 예컨대 아바스틴(등록상표)이 세포독성제, 예컨대 5-플루오로우라실과 조합하여 상승작용을 보이기 때문에, 본 발명자들은 MDA-MB-435 인간 유방 종양 이종이식에서 항맥관형성 HKP와 아브락산(상표명) (ABI-007), 알부민 나노입자 파클리탁셀 (관상 내피의 gp60 수용체에 의해 수송됨)의 조합을 평가하였다 (문헌 [Desai, SABCS 2003]).

[0231] 방법: 평균 종양 부피가 100 mm^3일 때 MDA-MB-435 인간 종양 이종이식을 수행하고, 마우스를 무작위로 12-13 동물군으로 나누고, HKP, 아브락산(상표명), 또는 HKP 및 아브락산(상표명)으로 처리하였다. HKP (250 μg)를 16주 동안 주 1회로 정맥내 주입하였다. 아브락산(상표명)을 치료 첫 주에만 5일 동안 매일 10 mg/kg/일로 정맥내 투여하였다. 사용된 아브락산(상표명) 투여량은 실질적으로 MTD (30 mg/kg/일, qd x 5) 미만이어서, 완전한 퇴행으로부터 종양을 예방하여 HKP의 효과에 주목할 수 있다.

[0232] 결과: 치료 19주 째에, 종양 부피는 대조군 (10,298 mm^3 ± 2,570)과 HKP (4,372 mm^3 ± 2,470; $p < 0.05$ 대 대조군), 또는 ABI-007 (3,909 mm^3 ± 506; $p < 0.01$ 대 대조군) 사이에서 상당히 감소하였다. ABI-007과 HKP의 조합은 단일요법 (411 mm^3 ± 386; $p < 0.01$ 대 아브락산(상표명) 단일요법 또는 HKP 단일요법) 보다 종양 부피

를 상당히 감소시켰다. 치료는 매우 효과적이었다.

[0233] 결론: 아브락산(상표명) (ABI-007), 나노입자 알부민-결합 파클리탁셀과 MDA-MB-435 이종이식 유방 종양에 대한 관상 표적화 항맥관형성 이량체성 펩티드 HKP (CNGRC-GG-(I(KLAKLAK)$_2$)의 조합은, 둘 중 한 제제 단독으로 사용하는 단일요법에 비해 종양 부피를 상당히 감소시켰음을 나타낸다. 이러한 결과는 아브락산(상표명)과 항맥관형성제, 예컨대 HKP 또는 가능하면 아바스틴(등록상표)의 조합이 유익할 수 있음을 시사한다.

[0234] **실시예 4. 규칙적인 ABI-007 요법: 나노입자 알부민-결합 파클리탁셀의 항맥**관형성 활성 및 항종양 활성

[0235] 실시예 4a

[0236] 방법: ABI-007의 항맥관형성 활성은 래트 대동맥 고리, 인간 배꼽 정맥 내피 세포 (HUVEC) 증식 및 관 형성 분석으로 평가한다. 규칙적인 요법에 대한 ABI-007의 최적의 투여량은 Balb/c 비-종양 포함 마우스 (n=5/군; 투여: 1-30 mg/kg, i.p, qd x 7)의 말초 혈액 내의 순환 내피 전구세포 (CEP)의 수준을 유속 세포분석법으로 측정하여 결정한다 (문헌 [Shaked et al., Cancer cell, 7:101-111 (2005)]). 이어서, 규칙적인 (qd; 복막내) 및 MTD (qd x 5, 1 주기; 정맥내) ABI-007 및 탁솔(등록상표)의 항종양 효과를 평가하고, SCID 마우스 포함 인간 MDA-MD-231 유방암 및 PC3 전립선암 이종이식과 비교한다.

[0237] 결과: ABI-007은 5 nM에서 래트 대동맥 미세관 생성, 인간 내피 세포 증식 및 관 형성을 각각 53%, 24% 및 75%로 상당히 억제한다 ($p < 0.05$). 규칙적인 요법에 대한 ABI-007의 최적의 투여량은 CEP 측정을 기준으로 6-10 mg/kg으로 관찰되었다. 규칙적인 ABI-007 (6 mg/kg)은 두 이종이식 모델에서 종양 성장을 상당히 억제하였으나 ($p < 0.05$), 탁솔(등록상표) (1.3 mg/kg)은 그렇지 않았다. ABI-007 또는 탁솔(등록상표)은 둘 다 규칙적으로 임의의 체중 감소를 유도하지는 않았다. MTD ABI-007 (30 mg/kg)은 MTD 탁솔(등록상표) (13 mg/kg)보다 훨씬 효과적으로 종양 성장을 억제했지만, 이전에 비해 상당한 체중 감소가 나타났다. 흥미롭게도, 규칙적인 ABI-007의 항종양 효과는 MTD 탁솔(등록상표)의 효과와 유사했다.

[0238] 결론: ABI-007은 규칙적인 섭생에 사용될 경우 강력한 항맥관형성 활성 및 항종양 활성을 나타낸다.

[0239] 실시예 4b

[0240] 래트 대동맥 고리 분석. 12-웰 조직 배양 플레이트를 마트리겔 (Matrigel) (매사추세츠주 베드포드 소재 콜래보레이티브 바이오메디컬 프로덕츠 (Collaborative Biomedical Products))로 코팅하고, 37℃에서 30분 동안 5% CO_2로 겔화시켰다. 흉부대동맥을 8-10주령 수컷 스프라그 도우리 (Sprague-Dawley) 래트로부터 수득하고, 1 mm 길이의 횡단면으로 절단하고, 마트리겔 코팅 웰 상에 놓고 추가 마트리겔로 코팅하였다. 마트리겔의 제2 층을 고정시킨 후에, 고리를 EGM-II로 덮고, 37℃ 및 5% CO_2에서 밤새 인큐베이션하였다. EGM-II는 내피 세포 기저 매질 (EBM-II; 메릴랜드주 워커스빌 소재 캄브렉스 (Cambrex)), 및 EGM-II 불레키트 (Bulletkit) (캄브렉스)로서 제공된 내피 세포 성장 인자로 이루어져 있다. 이어서, 배양 매질을 2% FBS, 0.25 μg/ml 암포테리신 B 및 10 μg/ml 겐타마이신으로 보충된 EBM-II로 바꾸었다. 대동맥 고리를 4일 동안 비히클 (0.9% 염수/알부민), 카르복시아미도트리아졸 (CAI; 12 μg/ml), 또는 ABI-007 (0.05-10 nM 파클리탁셀)을 함유하는 EBM-II로 처리하고, 5일째에 촬영하였다. 공지된 항맥관형성제인 CAI를 양성 대조군으로서 임상에서 달성할 만한 농도보다 높은 농도로 사용하였다. 4마리의 상이한 래트에서 수득한 대동맥을 사용하여, 상기 실험을 4회 반복하였다. 아도브 포토샵 (Adobe Photoshop) 6.0을 사용하여, 제곱 픽셀에서 보고된 맥관형성 발아 부위를 정량화하였다.

[0241] 도 1A에 나타낸 바와 같이, ABI-007은 농도-의존성 방식으로 래트의 대동맥 미세관 생성을 비히클 대조군에 비해 상당히 억제하였는데, 5 nM (53% 억제) 및 10 nM (68% 억제)에서 통계적으로 유의미하였다 ($p < 0.05$). ABI-007의 각 농도에 존재하는 알부민의 양은 맥관형성을 억제하지 않았다.

[0242] 내피 세포 증식 분석. 인간 배꼽 정맥 내피 세포 (HUVEC; 캄브렉스)를 37℃ 및 5% CO_2에서 EGM-II 내에 유지시켰다. HUVEC를 30,000 세포/웰의 밀도로 12-웰 플레이트 상에 시딩하고, 밤새 부착되도록 두었다. 이어서, 배양 매질을 흡인시키고, 비히클 (0.9% 염수/알부민) 또는 ABI-007 (0.05-10 nM 파클리탁셀)을 함유하는 새로운 배양 매질을 각 웰에 첨가하였다. 48시간 후에, 세포를 트립신화하고, 코울터 (Coulter) Z1 계수기 (플로리다주, 히알레 소재 코울터사)로 계수하였다. AU 실험을 3회 반복하였다.

[0243] 도 1B에 나타낸 바와 같이, 인간 내피 세포 증식은 ABI-007에 의해 5 nM 및 10 nM에서 각각 36% 및 41%까지로 상당히 억제된다.

[0244] 내피 세포관 형성 분석. 8개의 웰 슬라이드 챔버를 마트리겔로 코팅하고, 37℃ 및 5% CO_2에서 30분 동안 겔화시켰다. 이어서, HUVEC를 비히클 (0.9% 염수/알부민) 또는 ABI-007 (0.05-10 nM 파클리탁셀)을 함유하는 EGM-II 내에서 30,000 세포/웰로 시딩하고, 37℃ 및 5% CO_2에서 16시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후에, 슬라이드를 PBS로 세척하고, 100% 메탄올 중에 10초 동안 고정시키고, DiffQuick 용액 II (델라웨어주, 네와르크 소재 데이드 베링사 (Behring Inc))로 2분 동안 염색하였다. 관 형성을 분석하기 위해, 2.5x 대물렌즈를 사용하여 각 웰을 디지털 방식으로 촬영하였다. 역치 수준을 설정하여 염색된 튜브를 은폐하였다. 메타모르프 (MetaMorph) 소프트웨어 (펜실베니아주 다우닝타운 소재 유니버샬 이미징 (Universal Imaging))를 사용하여 픽셀 수치로서 상응하는 부위를 측정하였다. 상기 실험을 3회 반복하였다.

[0245] 도 1C에 나타낸 바와 같이, ABI-007은 5 nM 및 10 nM 둘 다에서 75%까지 관 형성을 차단하였다.

[0246] 순환 내피 세포 (CEC) 및 순환 내피 전구세포 (CEP)를 측정함으로써 ABI-007의 생체 내 최적의 생물학적 투여량을 결정하였다. 6-8주령의 암컷 Balb/cJ 마우스를 무작위로 8개 군 (각 n=5): 처리되지 않은 군, 매일 7일 동안 약물 비히클 (0.9% 염수/ 알부민), 또는 ABI-007을 1, 3, 6, 10, 15 또는 30 mg/kg 파클리탁셀로 복막내 볼루스 주사 처리한 군으로 나누었다. 치료 말기에, 혈액 샘플을 심장 천자로 수득하고, EDTA-함유 진공채혈관 (뉴저지주 프랭클린 레이크 소재 벡톤 디킨슨 (Becton Dickinson)) 내에 수집하였다. 4색 유속 세포분석법을 사용하여 CEC 및 CEP를 계수하였다. CD45에 특이적인 모노클로날 항체를 사용하여 CD45+ 조혈 세포를 배제시켰다. 마우스 내피 마커인 태아 간 키나제 1/VEGF 수용체 2 (flk-1/VEGFR2), CD13 및 CD117 (캘리포니아주 산디에고 소재 BD 파민겐 (Pharmingen))을 사용하여, CEC 및 이들의 CEP 서브세트를 기술하였다. 핵 염색 (프로카운트; 캘리포니아주 산 요세, BD 파민겐)을 수행하여 CEC 및 CEP 계수의 정확도를 낮추는 혈소판 또는 세포성 데브리스의 가능성을 배제시켰다. 적혈구 용해 후에, 사멸 세포, 혈소판 및 데브리스를 배제시키도록 고안된 분석 게이트를 사용하여 FACSCalibur (BD 바이오사이언시즈)로 세포 현탁액을 평가하였다. CEC 및 CEP의 백분율을 분석하기 위해, 적어도 100,000개/샘플을 수득하였다. 이어서, CEC 및 CEP의 절대수를, CEC 및 CEP 계수 게이트를 전체 백혈구 수로 곱하여 수득한 이벤트의 백분율로서 계수하였다. 염색된 세포의 백분율을 측정하고, 적절한 음성 대조군과 비교하였다. 양성 염색은 비-특이적 배경 염색보다 높은 것으로 정의하였다. 7-아미노악티노마이신 D (7 AAD)를 사용하여 생존한 세포 대 자멸 및 사멸 세포를 계수하였다.

[0247] 도 2는 매일 7일 동안 ABI-007을 3, 10-30 mg/kg으로 복막내 투여하여 비-종양 포함 Balb/cJ 마우스에서 CEP 수준을 상당히 감소시켰음을 나타낸다. 그러나, ABI-007 10-30 mg/kg은 독성의 지표인 백혈구 수의 상당한 감소와 관련이 있다. ABI-007 6 mg/kg에 의한 CEP 수준 감소가 통계적으로 유의미하지는 않지만, 백혈구 수의 감소는 명백하지 않았다. 그러므로, 규칙적인 ABI-007에 대한 생체 내 최적의 생물학적 투여량은 3-10 mg/kg이었다. 한 연구에서, 복막내 매일 7일 동안 투여한 1.3, 3, 6 또는 13 mg/kg의 규칙적인 탁솔(등록상표)은 생존가능한 CEP 수준으로 상당히 감소시키지는 않은 반면, 30 mg/kg 이상의 규칙적인 탁솔은 마우스에서 심각한 독성 및 본질적인 사망을 야기하였다. 임상에서 통상적으로 사용되는 투여량의 탁솔(등록상표)의 복막내 투여는 복막강 내에 크레모포르(등록상표) EL 미셀 내 파클리탁셀의 포착을 야기하고 결과적으로 하찮은 혈장 파클리탁셀 농도를 야기하는 것으로 이전에 보고되었다 (문헌 [Gelderblom et al., Clin. Cancer Res. 8:1237-41 (2002)]). 이로써 사멸을 야기하지 않은 규칙적인 탁솔(등록상표)의 투여량 (1.3, 3, 6 및 13 mg/kg)이 생존가능한 CEP 수준을 변화시키는데 실패한 이유가 설명된다. 이러한 경우에, 규칙적인 탁솔(등록상표) 1.3 mg/kg의 복막내 투여는 13 mg/kg을 투여한 것과 상이하지 않을 것이다. 그러므로, 보다 적은 투여량인 1.3 mg/kg을 선택하여, 후속 실험에서의 파클리탁셀 투여 당 크레모포르(등록상표) EL의 양을 최소화하였다.

[0248] 규칙적인 및 MTD ABI-007와, 규칙적인 및 MTD 탁솔(등록상표)의 항종양 효과를 비교하였다. 인간 전립선암 세포주 PC3 및 인간 유방암 세포주 MDA-MD-231을 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (버지니아주 마나사스)에서 수득하였다. PC3 세포 (5×10^6)를 s.c.로 6-8주령 수컷 SCID 마우스 내에 주사하고, MDA-MB-231 세포 (2×10^6)를 암컷 SCID 마우스의 포유동물 지방 패드 내로 동소이식하였다. 원발성 종양 부피가 대략 150-200 mm^3에 이르렀을 때, 상기 동물을 무작위로 8개 군 (n=5-10/군)으로 나누었다. 각 군을 0.9% 염수/알부민 비히클 대조군, 크레모포르(등록상표) EL 비히클 대조군, 규칙적인 탁솔(등록상표) (1.3 mg/kg, 복막내, qd), 규칙적인 ABI-007 (3, 6 또는 10 mg/kg 파클리탁셀, 복막내, qd), MTD 탁솔(등록상표) (13 mg/kg, 복막내, qd x 5, 1 주기), 또는 MTD ABI-007 (30 mg/kg 파클리탁셀, 정맥내, qd x 5, 1 주기)로 처리하였다. 종양의 수직 직경을 주 1회 캘리퍼로 측정하여 부피를 계산하였다. 치료 말기에, 모든 군의 마우스로부터 심장 천자로 혈액 샘플을 수득하였다. CEC 및 CEP를 본원에 기술된 바와 같이 계수하였다.

[0249] 규칙적인 ABI-007 (3, 6 및 10 mg/kg)을 매일 4주 동안 복막내 투여하여 MDA-MB-231 및 PC3 종양 둘 다의 성장을 유의하게 억제하였으나 ($p < 0.05$), 탁솔(등록상표) (1.3 mg/kg)은 그렇지 않았다 (도 3A 및 도 3B). ABI-007 또는 탁솔(등록상표)은 둘 다 규칙적으로 임의의 체중 감소를 유도하지는 않았다 (도 3C 및 도 3D). MTD ABI-007 (30 mg/kg)은 MTD 탁솔(등록상표) (13 mg/kg)보다 훨씬 효과적으로 종양 성장을 억제했지만, 이전에 비해 독성의 표지인 상당한 체중 감소가 나타났다. 또한 MTD ABI-007로 처리된 5마리 마우스 중 2마리는 약물의 최종 투여 후 6일째에 사지 중 하나에서 마비 증세를 보였다. 마비는 일과성이었고, 24-48시간 내에 회복되었다. 흥미롭게도, 규칙적인 ABI-007 6 mg/kg의 항종양 효과는 MDA-MB-231 이종이식 모델에서의 MTD 탁솔(등록상표)의 효과와 유사했다 (도 3A). 규칙적인 ABI-007의 투여량을 10 mg/kg으로 증가시켜도 더 뚜렷한 종양 성장 억제가 나타나지는 않았다. 반대로, 규칙적인 ABI-007은 PC3 이종이식에서의 3 및 6 mg/kg 투여보다 10 mg/kg에서 더 큰 항종양성 반응을 초래하였다 (도 3B).

[0250] 규칙적인 ABI-007은 MDA-MB-231 종양-포함 마우스에서 투여량-의존 방식으로 생존가능한 CEP의 수준을 감소시켰다 (도 4A). 생존가능한 CEP 수준도 PC3 종양-포함 마우스에서 규칙적인 ABI-007에 대해 투여량-의존성 감소를 나타냈으나, 10 mg/kg에서만 통계적으로 유의미했다 (도 4B). CEP의 수준은 두 이종이식 모델에서 규칙적인 탁솔(등록상표)에 의해 변경되지는 않았다 (도 4A 및 4B).

[0251] 종양내 미세관 밀도에 대한 규칙적인 및 MTD ABI-007, 및 규칙적인 및 MTD 탁솔(등록상표)의 효과가 연구되었다. 냉동 MDA-MB-231로부터 5 μm 두께의 단면을 수득하고, 조직학적 실험을 위해 PC3 종양을 당업계에 공지된 표준 방법으로 H&E로 염색하였다. 미세관의 검출을 위해, 단면을 래트 항-마우스 CD31/PECAM-1 항체 (1:1000, BD 파민겐), 이어서 텍사스 레드-콘쥬게이티드 (Texas Red-conjugated) 염소 항-래트 2차 항체 (1:200, 펜실베니아주 웨스트 그로브 소재레버러토리즈사 (Jackson hnmunoResearch Laboratories, Inc.))로 염색하였다. 단일 미세관은 CD31/PECAM-1d에 대해 양성으로 염색된 분리 군집 또는 단일 세포로 정의되며, 관내강의 존재는 미세관 산정에 필요하지 않았다. 각 종양에 대한 MVD는 제이스 액시오비젼 (Zeiss AxioVision) 3.0 형광 현미경 영상 시스템 상에서 20x 대물로 확인된 가장 조밀하게 염색된 3 곳의 평균값으로서 나타내었다. 각 비히클 대조군 또는 치료군 당 4 내지 5개의 상이한 종양을 분석하였다.

[0252] MDA-MB-231 종양에서, 규칙적인 ABI-007 6 및 10 mg/kg 및 MTD ABI-007은 통계적으로 유의미하지는 않지만 미세관 밀도 (MVD)를 다소 감소시킨다 (도 5a). PC3 종양에서, 규칙적인 ABI-007 3 및 10 mg/kg은 통계적으로 유의미하지는 않지만 MVD를 감소시키는 것으로 나타났다 (도 5a). 흥미롭게도, MDA-MB-231에서 MVD와 생존가능한 CEP 수준 사이에 상당한 상관관계가 존재하나 (도 5b; r=0.76, P-0.04), PC3 모델에서는 그렇지 않았다 (도 5C; r=-0.071, P-0.88) .

[0253] 생체 내 맥관형성 평가를 수행하였다. 당업계에 공지된 방법을 다소 변형시켜 마트리겔 플러그 관주 분석을 수행하였다. 요약하면, 염기성 섬유모세포 성장 인자 (bFGF; 미네소타주 미네아폴리스 소재 R&D 시스템즈사) 500 ng/ml로 충전한 마트리겔 0.5 ml를 0일째에 10주령 암컷 Balb/cJ 마우스의 옆구리에 s.c. 주사하였다. 3일째에, 동물을 무작위로 8개의 군 (각 n=5)으로 지정하였다. 각 군을 0.9% 염수/알부민 비히클 대조군, 크레모포르(등록상표) EL 비히클 대조군, 규칙적인 탁솔(등록상표) (1.3 mg/kg, 복막내, qd), 규칙적인 ABI-007 (3, 6 또는 10 mg/kg 파클리탁셀, 복막내, qd), MTD 탁솔(등록상표) (13 mg/kg, 정맥내, qd x 5) 또는 MTD ABI-007 (30 mg/kg 파클리탁셀, 정맥내, qd x 5)로 처리하였다. 음성 대조군으로서, 유사한 연령의 5개의 추가 암컷 Balb/cJ 마우스에 마트리겔 만을 주사하였다. 10일째에, 모든 동물에 25 mg/ml FITC-덱스트란 (미주리주 세인트 루이스 소재 시그마) 0.2 ml를 정맥내 주사하였다. 이어서, 혈장 샘플을 수집하였다. 마트리겔 플러그를 제거하고, 디스페이스 (Dispase)(매사추세츠주 베드포드 소재 콜래보레이티드 바이오메디컬 프로덕츠)와 함께 37℃에서 밤새 인큐베이션한 다음, 균질화시켰다. FL600 형광도 플레이트 판독기 (버몬트주 위누스키 소재 바이오테크 인스트루먼츠 (Biotech Instruments))를 사용하여 형광도 판독을 수행하였다. 마트리겔 플러그 형광도 대 혈장 형광도의 비율로서 맥관형성 반응을 나타내었다.

[0254] 규칙적인 ABI-007 6 및 10 mg/kg은 통계적으로 유의하게 억제하지는 않지만 맥관형성을 감소시키는 것으로 나타났다 (도 6). 맥관형성은 각각의 비히클 대조군에 비해 규칙적인 ABI-007 3 mg/kg, MTD ABI-007, MTD 및 규칙적인 탁솔(등록상표)에 의해 변경되지 않는 것으로 보인다 (도 6). 이러한 관찰은 본원에 기술된 종양내 MVD 결과와 유사하였다.

[0255] **실시예 5. nab-5109, 나노입자 알부민-결합 IDN5109 (nab-5109)은 트윈(등록**상표) 제제 (트윈(등록상표)-5109, 오르타탁셀)에 비해 효능 개선 및 독성 감소를 보임.

[0256] 방법: nab 기술을 사용하여 나노입자 nab-5109를 제조하고, 레이저 광 분산으로 특성화하였다. Pgp+ DLD-I (파

클리탁셀 및 도세탁셀에 대해 내성이 있는 것으로 알려져 있음 - 문헌 [Vredenburg et al, JNCI 93: 1234-1245, 2001]) 인간 결장 암종 이종이식에 대해, 누드 마우스 (n=5/군)에서 50 mg/kg (트윈(등록상표)-5109, 전에 MTD로 나타냄) 및 75 mg/kg (nab-5109)의 투여량으로 q3d x 4 정맥내 제공한 nab-5109 및 트윈-5109를 시험하였다. PBS 및 인간 혈청 알부민 (HSA)의 대조군도 사용하였다.

[0257] 결과: nab-5109는 평균 크기의 나노입자, Z_{Ave}= 119 nm 및 제타 (Zeta) 전위 = -32.7 mV를 수득하였다. nab-5109를 염수 내에서 쉽게 분산되는 건조 분말로 동결건조시켰다. 생체 내에서, nab-5109 (75 mg/kg, 3.4% 체중 감소) 보다 트윈(등록상표)-5109 (50 mg/kg, 8.8% 체중 감소)를 받은 종양 포함 동물에서 더 상당한 체중 감소가 있었는데 (ANOVA, $p<0.001$), 이는 50%의 더 많은 투여량에서 불구하고, 실질적으로 nab-5109가 더 적은 독성을 가짐을 나타낸다. nab-5109 및 트윈(등록상표)-5109 (ANOVA, $p<0.0001$ 대 대조군)에 의한 상당한 종양 억제가 있었는데, nab-5109 (75 mg/kg) 및 트윈(등록상표)-5109 (50 mg/kg)에 대해 각각 36 및 28일 동안 종양 성장이 지연되었다. nab-5109는 종양 성장 억제에서 트윈(등록상표)-5109 보다 더 효과적이었다 (ANOVA, $p=0.0001$). 독성 및 효능 면에서 PBS와 HSA 대조군 사이에 차이가 없었다.

[0258] 결론: 나노입자 알부민-결합, nab-5109를 성공적으로 제조하여 더 많은 투여량에도 불구하고 더 적은 독성을 갖는, 트윈(등록상표)-5109보다 50% 더 많은 투여량을 제공할 수 있었다. 이러한 보다 많은 투여량에서, 75 mg/kg (q3d x 4), nab-5109는 트윈(등록상표)-5109에 비해 Pgp+ DLD-I 인간 결장 이종이식에서 상당히 개선된 효능을 보였다.

[0259] **실시예 6. 나노입자 알부민 결합 (nab) 이량체성 티오콜히친 nab-5404, nab-**5800 및 nab-5801: 아브락산(상표명) 및 이리노테칸의 항종양 활성 비교 평가

[0260] 방법: nab 기술을 사용하여, 나노입자 콜히친을 제조하였다. 인간 MX-I 유방암종 배양물을 사용하여 시험관내 세포독성을 평가하였다. 누드 마우스에서의 생체 내 항종양 활성 (인간 HT29 결장 종양 이종이식)을 이리노테칸 및 아브락산(상표명)에 대해 비교하였다. nab-콜히친 및 이리노테칸에 대한 투여량 수준은 정맥내 q3d x 4로 제공한 20 mg/kg, 30 mg/kg 및 40 mg/kg였고, 아브락산(상표명)은 이의 MTD인 30 mg/kg에서 qd x 5로 투여하였다.

[0261] 결과: 소수성 티오콜히친 이량체로 nab-5404, nab-5800 및 nab-5801에 대해 평균 크기 Z_{Ave} (nm)가 각각 119, 93 및 84인 나노입자를 수득하였다. 나노입자 현탁액은 동결건조된 보조 0.22 μm 필터를 통해 멸균하였다. 시험관 내에서, nab-5404가 3 유사체 중 MX-I ($p \leq 0.0005$, ANOVA) (IC_{50} (μg/ml): nab-5404, nab-5800 및 nab-5801에 대해 각각 18, 36 및 77) 및 생체 내 HT29 이종이식 ($p \leq 0.0001$, ANOVA)에 대해 가장 강력하였다. nab-5404를 40 mg/kg, 30 mg/kg 및 20 mg/kg의 투여량으로 투여시 종양 부피는 각각 93%, 79% 및 48%까지 억제되었다. 반대로, nab-5800을 각각 40 mg/kg, 30 mg/kg 및 20 mg/kg 투여시 종양 부피는 31%, 16% 및 21%까지만 억제되었고; nab-5801에 대해서는 17%, 30% 및 23% 억제되었다. nab-5404는, 40 mg/kg, 30 mg/kg 및 20 mg/kg의 투여량 수준에서 각각 48%, 34% 및 29%만 억제된 이리노테칸에 대해 종양 부피의 모든 투여량 수준에서 이리노테칸보다 더 효과적이었다 ($p \leq 0.008$, ANOVA). 아브락산(상표명)에 비해, nab-5404는 동일한 체중 감소를 기준으로 동(同) 독성(equitoxic) 투여량 (ETD)에서 더 활성적이었다 ($p < 0.0001$, ANOVA). 종양 부피는 이들의 각각 ETD에서 nab-5404 (40 mg/kg, q4d x 3)에 의해 93% 및 아브락산 (상표명) (30 mg/kg, qd x 5)에 의해 80%까지 억제되었다.

[0262] 결론: Nab 기술을 사용하여 3 소수성 이량체성 티오콜히친 (IDN5404, IDN5800, IDN5801)을 정맥내 투여에 적합한 나노입자로 전환시켰다. nab-5404는 nab-5800 및 nab-5801에 비해 시험관 내 및 생체 내에서 우수한 항종양 활성을 가졌다. nab-5404는 동일한 투여량의 이리노테칸보다 강력했다. 체중 감소로 정의된 동 독성 투여량에서, nab-5404는 아브락산(상표명)보다 강력했다. 이들 데이터는 추가로 nab-5404의 연구에서 지지된다.

[0263] **실시예 7. 아브락산(상표명) 대 탁소테레(등록상표): 독성 및 효능의 임상** 전 비교

[0264] 방법: 아브락산(상표명) 및 탁소테레(등록상표)의 독성을 q4d x 3 일정으로 약물이 제공된 누드 마우스에서의 투여량-범위 연구와 비교하였다. 투여량 수준은 탁소테레(등록상표) 7, 15, 22, 33 및 50 mg/kg 및 ABX 15, 30, 60, 120 및 240 mg/kg였다. 인간 MX-I 유선을 이종이식한 누드 마우스에서 3주 동안 매주 15 mg/kg을 투여하여 아브락산(상표명) 및 탁소테레(등록상표)의 항종양 활성을 비교하였다.

[0265] 결과: 마우스의 투여량-상승 연구에서, 탁소테레(등록상표) 최대 허용 투여량 (MTD)은 15 mg/kg였고, 치명 투여량 (LD_{100})은 50 mg/kg였다. 반대로, 아브락산(상표명) MTD는 120 내지 240 mg/kg였고, LD_{100}은 240 mg/kg였다.

종양 연구에서, 아브락산(상표명)은 종양 성장 억제에서 동일한 투여량의 탁소테레(등록상표)보다 더 효과적이었다 (79.8% 대 29.1%, $p < 0.0001$, ANOVA).

[0266] 결론: 나노입자 알부민-결합 파클리탁셀 (아브락산(상표명))은 동일한 투여량으로 시험했을 때 MX-I 종양 모델에서 탁소테레(등록상표) 보다 우수했다. 또한, 아브락산(상표명)의 독성은 탁소테레(등록상표)보다 상당히 낮았는데, 이는 실질적으로 높은 수준의 아브락산(상표명) 투여를 가능하게 했다. 이러한 결과는 탁솔(등록상표)과 비교하여 아브락산(상표명)에서 나타난 증진된 치료 지수와 유사했고, 계면활성제의 존재는 수송, 항종양 활성을 약화시키며, 탁산의 독성을 증가시킬 수 있음을 시사한다. 아브락산(상표명) 및 탁소테레(등록상표)를 비교하는 추가 종양 모델에서의 연구가 진행중이다.

[0267] **실시예 8. 튜불린 및 토포이소머라제-1에 대해 이중 작용 메카니즘을 갖는** 나노입자 알부민 결합 티오콜히친 이량체 (nab-5404): 시험관 내 및 생체 내 활성 평가

[0268] 방법: MCF7-S 유방암종 및 이의 다중약물 내성 변이체, MCF7-R (pgp+)을 사용하여, 세포독성 활성에 대해 IDN5404를 시험하였다. NCI-60 인간 종양 세포주 패널에 대한 이의 세포독성도 평가하였다. 다양한 일정을 사용하여, 인간 A121 난소 종양 이종이식으로 이식한 SCID 마우스에 나노입자 알부민 결합 nab-5404를 정맥내 투여하였다.

[0269] 결과: MCF7 세포주에 대해, 모 화합물인 콜히친의 종양 성장 억제는 3.9 ± 0.2 nM의 MCF7-S 세포에 대한 IC50 값 (50% 성장 억제 농도)으로 나타내었다. 내성 변이체 MCF7-R은 IC_{50}이 66 ± 8.6 nM이고, 약물 내성으로 인해 대략 17배 증가하였다. IDN5404는 IC_{50} 값이 각각 1.7 ± 0.1 및 40 ± 3.8 nM인 두 세포주에 대해 증가된 활성을 보였다. 이들 결과는 평균 IC_{50}이 10^{-8}M 미만이고 MCF7-S와 MCF7-R 세포주 사이의 내성이 10배 미만인 IDN5404를 갖는 NCI 60 인간 종양 세포주 패널에서 확인된다. COMPARE 알고리즘으로 빈카 알카로이드와 유사한 튜불린 결합제로서 EDN5404를 확인하고, 이전 결과를 확정하였다. 생체 내에서, A121 난소 종양 이종이식에 대해 nab-5404의 효능 및 독성은 투여량 및 일정에 따라 달라졌다. 나노입자 nab-5404는 매우 효과적이었고, 완전 퇴행 및 치료를 유도할 수 있었으며, qd x 5로 24 mg/kg 정맥내 투여시, 5마리의 마우스 중 5마리가 종양의 징후 없이 오래 생존하였다 (LTS). 그러나, 30 mg/kg으로 투여량을 증가시키자 5마리 중 5마리가 독성으로 사망하였다. q3d x 4 일정에서, 30 mg/kg은 5마리 마우스 중 4마리가 LTS였고, 50 mg/kg은 5마리 중 5마리가 독성으로 사망하였다. q7d x 3 일정에서, 40 mg/kg은 5마리 마우스 중 3마리가 LTS였고, 50 mg/kg은 4마리 중 4마리가 유의하였다.

[0270] 결론: 이중 작용 메카니즘을 갖는 신규 티오콜히친 이량체인 IDN5404는 pgp-발현, 시스플라틴 및 토포테칸 내성 세포주에서 활성을 보였다. 생체 내에서, 나노입자 알부민 결합 nab-5404는 A121 난소 이종이식에 대해 활성이었다.

[0271] **실시예 9. 아브락산(상표명) 및 다른 제제의 조합 연구**

[0272] 상기 언급한 아브락산(상표명) (ABX, 나노입자 알부민-결합 파클리탁셀)의 유리한 특성으로 인해, 다수의 연구에서 상이한 방식의 투여 및 일정, 다른 종양학적 약물 및 방사선 치료의 조합을 사용해왔다. 이들을 하기에 나열하였다.

[0273] 전이성 유방암에서, 이들 연구에는

HER2 음성 전이성 유방암을 앓는 개체에서 아브락산(상표명)과 겜시타빈을 조합한 매주의 무작위 II상 임상시험	ABX 125, 겜시타빈1000 mg/m^2, D1,8; q 3wk	1차 MBC에서의 ABX와 겜시타빈의 조합을 평가하기 위해
진행성 HER2 양성 유방암의 1차 또는 2차 요법으로서의 나노입자 파클리탁셀 (ABI-007) 및 허셉틴(등록상표)의 매주의 II상 연구	ABX 100 mg/m^2, 카르보플라틴 AUC2, 모두 D1,8,15; 허셉틴 2 mg/kg (매주 4 mg/kg) q4wk x 6	데이터는 ABX와 카르보플라틴 및/또는 허셉틴(등록상표)의 조합에 사용하기 위해 중요할 것임. 또한 다른 조합에도 유용함.
단계 IV의 유방암에서 G-SCF의 존재 또는 부재하에 매주 비노렐빈 및 아브락산(상표명): I-II상 연구	L1: ABX 80, 나벨빈 15; L2: ABX 90, 나벨빈 20; L3: ABX 100, 나벨빈 22.5; L4: ABX 110, 나벨빈 25; L5: ABX 125, 나벨빈 25 qwk	1차 MBC에서 ABX와 나벨빈(등록상표)을 조합한 멀티센터 연구
1차 MBC에 대한 매주 아브락산(상표명) 단일요법 (Her2+ pts에서 허셉틴 (등록상표) 추가)의 II상 임상시험	ABX 125 mg/m^2 Q3/4wk	1차 MBC에서 매주 ABX 단일요법으로 125 mg/m^2 투여한 상대적으로 큰 II상
MBC + 제한된 PK에 대한 아브락산(상표명) + 독실(등록상표)의 I/II상 임상시험	ABX + 안트라사이클린	
1차 MBC에서의 3-아암 II상 임상시험	ABX 매주 (130 mg/m^2) 대 q2wk (260 mg/m^2) 대 q3wk (260 mg/m^2)	MBC에 대한 ABX 단일요법 섭생을 최적화하기 위해
생물학적 관계를 분석한, 1차 및 2차 MBC에서의 3-아암 II상 임상시험	ABX 매주 대 ABX q3wk 대 매주 탁솔(등록상표)	중요 데이터: 매주 ABX 대 매주 탁솔 (등록상표); 매주 ABX 대 3주 ABX; + 생표지 연구(카베올린-1 및 SPARC)를 수득하기 위한 무작위 ABX MBC 임상시험
I/II상 아브락산(상표명) + GW572016	TBD	ABX와 GW572016의 조합 (이중 EGFR 억제제 및 BC에 대해 가장 유망한 신규 생물학적 제제 중 하나)
진행성 고형 종양을 앓는 개체에서의 매주 아브락산(상표명) 전에 제공된 2일 경구 게피티닙의 화학민감화 펄스에 대한 I상 투여량 상승 연구	매주 아브락산(상표명) 100 mg/m^2, 4주 중 3주 게피티닙: 1000mg/d에서 시작 (X2일)	이 I상 임상시험은 아브락산(상표명) 투여 전에 제공된 2일 게피티닙 펄스의 안정성 및 관용성을 결정하기 위한 것임

[0274]

II상 1차 MBC 임상시험	매주 ABX (125 mg/m^2, (2주 투여, 1주 휴식) + 크셀로다(등록상표) 825 mg/m^2 d 1-14 q3wk	ABX 섭생의 1주 투여 및 1주 휴식을 사용하여 1차 MBC에서 ABX와 크셀로다(등록상표)의 조합을 평가하기 위해
유방암에서 아브락산(상표명)의 II상 예비 보조요법 임상시험	조밀 투여 AC + G CSF --> 매주 ABX --> 아바스틴(등록상표)	"조밀 슈퍼투여"의 예비 보조요법 연구
초기 단계의 유방암에 대한 보조 화학요법 조밀 투여에서의 아브락산(상표명)	AC q2w x 4 + G CSF --> ABX q2wk x 4	조밀 투여 ABX 섭생 (표준 보조요법 섭생의 별법)의 예비 보조요법 연구
유방암에서의 아브락산(상표명)의 II상 예비 보조요법 임상시험	AC Q2wk --> ABX q2wk + G-CSF	III상 보조요법 임상시험에 대한 준비의 예비 보조요법 연구

[0275]

[0276] 가 포함된다.

[0277] 유방암에서, 신보조 요법 연구에는

국소적 진행성 또는 염증성 유방암에서의 신보조요법인 겜시타빈, 에피루비신, ABI-007(GEA) 조밀 투여의 II상 임상시험	신보조요법: 겜시타빈 2000, 에피루비신 60, ABX 175 mg/m^2, 뉴라스타 6 mg SC, 모두 D1 q2 wk x 6 보조요법: 겜시타빈 2000, ABX 220, 뉴라스타 6 mg D1 q2wk x 4	이 신보조요법 연구는 높은 활성을 나타낸 유럽으로부터의 GET 데이터에 기초함. 현재 설생에서, ABX는 T, 또는 탁솔 (등록상표)을 대체할 것임
유방암에서의 아브락산(상표명) 후 FEC(적절하게 + 허셉틴(등록상표))의 II상 수술전 임상시험	ABX 220 mg/m^2 q2wk x 6 후 FEC x 4 (Her2+ pts에 대한 + 허셉틴(등록상표))	
약물-약물 상호작용의 임상전 연구	ABX+다른 제제	
II상 신보조요법	(ABX+ 허셉틴(등록상표)) 후 (나벨빈(등록상표) + 허셉틴(등록상표))	
유방암을 앓는 개체에서의 신보조요법 화학요법의 무작위 II상 임상시험	TAC 대 AC 후 ABX + 카르보플라틴 대 AC 후 ABX + 카르보플라틴 + 허셉틴(등록상표)	신보조요법에서 AC 후 ABX/ 카르보플라틴 또는 ABX/카르보플라틴/ 허셉틴(등록상표) 조합 대 TAC (FDA 승인된 보조요법 BC 설생)를 평가하기 위해
국소적 진행성 유방암에서 아브락산(상표명) 및 카페시타빈의 II상 신보조요법 임상시험	ABX: 200 mg/m^2 D1; 크셀로다: 1000 mg/m^2 D1-14; q3wk x 4	
임상 단계 IIA, IIB, IIIA, IIIB 및 IV(무상초기 포함)의 유방암을 앓는 여성에서의 신보조 화학요법(NCT) 및 나노입자 파클리탁셀(ABI-007, 아브락산(상표명))의 II상 임상시험	ABX: 300 mg/m^2 q3wk	

[0278]

[0279] 가 포함된다.

[0280] 폐암에서, 이들 연구에는

1차 진행성 NSCLC에서의 아브락산(상표명) 단일요법의 I/II상 연구	매주 ABX	NSCLC에서 ABX와 카르보플라틴을 조합한 1차 II상 임상시험
1차 NSCLC에서 아브락산(상표명) + 카르보플라틴의 매주 II상 임상시험	ABX: 125mg/m^2 D1,8,15; 카르보플라틴 : AUC 6 D1; q4 wk	
진행성 고형 악성종양을 앓는 개체에서의 매주 및 매3주 일정 상에서 카르보플라틴 및 아브락산(상표명)의 I상 임상시험	아암 1: ABX 100, 125, 150 mg/m^2 D1,8,15 q4wk; 아암 2: ABX 220, 260, 300 mg/m^2 D1 q3wk. 두 아암에서 카르보플라틴 AUC6	이러한 2-아암 I상 연구는 다중 질환에서 이러한 조합의 추가 연구에 대한 ABX/카르보플라틴 조합 상에 중요한 데이터를 발생시킴
진행성 비-소세포 폐암에서의 ABI 007 (아브락산(상표명)) 및 카르보플라틴의 II상 연구	ABX 수준 (a): 225 mg/m2; 수준 (b): 260 mg/m2; 수준 (3):300 mg/m2; q3wk에서 카르보플라틴은 AUC6에서 고정됨	이러한 II상 NSCLC 연구는 폐암에서의 장래 III상 등록 임상시험에 대한 데이터를 발생시킴.
ABI 007 (아브락산(상표명)) 및 카르보플라틴의 I상 연구	ABX q3wk	
2차 NSCLC에 대한 아브락산(상표명) + 알림타(등록상표)의 I/II상 연구	TBD	ABX 및 알림타(등록상표)는 비-중첩 독성 프로파일로 인해 유망한 조합일 수 있음
진행성 NSCLC에서의 아브락산(상표명) + 시스플라틴의 I/II상 임상시험		
진행성 NSCLC의 치료를 위한 아브락산(상표명), 나벨빈(등록상표) 및 시스플라틴의 I/II상 연구		
1차 NSCLC에서의 II상 ABX 단일요법	ABX 260 mg/m^2 q3wk	NSCLC에서의 1차 ABX 임상시험
2차 NSCLC에서 아브락산(상표명) 단일요법의 II상 연구	코호트 1: ABX q3wk; 코호트 2: ABX 매주 ABX 투여량 TBD	
진행성 NSCLC에서의 아브락산(상표명) 및 카르보플라틴의 매주 I/II상 임상시험	1차	

[0281]

[0282] 이 포함된다.

[0283] 전립선암에서, 이들 연구에는

선두 HRP에서의 매주 ABX 대 Q3W의 무작위 II상	100 mg/m^2 매주 대 260 mg/m^2 q3wk	
1차 전립선암에서의 II상 ABX	매주 ABX	1차 HRPC에서의 매주 ABX의 II상 연구
II상 신보조요법 연구	TBD	전립선암 + 생표지 연구에서의 ABX의 멀티센터 신보조요법 임상시험
휴지기 없이 매주 II상 ABX 100mg		

[0284]

[0285] 이 포함된다.

[0286] 난소암에서, 이들 연구에는

진행성 난소암(3차)의 치료를 위한 아브락산(상표명)의 II상 연구	TBD	
진행성 난소암(3차)의 치료를 위한 아브락산(상표명) + 카르보플라틴의 I상 연구	매주 ABX + 카르보플라틴 AUC6	
재발성 난소암에서의 아브락산(상표명)/ 카르보플라틴의 II상 임상시험		

[0287]

[0288] 이 포함한다.

[0289] 화학방사선에서, 이들 연구에는

NSCLC에서 아브락산(상표명)과 방사선을 조합한 I/II상 임상시험		
아브락산(상표명)과 방사선의 조합	동물 모델	
H&N (두경부암)	TBD	

[0290]

[0291] 이 포함된다.

[0292] 다른 연구에는

열 번호	조합	섭생/투여	연구 요법 유형	프로토콜 제목
1.	ABX + 카르보플라틴 + 허셉틴(등록상표)	ABX: 100 mg/m^2 D1, 8, 15 q4wk x 6 카르보플라틴: AUC = 2 D1, 8, 15 q4wk x 6 허셉틴(등록상표):1주 째 4 mg/kg, 그 후 모든 주에는 2 mg/kg	진행성 HER2 + 유방암	진행성 HER2 + 유방암의 1차 또는 2차 요법으로서 나노입자 파클리탁셀 (ABI-007) 카르보플라틴(상표명), 및 허셉틴(등록상표)의 매주 조밀 투여의 II상 연구
2.	ABX 단독 (+ 허셉틴(등록상표))	ABX: 125 mg/m^2 qwk x 3/4	전이성 유방암	1차 MBC에 대한 아브락산(상표명) 단일요법 (HER2+ pts에서 허셉틴 (등록상표) 추가)에 대한 매주의 II상 임상시험
3.	ABX + 나벨빈(등록상표) (±G-CSF)	L1: ABX: 80 mg/m 나벨빈 : 15 mg/m^2 L2: ABX: 90 mg/m^2 나벨빈 : 20 mg/m^2 L3: ABX: 100 mg/m^2 나벨빈 : 22.5 mg/m^2 L4: ABX: 110 mg/m^2 나벨빈 : 25 mg/m^2 L5: ABX: 125 mg/m^2 나벨빈 : 25 mg/m^2 모든 양을 매주 투여함	단계 IV의 유방암	단계 IV의 유방암에서 G-CSF의 존재 또는 부재하에 ABX + 나벨빈 (등록상표)의 매주 I-II상 연구
4.	ABX + 크셀로다(등록상표)	ABX: 125 mg/m^2 qwk x 2/3 크셀로다(등록상표): 825 mg/m^2 D1-14 q3wk	전이성 유방암	MBC에 대한 1차 ABX + 크셀로다 (등록상표)의 II상 임상시험
5.	ABX + 안트라사이클린		전이성 유방암	MBC 및 제한된 PK에 대한 ABX + 독실(등록상표)의 I/II상 임상시험
6.	ABX + 겜시타빈	ABX: 125 mg/m^2 겜시타빈: 1000 mg/m2 qwk x 2/3	전이성 유방암	HER2 음성 전이성 유방암을 앓는 환자에서 주당 nab (나노입자 알부민 결합)-파클리탁셀 (nab-파클리탁셀)과 겜시타빈을 조합한 무작위 II상 임상시험
7.	ABX + 라파티닙		전이성 유방암	아브락산(상표명) + GW 572016의 I/II상
8.	ABX + 라파티닙	ABX: 100 mg/m^2 qwk x 3/4 라파티닙:1000 mg/d에서 시작 (X 2일)	전이성 유방암	진행성 고형 유방암을 앓는 환자에서의 매주 정맥내 아브락산(상표명) 투여에 앞서 제공된 2일 경구 라파티닙의 화학민감화 펄스에 대한 I상 투여량 상승 연구

[0293]

[0294] 이 포함된다.

[0295] **실시예 10. 나노입자 발명 약물과 다른 제제와의 조합 및 요법 방식**

[0296] 본원에 기술된 나노입자 발명 약물의 더 낮은 독성으로 인해 다른 종양학적 약물 및 더 유리한 결과를 갖는 다른 치료 방식과의 조합이 가능해졌다. 여기에는 나노입자 형태의 파클리탁셀, 도세탁셀, 다른 탁산 및 유사체, 겔다나마이신, 콜히친 및 유사체, 컴브레타스타틴 및 유사체, 소수성 피리미딘 화합물, 로마이비티신 및 유사체(로마이비티신 코어 구조를 가진 화합물 포함), 에포틸론 및 유사체, 디스코데라이올리드 및 유사체 등이 포함된다. 상기 발명 약물은 파클리탁셀, 도세탁셀, 카르보플라틴, 시스플라틴, 다른 플라틴, 독소루비신, 에피루비신, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 겜시타빈, 카페시타빈, 비노렐빈, 토포테칸, 이리노테칸, 타목시펜, 캄프토테신, 5-FU, EMP, 에토포시드, 메토트렉세이트 등과 조합될 수 있다.

[0297] **실시예 11. 아브락산(상표명)과 카르보플라틴 및 허셉틴(등록상표)과의 조합**

[0298] 탁솔(등록상표)과 카르보플라틴의 조합은 전이성 유방암에 대해 상당한 효능을 나타냈다. 매주 일정의 이러한 조합에서 탁솔(등록상표)은 겨우 80 mg/m^2 이하로 투여될 수 있다. 독성으로 인해 더 많은 투여량은 허용될 수 없다. 또한, 허셉틴(등록상표)이 이들의 치료 섭생에 포함될 경우, HER-2-양성 개체는 더 큰 유익을 얻는다. 이러한 개방-표지 II상 연구를 수행하여 ABI-007 (아브락산(상표명)) 및 이들 제제의 상승작용적 치료 효과를 측정할 수 있다. 최근 연구에서 HER-2 양성 질환을 앓는 개체에 대한 ABI-007/카르보플라틴과 허셉틴(등록상표)의 안전성 및 항종양 활성을 평가하기 시작했다. ABI-007은 카르보플라틴 및 허셉틴(등록상표)과 조합하여 HER-2 양성 진행성 유방암을 앓는 개체에게 매주 정맥내 투여되었다. ABI-007을 75 mg/m^2의 투여량으로 3 개체의 코호트에게 정맥내 투여한 다음, 매주 표적 AUC = 2에서 카르보플라틴 및 허셉틴(등록상표) 주입물 (1주째에 4 mg/kg, 및 후에는 모두 2 mg/kg)을 1주기 동안 투여하였다. 이들 개체는 모든 후속 주기 동안 상기 약물에 매우 효과적이어서, 개체의 ABI-007 투여량을 100 mg/m^2로 상승시켰다. 현재까지 6 개체를 처리하였다. 반응에 대해 평가한 4 개체 중, 4 개체 모두 (100%)가 상기 요법에 반응을 보였다. 아브락산(상표명)의 낮은 독성으로 인해, 파클리탁셀의 전체 투여량은 개체에게 유익을 가져오는 탁솔(등록상표)과 비교하여 더 많이 제공될 수 있었다.

[0299] **실시예 12. 아브락산(상표명)과 카르보플라틴의 조합**

[0300] 탁솔(등록상표)과 카르보플라틴의 조합은 폐암에서 상당한 효능을 나타내었다. 아브락산(상표명)과 카르보플라틴의 조합의 다른 연구가 폐암을 앓는 개체에서 3주 일정으로 진행중이다.

[0301] **실시예 13. 아브락산(상표명)과 방사선 조합의 용도**

[0302] 실시예 13a

[0303] 임상 방사선요법과 조합한 아브락산(상표명)은 치료 효능을 증진시키고, 정상 조직의 독성을 감소시킨다. 아브락산(상표명)을 사용하여 종양에 대한 방사선요법의 치료 이득을 증진시키는데, 즉 단일 분획화 방사선조사에 대한 종양 반응 및 방사선에 대한 정상 조직 반응을 증진시키고, 방사선요법의 치료율을 증가시킨다.

[0304] 뮤린 난소암종인 고안 OCa-I는 광범위하게 연구되었다. 먼저, 국소 종양 방사선에 대해 아브락산(상표명)을 최적의 때에 투여하여 최대 항종양 효능을 발생시킨다. 종양은 마우스의 우측 뒷다리에서 종양 세포를 i.m. 주사하여 발생시키고, 종양 크기가 8 mm가 되었을 때 치료를 개시한다. 마우스에 방사선조사 1일 전 5일에 걸쳐 10 Gy 단일 투여량 방사선조사, 아브락산(상표명) 단일 투여 또는 아브락산(상표명)과의 조합 요법을 여러 차례 제공하였다. 파클리탁셀의 최대 허용 투여량보다 1.5배 더 많은 아브락산(상표명)의 투여량 (90 mg/kg)을 사용하였다. 효능의 종점은 종양 성장 지연이다. 상기 군은 각 8마리의 마우스로 이루어졌다. 종양을 발생시키고, 에임 (Aim) 1에 기술된 바와 같이 처리하였다. 효능의 종점은 종양 성장 지연이다. 종양을, 매일 연속 5일 동안 5, 7.5 또는 10 Gy의 단일 투여량으로 또는 1, 1.5 또는 2 Gy의 분획화 투여량으로 전달하여 방사선조사하였다. 아브락산(상표명)은 수일동안 종양 내에 보유되고, 각각 5일 동안 매일 나누어 분획에 효과를 증진시키기 때문에, 아브락산(상표명)을 방사선 섭생 개시에 1회 제공하였다. 임상 방사선요법에서의 최후 목적은 종양 치료를 달성하는 것이므로, 종양 방사선치료 가능성을 증진시키는 아브락산(상표명)에 대한 전위를 측정하였다. 2 내지 16 Gy의 투여량 범위를 연속 5일 동안 매일 (총 방사선 투여량 10 내지 80 Gy) 제공한 점을 제외하고는, 분획화 종양 성장 지연 연구에 대해 기술된 바와 동일한 계획을 사용하였다. TCD50 (동물의 50%에서 국소적 종양 치료를 수득하는데 필요한 방사선 투여량) 측정시, 방사선조사 후 120일 이하 동안 퇴행 및 재성장 후에

종양이 발생하였다. 오직 방사선, 및 아브락산(상표명) + 방사선에 대한 두 TCD50 분석을 수행하였는데, 각 분석은 각각 15마리의 마우스를 함유하는 10개의 방사선 투여군으로 이루어졌다. 치료 이득을 제공하기 위해, 임의의 방사선증진제 (아브락산(상표명) 포함)는 방사선에 의한 정상 조직을 손상시키기 보다 종양 방사선반응을 증가시켜야 한다. 고 증식성 조직인 공장 점막의 탁산에 의한 손상을 평가하였다. 공장 마이크로콜로니 분석을 사용하여 방사선에 노출된 마우스 공장내 장샘 표피 세포의 생존을 측정하였다. 마우스의 전신을 매일 5일 동안 3 내지 7 Gy 투여량 범위의 X-선으로 방사선조사 (WBI)에 노출시켰다. 상기 마우스를 등가의 파클리탁셀 투여량인 80 mg/kg의 아브락산(상표명)으로 처리하고, WBI 제1 투여 24시간 전에 정맥내 투여하고, WBI 최종 투여 3.5일 후에 희생시켰다. 조직학적 검사를 위해 공장을 수득하고, 공장 단면 내에 발생한 장샘의 수를 계수하였다. 방사선 생존 곡선을 구축하기 위해, 발생한 장샘의 수를 생존 세포수로 전환시켰다.

[0305] 실시예 13b

[0306] 이러한 연구의 목적은 ABI-007가 (a) 단일 제제로서 동계 뮤린 난소암종 OCa-I에 대해 항종양 활성을 갖는지, 및 (b) 이전 실시예에 기술된 치료 섭생을 하기 변형과 조합한 OCa-I 종양의 방사선 반응을 증진시키는지 여부를 평가하기 위한 것이다.

[0307] OCa-I 종양 세포를 C3H 마우스의 뒷다리에 i.m. 주사하였다. 종양의 평균 직경이 7 mm가 될 때, 종양이 있는 다리에 국소 방사선 (10 Gy) 또는 ABI-007 90 mg/kg을 정맥내 투여하여 단일 치료하거나, 또는 둘 다를 개시하였다. 최적의 치료 일정을 결정하기 위해, 방사선조사 5일 내지 9시간 전 및 방사선조사 24시간 후에 ABI-007을 제공하였다. 치료 종점은 처리되고 처리되지 않은 종양 사이의 직경이 7-12 mm로 성장하는 일수 차이로 정의된 절대적인 종양 성장 지연 (AGD)이었다. ABI-007과 방사선 조합으로 처리된 군에 대해, 증진 인자 (EF)는 방사선 단독으로 처리된 종양의 AGD에 대해 조합으로 처리된 종양과 ABI-007 단독으로 처리된 종양이 7 내지 12 mm로 성장하는 일수 차이의 비율로 계산하였다. 종점 종양 치료 상에서 분획화 방사선 섭생에 대한 ABI-007의 방사선 증진 효과를 평가하기 위해, TCD50 분석을 수행하고 140일 후 치료를 분석하였다. 5일 동안 매일 나누어 투여하는 5 내지 80 Gy의 전체 투여량은 단독으로 또는 제1 방사선 투여 전에 ABI-007 24시간과 조합하여 투여하였다.

[0308] 단일 제제로서, ABI-007은 처리되지 않은 종양 (16일)에 비해 OCa-I 종양 (37일)의 성장 지연을 상당히 연장시켰다. 단일 제제로서의 ABI-007은 29일 지연시킨 10 Gy의 단일 투여량 보다 효과적이었다. 조합 치료 섭생에서, 방사선조사 전 5일 이하에 제공된 ABI-007은 초-부가적 항종양 효과를 발생시켰다. 각각 9시간, 24시간 및 2일, 3일, 4일 및 5일의 치료 사이 간격에서 EF는 1.3, 1.4, 2.4, 2.3, 1.9 및 1.6이었다. 방사선 후에 ABI-007을 제공했을 때, 조합된 항종양성 치료 효과는 더한 것보다 적었다. ABI-007과 방사선의 조합 치료는, 또한 TCD50를 방사선 단독으로 처리된 종양에서의 조합 처리 55.3 Gy로부터 43.9 Gy로 옮김으로써 종양 치료에 상당한 영향을 미쳤다 (EF 1.3).

[0309] 이러한 실험은 ABI-007이 OCa-I에 대해 단일-제제 항종양 활성을 가지며 수일 전에 제공된 방사선요법의 효과를 증진시킴을 나타낸다. 파클리탁셀 및 도세탁셀에 대해 이전에 설명한 바와 같이, 방사선 증진은 세포 주기를 짧은 치료 간격에서 우세한 G2/M기로 정지시키고, 더 긴 치료 간격에서는 종양 재산소화를 야기하는 다중 메카니즘의 결과와 유사하다.

[0310] **실시예 14. 아브락산(상표명)과 티로신 키나제 억제제의 조합**

[0311] 아브락산(상표명)의 사용과 조합한 게피티닙의 펄스-투여는 EGFr 발현 종양의 증식을 억제하는데 유용하다. 120마리의 누드 마우스에 BT474 종양 세포를 접종시켜 BT474 이종이식 종양을 포함하는 적어도 90마리의 마우스를 수득하고, 18개의 실험 아암 (각 5마리의 마우스)으로 나누었다. 아암 1 마우스에는 정맥내 주사로 대조군을 투여하였다. 모든 다른 마우스에는 3주 동안 아브락산(상표명) 50 mg/kg을 매주 정맥내 주사하였다. 아암 2에는 아브락산(상표명)을 단독으로 투여하였다. 아암 3, 4, 5, 6, 7, 8에는 게피티닙 펄스 2일 전에 매주 증가 투여량의 아브락산(상표명)을 투여하였다. 아암 9, 10, 11, 12, 13에는 게피티닙 펄스 1일 전에 매주 증가 투여량의 아브락산(상표명)을 투여하였다. 아암 14, 15, 16, 17, 18에는 게피티닙 펄스 매일 투여와 함께 매주 증가 투여량의 아브락산(상표명)을 투여하였다. 매주 아브락산(상표명) 또는 아브락산(상표명)과의 지속 투여 전 1 또는 2일 펄스로 제공될 수 있는 게피티닙의 최대 허용 투여량을 확립하였다. 또한 항종양성 반응을 측정하여 투여량-반응 관계가 존재하는지, 2일 펄스 또는 1일 펄스 중 어떤 것이 우수한지를 결정할 것이다. 이들 데이터를 사용하여 아브락산(상표명)과 함께 제공되는 펄스 게피티닙 및 매일 지속 게피티닙의 최적의 투여량을 선택하였다.

[0312] 120마리의 누드 마우스에 BT474 종양 세포를 접종하여 90마리의 종양 포함 마우스를 수득하였다. 이들 마우스를 6군 (각 15마리)으로 나누었다. 아암 1에는 대조군을 정맥내 주사하였다. 아암 2에는 매주 3주 동안 아브락산(상표명) 50 mg/kg을 정맥내 투여하였다. 아암 3에는 게피티닙 150 mg/kg/일을 경구로 투여하였다. 아암 4에는 아브락산(상표명) 50 mg/kg을 이전에 확립된 투여량의 게피티닙과 함께 매일 투여하였다. 아암 5에는 이전에 확립된 투여량의 게피티닙 펄스 후에 아브락산(상표명) 50 mg/kg을 투여하였다. 아암 6에는 이전에 확립된 투여량의 게피티닙 펄스를 단독으로 매주 투여하였다. 3주 요법 후에, 대조군이 최대 허용 종양 크기에 이를 때까지 마우스를 두었다.

[0313] **실시예 15. 진행성 HER-2 양성 유방암의 1차 요법으로서의 nab(상표명)-파클**리탁셀 (아브락산(상표명)), 카르보플라틴 및 트라스투주맙(등록상표) 조밀 투여의 매주 II상 연구

[0314] 이 연구는 진행된/전이성 (단계 IV의 샘암종) HER-2-과발현 유방암을 앓는 환자에서 1차 세포독성 요법으로서의 매주 트라스투주맙/ 아브락산(상표명)/카르보플라틴 조밀 투여의 (1) 안정성 및 관용성, 및 (2) 목적 반응률을 평가하는데 도움이 된다. 트라스투주맙은 허셉틴(등록상표)으로도 공지되어 있는, erbB2 수용체의 세포외 단편에 결합하는 모노클로날 항체이다.

[0315] 요약하면, 최근에 세포독성 또는 방사선요법을 받지 않은 환자가 포함되었다. 아브락산(상표명)의 투여량을 30분 정맥내 주입으로 표준 3 + 3 규칙에 따라 1, 8, 15일째에 75 mg/m^{2}에서 후속 주기에는 100 mg/m^2 이하로 상승시켰다. 카르보플라틴 AUC = 2를 1, 8, 15일째에, 및 처음 29일 주기 동안 30-60분에 걸쳐 정맥내 주입으로 제공하였다. 트라스투주맙을 1, 8, 15, 22일째에 30-90분에 걸친 정맥내 주입으로 4 mg/kg을, 및 모든 후속 주에는 주당 1 및 2 mg/kg을 투여하였다.

[0316] 반응에 대해 평가가능한 9명의 환자 중 8명에 대해, 반응률 (확인 + 미확인)은 63%였고, 안정한 질환에서는 38%였다. 가장 통상적인 독성은 호중구감소증 (3급: 44%; 4급: 11%) 및 백혈구감소증 (33%)이었다.

[0317] 이들 결과는 트라스투주맙, 아브락산(상표명) 및 카르보플라틴이 MBC에 대한 1차 요법으로서 높은 정도의 항종양 활성 및 허용되는 관용성을 가짐을 시사한다.

[0318] **실시예 16. 전이성 유방암의 1차 치료에서의 카페시타빈 + nab(상표명)-파클**리탁셀 (아브락산(상표명))의 II상 임상시험

[0319] 이 II상 연구의 목적은 카페시타빈과 아브락산(상표명)의 조합을 투여받은 MBC 환자의 안전성, 효능 (진행 시간 및 전반적인 생존율) 및 삶의 질을 평가하기 위한 것이다. 카페시타빈은 크셀로다(등록상표)로도 공지되어 있고, MBC의 치료에서 단독으로 및 탁산과의 조합으로 실질적 효능을 보이는 플루오로피리미딘 카르바메이트이다.

[0320] 이러한 개방-표지, 단일-아암 연구에서, 아브락산(상표명) 125 mg/m^{2}을 1일 및 8일째에 매 3주마다 정맥내 주입으로 투여하고, 추가로 카페시타빈 825 mg/m^{2}을 1일 내지 14일째에 매 3주마다 1일 2회 투여하였다. 환자는 3개월 이상의 기대 수명을 가진 HER-2/neu 음성이었다. 환자들은 전이성 질환에 대해 이전에 화학요법, 카페시타빈 요법, 및 보조 요법으로 제공된 플루오로피리미딘 요법 및 파클리탁셀 화학요법을 받은 적이 없었다.

[0321] 안전성 분석이 완료된 처음 6명의 환자 및 2주기 후에 반응률이 평가가능한 처음 8명의 환자에서 12명의 환자를 등록하였다. 4급 독성 또는 1급 초과의 신경병증과 함께 독특하거나 예기치못한 독성이 존재하지는 않았다. 반응 데이터를 6명의 환자 중 처음 2 주기의 요법에서만 확인하였다 (1차 평가점). 2명의 환자 (부분 반응 1명 및 안정한 질환 1명)가 6주기를 완료하였다. 2 주기 후 처음 8명의 환자에서, 부분 반응이 2명, 안정한 질환이 4명이었다.

[0322] 이러한 결과는 매주 효과적인 투여량의 카페시타빈과 아브락산(상표명)의 조합이 현재까지 신규 독성 없이 실행가능함을 나타낸다. 아브락산(상표명)과 관련된 독성은 주로 임상 예후가 없는 호중구감소증이었고, 손발증후군은 카페시타빈의 주요 독성이었다.

[0323] **실시예 17. 초기 단계의 유방암을 앓는 환자에서의 독소루비신 + 시클로포스**파미드 후 nab-파클리탁셀 (아브락산(상표명)) 조밀 투여의 예비 연구

[0324] 이러한 연구의 목적은 초기 단계의 유방암에서 독소루비신 (아드리아마이신) + 시클로포스파미드 후 아브락산(상표명)의 독성을 평가하는 것이다.

[0325] 환자는 수술가능한, 조직학적으로 확인된 초기 단계의 유방 샘암종 환자였다. 환자에게 4주 동안 매 2주마다

독소루비신 (아드리아마이신) 60 mg/m^2 + 시클로포스파미드 600 mg/m^2 (AC) 후 4주 동안 매 2주마다 아브락산 (상표명) 260 mg/m^{2}을 투여하였다.

[0326] 30명의 환자는 AC를 4 주기로 투여받았고, 29명 중 27명의 환자는 아브락산(상표명)을 4 주기로 받았는데; 33%의 환자가 아브락산(상표명) 투여 동안 ANC (절대 중성구 수)의 회복 없이 페그필그라스팀 (뉴라스타(Neulasta)(등록상표))을 투여받았다. 9명의 환자 (31%)는 비-혈액 독성으로 인해 아브락산(상표명) 투여량을 감소시켰다. 총 9명의 환자가 2급 말초 신경병증이었고, 4명의 환자는 3급 말초 신경병증 (PN)이었으며, PN은 28일 (중간값) 내에 1급 이상으로 개선되었다.

[0327] 이러한 결과는 독소루비신 (60 mg/m^2) + 시클로포스파미드 (600 mg/m^2)를 4주기 동안 매 2주마다, 이어서 아브락산(상표명) (260 mg/m^2)을 4주기 동안 매 2주마다 투여하는 조밀 투여 요법이 초기 단계의 유방암 환자에서 매우 효과적임을 나타낸다.

[0328] **실시예 18. HER-2/neu-양성 환자에 대해 전이성 유방암의 1차 치료로서의** nab-파클리탁셀 (아브락산(상표명)) 및 트라스투주맙을 추가함

[0329] 이 연구의 목적은 HER2/neu-양성 환자에 대해 매주 아브락산을 선두 설정으로 옮기고, 트라스투주맙을 추가하는 것이다.

[0330] 이러한 II상, 개방 표지 연구에는 국소적 진행성 유방암 또는 전이성 유방암을 앓는 20명의 HER2-양성 환자 및 50명의 HBR2-음성 환자가 포함된다. 아브락산(상표명)을 1, 8, 및 15일째에 정맥내 주입으로 30분에 걸쳐 125 mg/m^{2}을 투여한 후, 1주 동안 쉬었다. HER2-양성인 환자에 대한 연구 치료와 동시에 트라스투주맙을 투여하였다. 주요 종점은 반응률이고, 이차 종점은 진행 시간 (TTP), 전반적인 생존율 (OS) 및 독성이다.

[0331] 안전성 개체군에서, 현재까지 23명의 환자가 아브락산(상표명)을 3 주기 (중간값)로 투여받았다. 가장 통상적인 치료 관련 역효과는 4급 역효과 없이 3급 호중구감소증 (8.7%)였다. 4명의 평가가능한 환자 중 1명이 요법에 반응하였다.

[0332] **실시예 19. nab-파클리탁셀 (아브락산(상표명)) 및 카르보플라틴의 I상 임상**시험

[0333] 이 연구의 목적은 아브락산(상표명) (매주 및 매 3주 둘 다) 및 카르보플라틴 AUC = 6의 최대 허용 투여량을 결정하고, 약동학 (PK) 상의 순서 효과를 비교하는 것이다.

[0334] "표준 요법" 후에 진행된, 조직학적 또는 세포학적으로 입증된 악성종양을 앓는 환자가 포함된다. 아암 1에는 매 3주마다 1주기 독성 (220, 260, 300, 340 mg/m^2)을 기초로 한 투여량 상승 포맷으로 아브락산(상표명)을 투여한 후, 매 3주마다 카르보플라틴 AUC=6을 투여하였다. 아암 2에는 매주 (1, 8, 15일째에 이어 1주 휴식) 아브락산(상표명) (100, 125, 150 mg/m^2)에 이어 카르보플라틴 AUC = 6을 투여하였다. 상기 연구의 PK 부분에 대해, 1주기에는 아브락산(상표명)에 이어 카르보플라틴을 투여하고, 2 주기에는 투여 순서를 처음 6, 24, 48 및 72시간에서 결정한 PK 수준으로 바꾸었다.

[0335] 매 3주 일정에서, 호중구감소증, 저혈소판증 및 신경병증은 가장 통상적인 3/4급 독성 (각 3/17)이었다. 매주 일정에서, 호중구감소증 5/13은 가장 통상적인 3/4급 독성이었다. 매주 125 mg/m^2 (n=6)의 최고 투여량 투여에 대한 가장 우수한 반응은 2 부분 반응 (췌장암, 흑색종) 및 2 안정한 질환 (NSCLC)이었다. 매 3주 340 mg/m^2 (n=5)의 최고 투여량에 대한 가장 우수한 반응은 1 안정한 질환 (NSCLC) 및 2 부분 반응 (SCLC, 식도성)이었다.

[0336] 이들 데이터는 아브락산(상표명)과 카르보플라틴의 조합 활성을 나타낸다. 매주 투여에 대한 MTD는 300 mg/m^{2}였고, 매 3주마다 1회 투여에 대해서는 100 mg/m^{2}였다.

[0337] **실시예 20. 국소적 진행성/염증성 유방암에서의 겜시타빈, 에피루비신 및** nab-파클리탁셀 (아브락산(상표명))(GEA) 조밀 투여의 II상 임상시험

[0338] 개방 표지에서, 유도/신보조제 요법 섭생의 II상 연구는 국소 시술보다 먼저 연구되었다. 요법 섭생은 6 주기 동안 매 2주마다 정맥내 겜시타빈 2000 mg/m^2, 6 주기 동안 매 2주마다 에피루비신 50 mg/m^2, 6 주기 동안 매 2

주마다 아브락산(상표명) 175 mg/m^2, 매 2주마다 2 일째에 페그필그라스팀 6 mg s.c.였다. 국소 시술 후의 수술후/보조제 요법 섭생은 4 주기 동안 매 2주마다 겜시타빈 2000 mg/m^2, 4 주기 동안 매 2주마다 아브락산(상표명) 220 mg/m^2, 매 2주째에 페그필그라스팀 6 mg s.c.였다. 환자에는 조직학적으로 국소적 진행성/염증성 유방 샘암종으로 확인된 암컷이 포함된다.

[0339] **실시예 21. 관상 평활근 세포 상에서의 nab-라파마이신과 아브락산(상표명)** 조합의 세포독성 활성

[0340] 관상 평활근 세포 (VSMC)를 증가 농도의 nab-라파마이신 및 0 μM, 1 μM, 10 μM 또는 100 μM의 아브락산(상표명) (ABI-007)의 존재하에 96 웰 플레이트 상에 시딩하였다. nab-라파마이신 및 아브락산(상표명)의 세포독성 효과를 평가하기 위해, 처리된 VSMC를 에티듐 동질이량체-1 (캘리포니아주 카를스배드 소재 인비트로겐(Invitrogen))로 염색하고, 적 형광도에 대해 분석하였다. 에티듐 동질이량체-1은 유일하게 사멸 세포의 막을 통과하여 핵산을 염색시킬 수 있는 친화성의 형광 핵산 염료이다. 도 7A에 나타낸 바와 같이, nab-라파마이신은 그 자체로 형광도를 증가시킴으로써 투여량-의존성 세포 사멸을 나타낸다. nab-라파마이신에 의한 세포 사멸은 아브락산(상표명) 1 μM 또는 10 μM의 농도에서 증진되지 않으나, 아브락산(상표명) 100 μM에서는 매우 증진된다 (ANOVA, $p < 0.0001$). 도 7A에 나타낸 바와 같이, 에티듐 동질이량체-1로 염색된 세포는 또한 칼세인에 노출된다. 칼세인 AM (인비트로겐)은 비특이 세포질성 에스테라제에 의해 형광 칼세인으로 가수분해되는 비-형광성 분자이다. 칼세인 AM에 노출된 살아있는 세포는 이들이 형광 물질을 발생시켜 보유함에 따라, 연녹색의 형광을 나타낸다. 도 7B에 나타낸 바와 같이, nab-라파마이신은 칼세인에 의해 염색된 형광도의 감소량으로 나타낸 투여량 의존성 세포독성 활성을 나타낸다. 이러한 형광도의 감소는 투여량 의존 방식으로 아브락산(상표명)과 함께 공인큐베이션되어 증진된다. ANOVA 통계로 아브락산(상표명)의 모든 약물 농도에서 $p < 0.0001$였다.

[0341] **실시예 22. HT29 (인간 결장 암종) 종양 이종이식에 대한 nab-라파마이신과** 아브락산(상표명) 조합의 세포독성 활성

[0342] 누드 마우스의 오른쪽 옆구리에 10^6 HT29 세포를 이식하였다. 종양이 손으로 만져지고 100-200 mm^3 초과할 때, 치료를 개시하였다. 마우스를 무작위로 4군 (군 당 n=8)으로 나누었다. 1군에는 염수를 4주 동안 주 3회 정맥내 투여하고, 2군에는 아브락산(상표명) 10 mg/kg을 5일 동안 매일 복막내 투여하고, 3군에는 nab-라파마이신 40 mg/kg을 4주 동안 주 3회 투여하고, 4군에는 nab-라파마이신 (40 mg/kg, 4주 동안 주 3회, 정맥내) 및 아브락산(상표명) (10 mg/kg, 5일 동안 매일, 복막내)을 투여하였다. 도 8에 나타낸 바와 같이, 종양 억제는 단일 요법군 보다 아브락산(상표명) + nab-라파마이신 조합 요법에서 더 잘 이루어졌다.

[0343] **실시예 23. H358 (인간 폐암종) 종양 이종이식에 대한 nab-17-AAG와 아브락**산(상표명) 조합의 세포독성 활성

[0344] 누드 마우스의 오른쪽 옆구리에 10^7 H358 세포를 이식하였다. 종양이 손으로 만져지고 100-200 mm^3 초과할 때, 치료를 개시하였다. 마우스를 무작위로 4군 (군 당 n=8)으로 나누었다. 1군에는 염수를 4주 동안 주 3회 정맥내 투여하고, 2군에는 아브락산(상표명) 10 mg/kg을 5일 동안 매일 복막내 투여하고, 3군에는 nab-17-AAG 80 mg/kg을 4주 동안 주 3회 정맥내 투여하고, 4군에는 nab-17-AAG (80 mg/kg, 4주 동안 주 3회, 정맥내) 및 아브락산(상표명) (10 mg/kg, 5일 동안 매일, 복막내)을 투여하였다. 도 9에 나타낸 바와 같이, 종양 억제는 단일 요법군 보다 nab-17-AAG + 아브락산(상표명) 조합 요법에서 더 잘 이루어졌다.

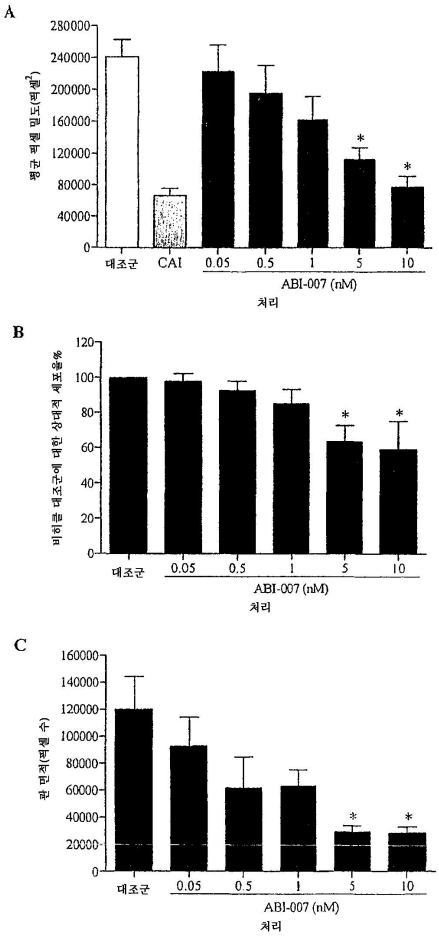
[0345] 이전 발명은 명확한 이해를 목적으로 예시의 방식 및 실시예에 자세하게 기술되어 있지만, 특정 사소한 변화 및 변형을 실행하는 것이 당업자에게는 분명하다. 그러므로, 상세한 설명 및 실시예는 본 발명의 범주를 제한해서는 안 된다.

[0346] 상기 인용한 공보, 특허 문서 및 특허를 포함하는 모든 문헌은 이 거명을 통해 개별적으로 및 구체적으로 나타나 있는 바와 같이, 전체적으로 본 명세서에 도입되어 있고, 본원에 전문이 포함되어 있다.

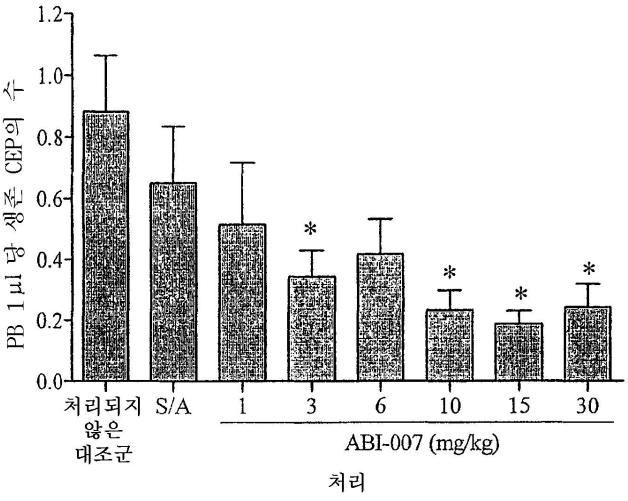
[0347] 발명을 수행하는 발명자에게 공지되어 있는 최선의 방식을 포함하는 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 기술되어 있다. 이들 바람직한 실시양태의 변형이 상기 상세한 설명을 읽는 당업자에게는 명확할 수 있다. 발명자들은 당업자가 이러한 변형을 적절하게 사용할 것으로 기대하며, 본 발명에 대해 본원에 구체적으로 기술된 것과 달리 실행하려 한다. 따라서, 이 발명에는 적용가능한 법으로 승인되는 청구항에 인용된 대사체의 모든 변형 및 등가물이 포함된다. 또한, 달리 나타내거나 문맥상 명확히 상반되지 않는 한, 이의 모든 가능한 변형에서 상기 기술한 요소의 임의의 조합이 발명에 포함된다.

도면

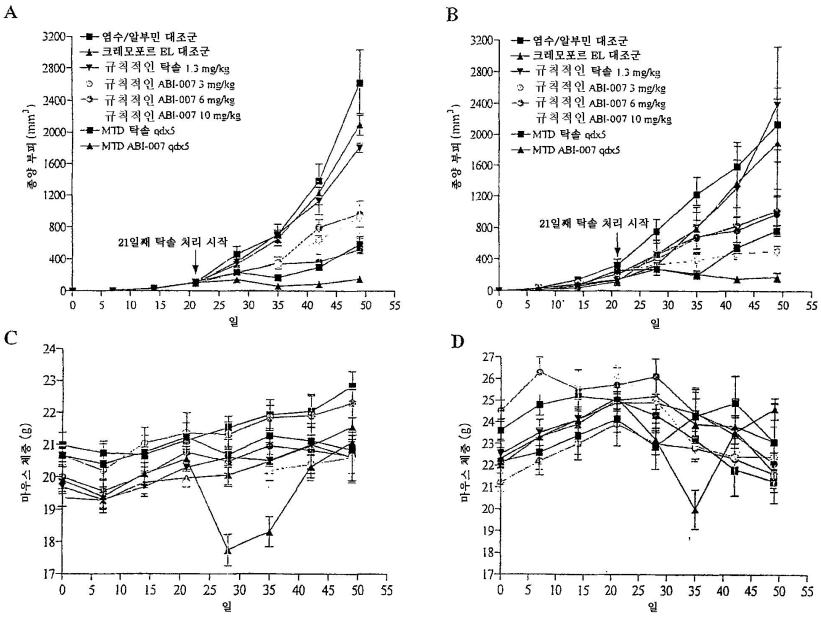
도면1


A
평균 픽셀 밀도(픽셀²)
280000
240000
200000
160000
120000
80000
40000
0
대조군
CAI
0.05
0.5
1
5
10
ABI-007 (nM)
처리
B
비히클 대조군에 대한 상대적 세포율%
120
100
80
60
40
20
0
대조군
0.05
0.5
1
5
10
ABI-007 (nM)
처리
C
관 면적(픽셀 수)
160000
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
대조군
0.05
0.5
1
5
10
ABI-007 (nM)
처리

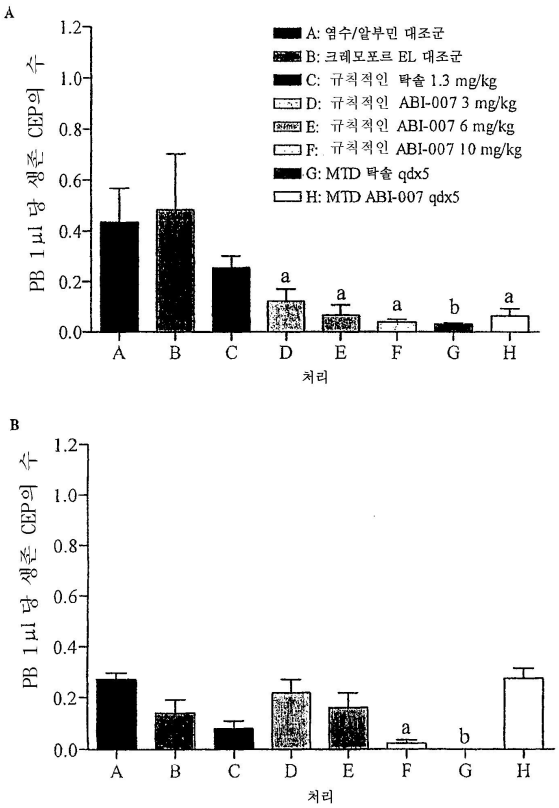
도면2


PB 1 μl 당 생존 CEP의 수
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
처리되지 않은 대조군
S/A
1
3
6
10
15
30
ABI-007 (mg/kg)
처리

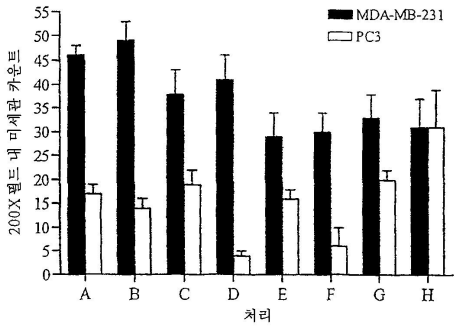
도면3


A
B
C
D
염수/알부민 대조군
크레모포르 EL 대조군
규칙적인 탁솔 1.3 mg/kg
규칙적인 ABI-007 3 mg/kg
규칙적인 ABI-007 6 mg/kg
규칙적인 ABI-007 10 mg/kg
MTD 탁솔 qdx5
MTD ABI-007 qdx5
21일째 탁솔 처리 시작
종양 부피 (mm³)
마우스 체중 (g)
일

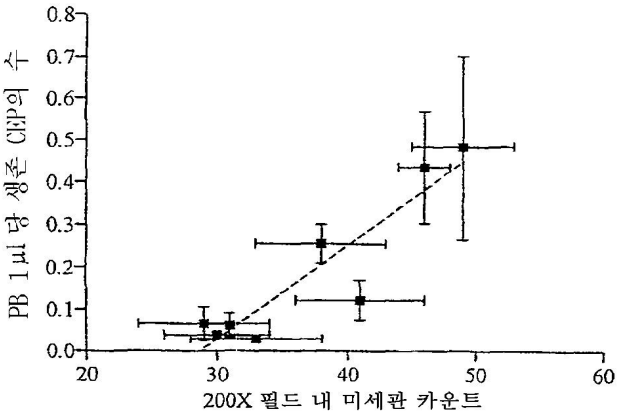
도면4


A
B
A: 염수/알부민 대조군
B: 크레모포르 EL 대조군
C: 규칙적인 탁솔 1.3 mg/kg
D: 규칙적인 ABI-007 3 mg/kg
E: 규칙적인 ABI-007 6 mg/kg
F: 규칙적인 ABI-007 10 mg/kg
G: MTD 탁솔 qdx5
H: MTD ABI-007 qdx5
PB 1 μl 당 생존 CEP의 수
처리

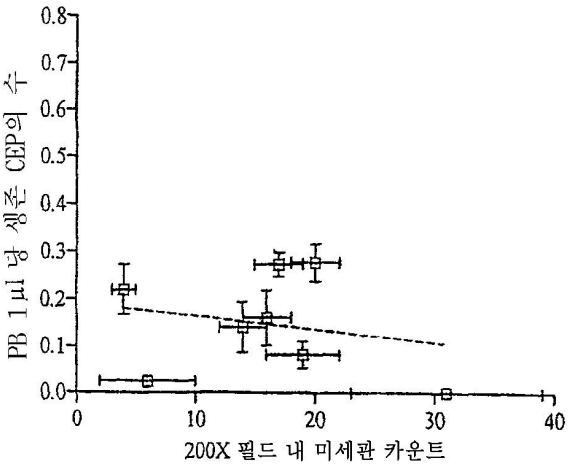
도면5a



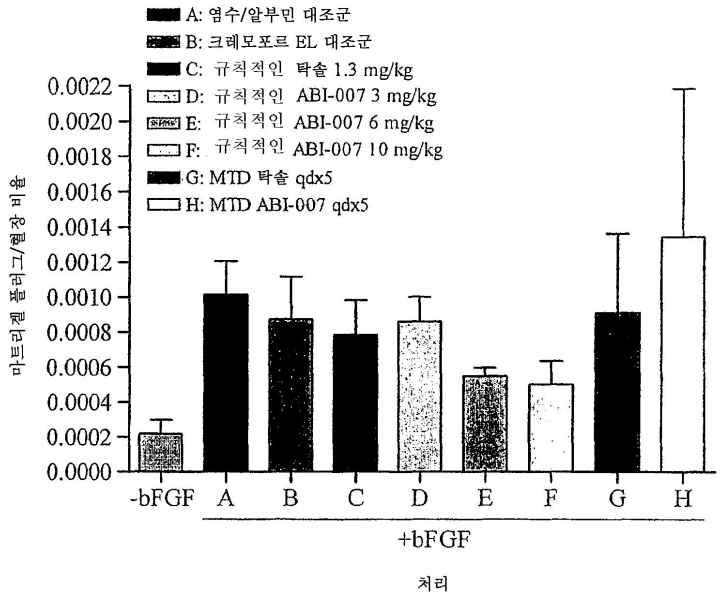
도면5b



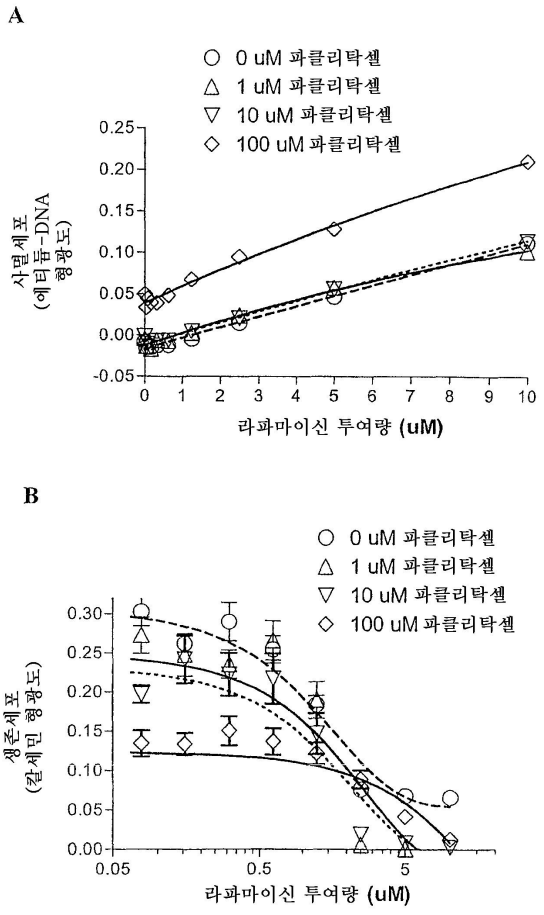
도면5c



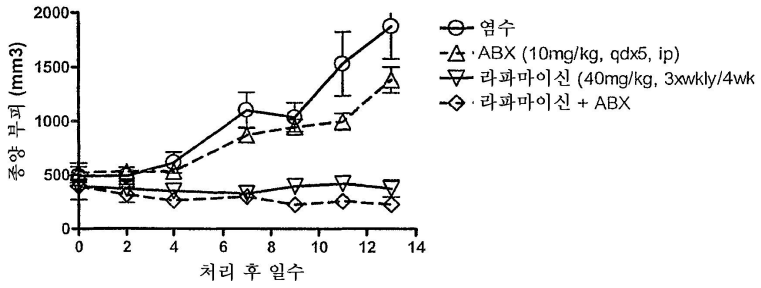
도면6


A: 염수/알부민 대조군
B: 크레모포르 EL 대조군
C: 규칙적인 탁솔 1.3 mg/kg
D: 규칙적인 ABI-007 3 mg/kg
E: 규칙적인 ABI-007 6 mg/kg
F: 규칙적인 ABI-007 10 mg/kg
G: MTD 탁솔 qdx5
H: MTD ABI-007 qdx5
마트리겔 플러그/혈장 비율
0.0022
0.0020
0.0018
0.0016
0.0014
0.0012
0.0010
0.0008
0.0006
0.0004
0.0002
0.0000
-bFGF
A
B
C
D
E
F
G
H
+bFGF
처리

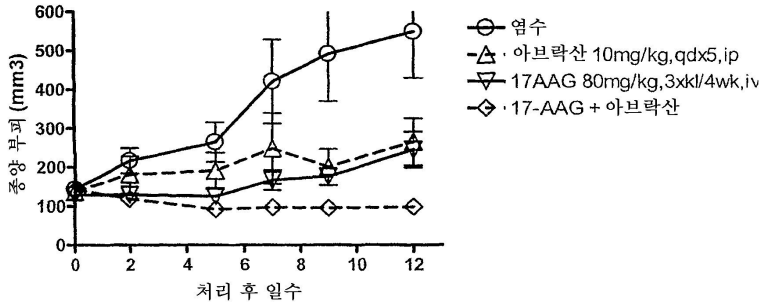
도면7


A
0 uM 파클리탁셀
1 uM 파클리탁셀
10 uM 파클리탁셀
100 uM 파클리탁셀
사멸세포
(에티듐-DNA
형광도)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
라파마이신 투여량 (uM)
B
0 uM 파클리탁셀
1 uM 파클리탁셀
10 uM 파클리탁셀
100 uM 파클리탁셀
생존세포
(칼세린 형광도)
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0.05
0.5
5
라파마이신 투여량 (uM)

도면8


종양 부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
12
14
처리 후 일수
염수
ABX (10mg/kg, qdx5, ip)
라파마이신 (40mg/kg, 3xwkly/4wk
라파마이신 + ABX

도면9


종양 부피 (mm3)
600
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
12
처리 후 일수
염수
아브락산 10mg/kg,qdx5,ip
17AAG 80mg/kg,3xkl/4wk,iv
17-AAG + 아브락산