



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년04월18일
(11) 등록번호 10-1970342
(24) 등록일자 2019년04월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/38 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7031161
(22) 출원일자(국제) 2012년04월27일
심사청구일자 2017년04월21일
(85) 번역문제출일자 2013년11월25일
(65) 공개번호 10-2014-0026529
(43) 공개일자 2014년03월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/035626
(87) 국제공개번호 WO 2012/149451
국제공개일자 2012년11월01일
(30) 우선권주장
61/518,084 2011년04월28일 미국(US)
61/557,851 2011년11월09일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP02108390 A2*
US20100166869 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨
미국 뉴저지주 07901 서밋 모리스 애비뉴 86
머케이터 메드시스템즈, 인크.
미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 스위트 800 포
웰 스트리트 1900
(72) 발명자
슈어드, 커크
미국 94107 캘리포니아주 산 프란시스코 #티557
세컨드 스트리트 461
데사이, 네일, 피.
미국 90025 캘리포니아주 로스 앤젤러스 스위트
2100 월셔 볼러바드 11755
(74) 대리인
양영준

전체 청구항 수 : 총 35 항

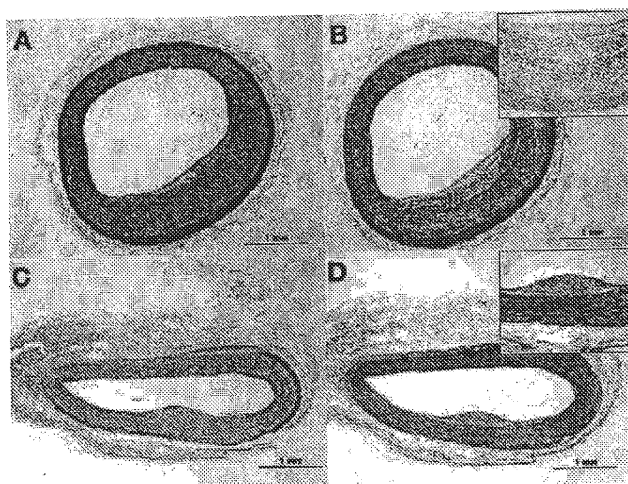
심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 나노입자 조성물의 혈관내 전달 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 직접 주입함으로써 상기 나노입자 조성물을 전달하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 혈관의 음성 리모델링 또는 맥관 섬유증을 억제하는 데에 사용될 수 있고, 또한 다양한 질환의 치료에도 유용하다.

대표도 - 도6



명세서

청구범위

청구항 1

라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하며, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하도록 제형화된, 혈관의 음성 리모델링의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 음성 리모델링을 억제하기 위한 조성물.

청구항 2

라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하며, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하도록 제형화된, 혈관의 맥관 섬유증의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 맥관 섬유증을 억제하기 위한 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 맥관 섬유증이 중막 맥관 섬유증 또는 외막 섬유증인 조성물.

청구항 4

라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하며, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하도록 제형화된, 혈관의 재협착의 치료를 필요로 하는 개체에서 혈관의 재협착을 치료하기 위한 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관이 동맥인 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 동맥이 관상 동맥 또는 말초 동맥인 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 동맥이 신동맥, 뇌동맥, 폐동맥, 및 하지 동맥으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 동맥이 폐동맥인 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관이 정맥인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관 벽에 주입하도록 제형화된 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관 벽 주위의 조직에 주입하도록 제형화된 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 혈관의 외막 조직에 주입하도록 제형화된 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 0.001 mg 내지 100 mg의 투여량으로 주입되는 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 0.05 mg 내지 5 mg의 투여량으로 주입되는 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 주입 부피가 0.01 ml 내지 50 ml인 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 주입 부피가 0.5 ml 내지 5 ml인 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 바늘이 있는 카테터를 통해 주입하도록 제형화된 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 부위로부터 원위에서 또는 근위에서 주입하도록 제형화된 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 질환 부위로부터 2 cm 이상 떨어져서 주입하도록 제형화된 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 질환 부위에 또는 그에 인접하게 주입하도록 제형화된 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 협심증, 심근경색, 울혈성 심부전, 심장 부정맥, 말초 동맥 질환, 파행, 또는 만성 사지 허혈 중 어느 하나를 갖는 것인 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중의 나노입자가 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 조성물 중의 나노입자가 100 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 중의 라파마이신이 알부민으로 코팅된 것인 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 인간인 조성물.

청구항 26

라파마이신 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 함유하고 전개형(deployable)이며 혈관벽을 통해 혈관내로 전진할 수 있는 바늘을 가진, 카테터.

청구항 27

제26항에 있어서, 바늘의 직경이 0.1 mm 내지 3 mm인 카테터.

청구항 28

제26항에 있어서, 바늘의 길이가 20 μ m 내지 3000 μ m인 카테터.

청구항 29

제26항에 있어서, 1개 초과와 바늘을 포함하는 카테터.

청구항 30

제26항에 있어서, 전개되는 경우에, 바늘이 카테터 축에 대하여 수직으로 바깥으로 빠져나오도록 구성된 것인 카테터.

청구항 31

제26항에 있어서, 바늘이 풍선에 둘러싸인 것인 카테터.

청구항 32

제26항에 있어서, 혈관 벽을 통해 바늘을 전진시키는 반대 힘을 제공할 수 있는 지지 풍선을 추가로 포함하는 카테터.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중의 나노입자가 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 카테터.

청구항 34

제33항에 있어서, 조성물 중의 나노입자가 100 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 카테터.

청구항 35

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자가 알부민으로 코팅된 라파마이신을 포함하는 것인 카테터.

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

[0001]

[0002]

본 출원은 2011년 4월 28일에 출원된 미국 가출원 제61/518,084호 및 2011년 11월 9일에 출원된 미국 가출원 제

61/557,851호의 우선권을 주장하며, 이들 가출원의 내용은 각각 그 전문이 본원에 포함된다.

[0003] 본 발명은 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 직접 주입함으로써 상기 나노입자 조성물을 전달하는 방법 및 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 관상 동맥 질환은 전세계적으로 주요 사망 원인 중 하나이다. 관상 동맥 우회술은 아테롬성 동맥경화증 및 다른 원인으로부터 초래된 협착 동맥에 대한 효과적인 치료법이지만, 이는 고도로 침습적인 기술이며 상당한 입원 시간 및 회복 시간을 요한다. 일반적으로 풍선 혈관성형술이라고도 하는, 경피적 경혈관 관상동맥 성형술(PTCA)은 우회술보다 덜 침습적이고, 덜 외상성이며, 비용이 상당히 저렴하다. 풍선 혈관성형술의 효과는, 풍선 혈관성형술로 처치된 동맥 내에 스캐폴드(scaffold) 구조체를 위치시키는 것을 포함하는 스텐트(stent)의 도입으로 상당히 개선되었다. 스텐트는 동맥의 갑작스런 재폐색을 억제하고 과형성으로부터 초래되는 후속 재협착을 감소시키는 데에 있어서 몇몇 이점을 갖는다. 이러한 개선에도 불구하고, 혈관성형술 기술을 받고 후속적으로 스텐트를 삽입한 환자는 여전히 과형성으로부터 초래되는 재협착의 발생률이 높다. 항증식성 약물로 코팅된 스텐트의 이식은 과형성의 발생을 상당히 감소시킬 수 있다.

[0005] 알부민-기재의 나노입자 조성물이 실질적으로 불수용성인 약물, 예컨대 타산을 전달하기 위한 약물 전달 시스템으로서 개발되었다. 예를 들어, 미국 특허 제5,916,596호; 제6,506,405호; 제6,749,868호, 및 제6,537,579호, 제7,820,788호, 및 제7,923,536호를 참조한다. 일반적으로, 알부민-기재의 나노입자, 예컨대 아브락산(Abraxane)®은, 혈류로 도입되었을 때, 알부민-약물 복합체로 용해될 것으로 생각된다. 이러한 복합체는 실질적으로 불수용성인 약물을 질환 부위, 예컨대 종양 부위로 수송 및 전달하기 위해 단백질 알부민의 천연 특성을 이용한다. 또한, 알부민-기재의 나노입자 기법은 투여 과정에서 용매와 같은 독성 화학물질에 대한 필요성을 제거하고, 그에 따라 용매-관련 부작용의 제거를 통해 안전성을 잠재적으로 개선함으로써 약물의 용해도를 개선하는 능력을 제공한다.

[0006] 본원에서 언급된 모든 공보, 특허, 특허 출원 및 공개 특허 출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

발명의 내용

[0007] 본 출원은 일부 실시양태에서 알부민 및 마크롤리드를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 음성 리모델링의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 음성 리모델링을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 맥관 섬유증(예컨대, 중막 섬유증 또는 외막 섬유증)의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 맥관 섬유증(예컨대, 중막 섬유증 또는 외막 섬유증)을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 증식 지수의 감소를 필요로 하는 개체에서 혈관의 증식 지수를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 양성 리모델링의 촉진을 필요로 하는 개체에서 혈관의 양성 리모델링을 촉진하는 방법이 제공된다.

[0008] 일부 실시양태에서, 혈관은 동맥, 예컨대 관상 동맥 또는 말초 동맥이다. 일부 실시양태에서, 동맥은 신동맥, 뇌동맥, 폐동맥, 및 하지 동맥으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 혈관은 정맥이다.

[0009] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 혈관 벽에 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 혈관 벽 주위의 조직에 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 혈관의 외막 조직에 주입된다.

[0010] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 0.001 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어 약 0.05 mg 내지 약 5 mg의 투여량으로 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 주입 용량은 약 0.01 ml 내지 약 50 ml, 예를 들어 약 0.5 ml 내지 약 5 ml이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 바늘, 예컨대 전개형(deployable) 바늘이 있는 카테터(catheter)를 통해 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 1년에 1회 이상 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 1회만 주입된다.

- [0011] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 원위에서 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 근위에서 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위에 또는 그에 인접한 부위에 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 원격으로 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 적어도 약 2 cm (예를 들어, 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 cm) 떨어져서 주입된다.
- [0012] 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 협심증, 심근경색, 울혈성 심부전, 심장 부정맥, 말초 동맥 질환, 파행, 또는 만성 사지 허혈 중 어느 하나를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 혈관성형술 (예컨대, 경피적 경혈관 관상동맥 성형술), 스텐트 삽입, 또는 죽종절제술을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는 혈관 중재적 시술 중에 수행된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 혈관성형술, 스텐트 삽입, 또는 죽종절제술을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는 혈관 중재적 시술 후에 수행된다.
- [0013] 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 마크롤리드는 라파마이신 또는 그의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드는 라파마이신이다. 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 조성물 중의 나노입자는 약 200 nm 이하, 예컨대 약 100 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 나노입자는 약 70 nm 이상의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중의 마크롤리드는 알부민으로 코팅된다.
- [0014] 또한, 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 키트 및 장치가 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 바늘 (예컨대, 전개형 바늘)을 갖는 카테터가 제공되고, 여기서 바늘은 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드는 라파마이신이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 마크롤리드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 나노입자는 약 200 nm 이하, 예컨대 약 100 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 나노입자는 약 70 nm 이상의 평균 직경을 갖는다.
- [0015] 본 발명의 상기 및 기타 측면 및 장점은 하기 상세한 설명 및 첨부된 특허청구범위로부터 자명해질 것이다. 본원에 기재된 다양한 실시양태의 특성 중 어느 하나, 일부 또는 모두가 조합되어 본 발명의 다른 실시양태를 구성할 수 있다는 것을 알아야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0016] 도 1은 대퇴 동맥에서의 Nab-라파마이신의 외막주위 주입을 위해 이용되는 미세-주입 카테터의 영상을 제공한다. 도 1A는 바늘을 둘러싼 공기빠진 풍선을 도시한다. 도 1B는 바늘이 바깥으로 빠져나온, 공기가 들어간 풍선을 도시한다.
- 도 2는 돼지 대퇴 동맥 풍선 혈관성형술 손상 모델에서의 Nab-라파마이신의 외막주위 주입을 포함하는 연구 설계의 2가지 흐름도를 제공한다. 도 2A는 약동학 연구의 흐름도를 도시한다. 도 2B는 조직병리학 연구의 흐름도를 도시한다.
- 도 3A-F는 대퇴 동맥에서의 Nab-라파마이신의 외막주위 주입에 대한 대표적인 혈관 촬영도 시리즈를 도시한다.
- 도 4A-4D는 평균 관강 단면적 (4A), 평균 동맥 단면적 (4B), 평균 관강 협착률 (%) (4C), 및 평균 중막 섬유증 (4D)에 의해 측정된, Nab-라파마이신의 외막주위 전달 후의 관강 협착의 감소를 도시한다.
- 도 5A 및 5B는 혈청 라파마이신 농도 (5A) 및 조직 라파마이신 농도 (5B)에 의해 측정된, 대퇴 동맥에서의 외막주위 전달 후의 Nab-라파마이신의 약동학을 도시한다.
- 도 6A-6D는 외막주위 전달에 의해 Nab-라파마이신으로 처리된 대퇴 동맥의 조직병리학 염색을 도시한다 ((6C 및 6D) 또는 (6A 및 6B)). 도 6A 및 6C는 H&E 염색을 도시한다. 도 6B 및 6D는 트리크롬 염색을 도시한다.
- 도 7A는 Nab-라파마이신의 외막주위 전달 후의 또는 대조군의 증식 지수를 도시한다. 도 7B는 Nab-라파마이신의 외막주위 전달 후의 또는 대조군의 내피화를 도시한다.
- 도 8A는 Nab-라파마이신의 외막주위 전달 후 3, 8, 및 28일째의 증식 지수를 도시한다. 도 8B는 Nab-라파마이신의 외막주위 전달 후 3, 8, 및 28일째의 내피화를 도시한다.
- 도 9A는 3, 8, 및 28일째의 Nab-라파마이신의 외막주위 전달 후의 또는 대조군의 외막 백혈구 침윤을 도시한다.

도 9B는 28일째의 Nab-라파마이신의 외막주위 전달 후의 또는 대조군의 외막 관의 평균 개수를 도시한다.

도 10은 3, 8, 및 28일째의 Nab-라파마이신의 외막주위 전달 후의 또는 대조군의 표적 동맥의 재내피화를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본 출원은 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 ("나노입자 조성물")을 혈관에 전달하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하는 것을 포함한다. 이러한 방법은, 예를 들어 혈관의 음성 리모델링을 억제하고/거나 혈관에서의 맥관 섬유증을 억제하는 데에 유용할 수 있고, 따라서 음성 리모델링 및/또는 맥관 섬유증과 연관있는 다양한 질환의 치료에 유용하다.
- [0018] 돼지 대퇴 동맥 풍선 손상 모델을 사용함으로써, 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자 조성물, 즉 나노입자 알부민-결합 (Nab) 라파마이신 (Nab-라파마이신)이, 혈관의 외막주위 조직에 주입되었을 때, 풍선-손상 혈관의 음성 리모델링 및 혈관의 중막 섬유증을 상당히 감소시킨다는 것이 밝혀졌다. 주입 후 1시간 이내에, 혈관주위 조직에서의 라파마이신 수준은 1시간 이내의 혈액 중의 수준보다 약 1500배 더 높고, 라파마이신은 적어도 8일 동안 혈관주위 조직에서 유지된다. 그러므로, 나노입자 조성물의 외막주위 주입은 음성 리모델링을 억제하고, 맥관 섬유증을 억제하고, 또한 음성 리모델링 및/또는 맥관 섬유증과 연관있는 다양한 질환을 치료하는 데에 효과적인 방법이 될 수 있다.
- [0019] 따라서, 본 출원은 한 측면에서 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 음성 리모델링 또는 맥관 섬유증의 억제를 필요로 하는 개체의 혈관의 음성 리모델링 또는 맥관 섬유증을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하는 것을 포함한다.
- [0021] 추가로, 본원에 기재된 방법에 유용한 키트 및 장치 (예컨대, 바늘이 있는 카테터)가 제공된다.
- [0022] 정의
- [0023] 용어 "개체"는 포유동물을 말하며, 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류, 또는 영장류를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0024] 본원에 기재된 발명의 측면 및 실시양태는 측면 및 실시양태로 "이루어지고/거나" "본질적으로 이루어지는" 것을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0025] 본원에서 값 또는 파라미터에 대하여 "약"을 언급하는 것은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 변화를 포함한다 (또한 기술한다). 예를 들어, "약 X"를 지칭하는 기술은 "X"의 기술을 포함한다.
- [0026] 본원 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된, 단수형 "하나의", "또는", 및 "그"는, 문맥에서 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 복수형의 지시대상도 포함한다.
- [0027] 본 발명의 방법
- [0028] 본 출원은 일부 실시양태에서 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 주입하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하고, 나노입자 중의 마크롤리드는 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고,

여기서 상기 방법은 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 라파마이신 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하고, 나노입자의 라파마이신은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, Nab-라파마이신을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 유효량의 Nab-라파마이신을 주입하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위 (또는 병변 부위)에 또는 그에 인접한 부위에, 예컨대 질환 부위 (또는 병변 부위)로부터 약 2, 1, 또는 0.5 cm 이하만큼 떨어져서 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 원격으로 (예를 들어, 질환 부위로부터 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 cm 떨어져서) 주입된다.

[0029] 전형적인 혈관 벽은 혈관강에 노출된 벽의 층인 내피를 갖는다. 내피는 기저막의 기저를 이루고, 이는 내막에 의해 둘러싸여 있다. 내막은 내탄성판(internal elastic lamina)에 의해 둘러싸여 있고, 그 위에 중막이 위치한다. 이어서, 중막은 혈관 벽을 외막 조직으로부터 분리하는 외부 장벽으로서 작용하는 외탄성판에 의해 덮여 있고, 이는 혈관 벽을 둘러싸고 있다. 본원에 기재된 방법은 나노입자 조성물을 혈관 벽의 이들 층 중 어느 하나에 주입하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 내피에 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 기저막에 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 내막에 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 내탄성판에 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중막에 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 외탄성판에 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 혈관의 다음 영역 중 어느 하나에 주입된다: 혈관 내막(tunica intima) (내피, 기저막, 내탄성판을 함유함), 혈관 중막(tunica media) (평활근 세포를 함유함), 및 혈관 외막(tunica adventitia) (외탄성막, 콜라겐 섬유를 함유함).

[0030] 본원에서 용어 "혈관주위" 또는 "외막주위"와 혼용 사용된 "혈관 벽 주위의 조직"은 혈관 벽의 외부 표면 위의 영역을 말한다. 이는 혈관의 외막 조직 뿐만 아니라, 외막 조직 위의 영역을 말한다. 나노입자 조성물의 주입 부위를 조절함으로써, 나노입자 조성물은 특정한 목적하는 위치에 주입될 수 있다.

[0031] 치료제를 혈관 벽 및 혈관 벽 주위의 조직에 주입하기 위한 방법 및 장치가 개발되어 왔다. 예를 들어, 치료제 및 기타 제제를 혈관강 주위의 외막층 심부까지 전달할 수 있는 바늘이 있는 카테터가 미국 특허 제6,547,303호, 제6,860,867호 및 미국 특허 출원 공보 제2007/0106257호, 제2010/0305546호, 및 제2009/0142306호에 개시되어 있으며, 이들 특허 및 공보 각각의 내용은 구체적으로 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본 발명의 방법은 일부 실시양태에서 나노입자 조성물을 주입하기 위해 바늘이 있는 카테터를 사용한다. 일부 실시양태에서, 바늘은 전개형이다. 카테터는 혈관에서의 표적 주입 부위 (질환 부위일 수 있거나 질환 부위가 아닐 수도 있음)까지 혈관내로 전진할 수 있다. 카테터의 바늘은 혈관 벽을 관통해 전진하여, 바늘의 구경이 목적하는 영역 (예를 들어, 혈관주위 영역)에 위치하고, 나노입자 조성물이 바늘의 구경을 통해 목적하는 영역으로 주입될 수 있다.

[0032] 예를 들어, 일부 실시양태에서 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함하고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관 벽 주위의 조직에 라파마이신 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함하고, 나노입자의 라파마이신은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, Nab-라파마이신을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관 벽 주위의 조직에 유효량의 Nab-라파마이신을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를

통해)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위에 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 원위에서 (예를 들어, 질환 부위로부터 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 cm 떨어져서) 주입된다.

[0033] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 혈관의 외막 조직에 주입된다. 외막 조직은 혈관 주위의 조직, 예를 들어 동맥의 외탄성관 위의 조직 또는 정맥의 혈관 중막 위의 조직이다. 외막은 고농도의 지질을 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 외막의 맥관벽혈관 영역에 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은, 주입시에, 나노입자 조성물이 주입되는 혈관의 축에 대하여 주입 부위로부터 원주 방향으로, 세로 방향으로, 또한/또는 경벽성으로 외막을 관통해 확산될 수 있다 (본원에서 이하, "체적 분포"라 함). 일부 실시양태에서, 약물 (알부민-결합 형태 또는 나노입자 형태)은 60분 이하의 시간 동안 주입 부위로부터 세로 방향으로 적어도 약 1 cm (예를 들어, 적어도 약 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 6 cm, 7 cm, 또는 그 초과)의 거리 및/또는 방사상으로 적어도 1 cm (예를 들어, 적어도 약 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 6 cm, 7 cm, 또는 그 초과)의 거리에 걸쳐서 분포된다. 일부 실시양태에서, 전달 부위로부터 적어도 2 cm에 있는 모든 위치에서 측정된 약물의 농도는, 예를 들어 60분의 시간 후에 전달 부위에서의 농도의 적어도 10% (예컨대, 적어도 약 20%, 30%, 40%, 또는 50%)이다. 일부 실시양태에서, 약물 (알부민-결합 형태 또는 나노입자 형태)은 혈관의 내피 및 내막 층, 중막 및 근육 층에 걸쳐서 경벽성으로 분포된다. 이미 제약 제제의 외막주위 투여가 제약 제제의 체적 분포를 가능하게 한다고 보고되었지만, 체적 분포가 혈관 주위의 미소순환 림프계에 의해 달성되기 때문에 보다 큰 물질은 효율적으로 분포되지 않는다고 생각되었다. 외막 조직에서의 나노입자 조성물의 거동은 알려져 있지 않다. 따라서, 본 발명은 이러한 측면에서 이미 보고되었던 방법과는 상이하다.

[0034] 따라서, 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관 벽의 외막 조직에 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관의 외막 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함하고, 나노입자 중의 마크롤리드는 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관의 외막 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함하고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관의 외막 조직에 라파마이신 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함하고, 나노입자의 라파마이신은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, Nab-라파마이신을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 혈관 벽의 외막 조직에 유효량의 Nab-라파마이신을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위에 또는 그에 인접한 부위에 (예컨대, 질환 부위로부터 약 2, 1, 또는 0.5 cm 이하만큼 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 원격으로 (예를 들어, 질환 부위로부터 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 cm 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은, 주입시에, 체적 분포를 달성한다.

[0035] 일부 실시양태에서 기재된 혈관은 동맥, 예컨대 관상 동맥 또는 말초 동맥이다. 일부 실시양태에서, 동맥은 신동맥, 뇌동맥, 폐동맥, 및 하지 동맥으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 혈관은 무릎보다 위에 있는 동맥 또는 정맥이다. 일부 실시양태에서, 혈관은 무릎보다 아래에 있는 동맥 또는 정맥이다. 일부 실시양태에서, 혈관은 대퇴 동맥이다. 일부 실시양태에서, 혈관은 풍선 손상된 동맥이다.

[0036] 일부 실시양태에서, 혈관은 다음 중 어느 하나로부터 선택된 동맥이다: 복부 대동맥, 전경골 동맥, 대동맥궁, 궁상 동맥, 액와 동맥, 상완 동맥, 경동맥, 복강 동맥, 회선 비골 동맥, 충간동맥, 충장골 동맥, 심부 대퇴 동맥, 심장동맥궁, 배측지동맥, 배측 중족 동맥, 외경동맥, 외장골 동맥, 안면 동맥, 대퇴 동맥, 하장간막 동맥, 내장골 동맥, 장 동맥, 외측슬하 동맥, 외측상슬 동맥, 장측지동맥, 비골 동맥, 슬와 동맥, 후경골 동맥, 심대퇴동맥, 폐동맥, 요골 동맥, 신동맥, 지라 동맥, 쇄골하 동맥, 천장동맥궁, 상장간막 동맥, 상척측부동맥, 및

척골 동맥.

- [0037] 일부 실시양태에서, 혈관은 정맥이다. 일부 실시양태에서, 혈관은 다음 중 어느 하나로부터 선택된 정맥이다: 부요측피정맥, 액와 정맥, 척측피정맥, 상완 정맥, 요측피정맥, 총장골정맥, 배측지정맥, 배측 중족 정맥, 외장골 정맥, 안면 정맥, 대퇴 정맥, 대복재 정맥, 간 정맥, 하장간막 정맥, 하대정맥, 중간 전완 정맥, 내장골 정맥, 장 정맥, 경정맥, 외측 회선 대퇴 정맥, 아래 좌폐 정맥, 위 좌폐 정맥, 장측지정맥, 문맥, 후경골 정맥, 신정맥, 후하악 정맥, 복재 정맥, 소복재 정맥, 지라 정맥, 쇄골하 정맥, 상장 간막 정맥, 및 상대정맥.
- [0038] 일부 실시양태에서, 혈관은 관상 맥관구조 (동맥 및 정맥 맥관구조 포함), 뇌 맥관구조, 간 맥관구조, 말초 맥관구조, 및 다른 기관 및 조직 구획의 맥관구조의 일부이다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 대퇴 동맥의 외막 주위로 (즉, 외막주위 조직으로 주입) 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 대퇴 동맥의 외막주위로 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함하고, 나노입자 중의 마크롤리드는 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 대퇴 동맥의 외막주위로 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함하고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 대퇴 동맥의 외막주위로 라파마이신 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함하고, 나노입자의 라파마이신은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, Nab-라파마이신을 혈관에 전달하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 대퇴 동맥의 외막주위로 유효량의 Nab-라파마이신을 주입하는 것 (예를 들어, 바늘이 있는 카테터를 통해)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위에 또는 그에 인접한 부위에 (예컨대, 질환 부위로부터 약 2, 1, 또는 0.5 cm 이하만큼 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 원격으로 (예를 들어, 질환 부위로부터 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 cm 떨어져서) 주입된다.
- [0040] 본원에 기재된 전달 방법은 혈관 이상의 하나 이상의 측면, 예를 들어 혈관 및 상처 치유에서의 음성 리모델링, 맥관 섬유증, 재협착, 세포 증식 및 세포 이동을 억제하는 데에 효과적이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 혈관의 양성 리모델링을 촉진하는 데에 효과적이다.
- [0041] 따라서, 본 출원은 일부 실시양태에서 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 음성 리모델링의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 음성 리모델링을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 음성 리모델링의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 음성 리모델링을 억제하는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자 중의 마크롤리드는 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 음성 리모델링의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 음성 리모델링을 억제하는 방법이 제공되고, 여기서 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 라파마이신 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 음성 리모델링의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 음성 리모델링을 억제하는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자의 라파마이신은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 유효량의 Nab-라파마이신을 주입하는 것을 포함하는,

혈관의 음성 리모델링의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 음성 리모델링을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 음성 리모델링 부위에 또는 그에 인접한 부위에 (예컨대, 음성 리모델링 부위로부터 약 2, 1, 또는 0.5 cm 이하만큼 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 음성 리모델링 부위로부터 원격으로 (예를 들어, 음성 리모델링 부위로부터 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 cm 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 바늘이 있는 카테터를 통해 주입된다.

[0042] 음성 리모델링은 혈관 직경 및 관강 직경의 감소를 초래하는 자극에 대한 혈관의 생리학적 또는 병리학적인 반응을 포함한다. 이러한 자극은, 예를 들어 혈류의 변화 또는 혈관성형술 시술에 의해 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 주입은 혈관 직경을 주입이 실시되지 않은 혈관의 직경에 비해, 약 10%, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 95%, 또는 그 초과와 값만큼 증가시킨다. 음성 리모델링은, 예를 들어 혈관조영술에 의해 병변 부위 (또는 질환 부위)에서의 직경 협착 (%)으로서 정량화될 수 있다. 리모델링 정도를 측정하는 또 다른 방법은 혈관내 초음파 검사 (IVUS)를 사용하여 병변내 외탄성판 면적을 측정하는 것을 포함한다. IVUS는 외탄성판 및 혈관강을 촬영할 수 있는 기법이다. 일부 실시양태에서, 음성 리모델링은 혈관 중재적 시술, 예컨대 혈관성형술, 스텐트 삽입, 또는 죽종절제술과 연관있다. 따라서, 나노입자 조성물은 혈관 중재적 시술 중에 또는 그 후에 주입될 수 있다.

[0043] 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 양성 리모델링의 촉진을 필요로 하는 개체에서 혈관의 양성 리모델링을 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 양성 리모델링의 촉진을 필요로 하는 개체에서 혈관의 양성 리모델링을 촉진하는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자 중의 마크롤리드는 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 양성 리모델링의 촉진을 필요로 하는 개체에서 혈관의 양성 리모델링을 촉진하는 방법이 제공되고, 여기서 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 라파마이신 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 양성 리모델링의 촉진을 필요로 하는 개체에서 혈관의 양성 리모델링을 촉진하는 방법이 제공되고, 나노입자의 라파마이신은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 유효량의 Nab-라파마이신을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 양성 리모델링의 촉진을 필요로 하는 개체에서 혈관의 양성 리모델링을 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 음성 리모델링 부위에 또는 그에 인접한 부위에 (예컨대, 음성 리모델링 부위로부터 약 2, 1, 또는 0.5 cm 이하만큼 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 음성 리모델링 부위로부터 원격으로 (예를 들어, 음성 리모델링 부위로부터 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 cm 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 바늘이 있는 카테터를 통해 주입된다.

[0044] 본원에서 사용된 양성 리모델링은 혈관 직경이 주입이 실시되지 않은 혈관의 직경에 비해 증가한 것을 말한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 주입은 혈관 직경을 주입이 실시되지 않은 혈관의 직경에 비해, 약 10%, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 95%, 또는 그 초과와 값만큼 증가시킨다.

[0045] 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 맥관 섬유증 (예컨대, 중막 맥관 섬유증)의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 맥관 섬유증 (예컨대, 중막 맥관 섬유증)을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 맥관 섬유증 (예컨대, 중막 맥관 섬유증)의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 맥관 섬유증 (예컨대, 중막 맥관 섬유증)을 억제하는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자 중의 마크롤리드는 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 맥관 섬유증 (예컨대, 중막 맥관 섬유증)의 억제를 필요로 하는 개체에서 혈관의 맥관 섬유증 (예컨대, 중막 맥관 섬유증)을 억제하는 방법이 제공되고, 여기서 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 라파마이신 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함

하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 맥관 섬유증 (예컨대, 중막 맥관 섬유증)의 억제에 필요로 하는 개체에서 혈관의 맥관 섬유증 (예컨대, 중막 맥관 섬유증)을 억제하는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자의 라파마이신은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 유효량의 Nab-라파마이신을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 맥관 섬유증 (예컨대, 중막 맥관 섬유증)의 억제에 필요로 하는 개체에서 혈관의 맥관 섬유증 (예컨대, 중막 맥관 섬유증)을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 맥관 섬유증 부위에 또는 그에 인접한 부위에 (예를 들어, 맥관 섬유증 부위로부터 약 2, 1, 0.5 cm 이하만큼 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 맥관 섬유증 부위로부터 원격으로 (예를 들어, 맥관 섬유증 부위로부터 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 cm 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 바늘이 있는 카테터를 통해 주입된다.

[0046] 본원에서 사용된 맥관 섬유증은 혈관의 광범위한 섬유상 (결합) 조직 형성을 말하며, 예를 들어 중막 섬유증 또는 외막 섬유증을 포함한다. 맥관 섬유증은 흔히 세포외 기질의 과잉 침착 및 근섬유아세포 및 섬유아세포의 증식과 연관있다. 따라서, 본원에 기재된 방법은 일부 실시양태에서 혈관의 섬유상 조직 형성을 억제하는데, 예를 들어 주입이 실시되지 않은 혈관에 비해, 섬유상 조직 형성을 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 혈관에서의 세포외 기질의 침착을 억제하는데, 예를 들어 주입이 실시되지 않은 혈관에 비해, 세포외 기질의 침착을 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 혈관에서의 근섬유아세포의 증식을 억제하는데, 예를 들어 주입이 실시되지 않은 혈관에 비해 근섬유아세포의 증식을 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 혈관에서의 섬유아세포의 증식을 억제하는데, 예를 들어 주입이 실시되지 않은 혈관에 비해 섬유아세포의 증식을 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 억제한다. 일부 실시양태에서, 맥관 섬유증은 혈관 중재적 시술, 예컨대 혈관성형술, 스텐트 삽입, 또는 죽종절제술과 연관있다. 따라서, 나노입자 조성물은 혈관 중재적 시술 중에 또는 그 후에 주입될 수 있다.

[0047] 따라서, 본원에 기재된 방법은 일부 실시양태에서 관강 협착을 억제하는데, 예를 들어 주입이 실시되지 않은 혈관에 비해, 관강 협착을 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 억제한다. 일부 실시양태에서, 관강 협착은 혈관 중재적 시술, 예컨대 혈관성형술, 스텐트 삽입, 또는 죽종절제술과 연관있다. 따라서, 나노입자 조성물은 혈관 중재적 시술 중에 또는 그 후에 주입될 수 있다.

[0048] 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관 재협착의 치료를 필요로 하는 개체에서 혈관 재협착을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관 재협착의 치료를 필요로 하는 개체에서 혈관 재협착을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자 중의 마크롤리드는 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관 재협착의 치료를 필요로 하는 개체에서 혈관 재협착을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 유효량의 Nab-라파마이신을 주입하는 것을 포함하는, 혈관 재협착의 치료를 필요로 하는 개체에서 혈관 재협착을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위에 또는 그에 인접한 부위에 (예를 들어, 질환 부위로부터 약 2, 1, 또는 0.5 cm 이하만큼 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 원격으로 (예를 들어, 질환 부위로부터 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 cm 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 바늘이 있는 카테터를 통해 주입된다.

[0049] 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 외막 백혈구의 감소를 필요로 하는 개체에서 혈관의 외막 백혈구를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위

의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 외막 백혈구의 감소를 필요로 하는 개체에서 혈관의 외막 백혈구를 감소시키는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자 중의 마크롤리드는 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 외막 백혈구의 감소를 필요로 하는 개체에서 혈관의 외막 백혈구를 감소시키는 방법이 제공되고, 여기서 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 라파마이신 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 외막 백혈구의 감소를 필요로 하는 개체에서 혈관의 외막 백혈구를 감소시키는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자의 라파마이신은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 유효량의 Nab-라파마이신을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 외막 백혈구의 감소를 필요로 하는 개체에서 혈관의 외막 백혈구를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 외막 조직에 주입된다.

[0050] 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 외막 관의 감소를 필요로 하는 개체에서 혈관의 외막 관을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 외막 관의 감소를 필요로 하는 개체에서 혈관의 외막 관을 감소시키는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자 중의 마크롤리드는 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 외막 관의 감소를 필요로 하는 개체에서 혈관의 외막 관을 감소시키는 방법이 제공되고, 여기서 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 라파마이신 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 외막 관의 감소를 필요로 하는 개체에서 혈관의 외막 관을 감소시키는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자의 라파마이신은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 유효량의 Nab-라파마이신을 주입하는 것을 포함하는, 혈관의 외막 관의 감소를 필요로 하는 개체에서 혈관의 외막 관을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 외막 조직에 주입된다.

[0051] 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 또는 85세 이상이다. 일부 실시양태에서, 개체는 아시아계이다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기에 논의된 질환을 갖는다.

[0052] 본원에 기재된 방법은 다양한 질환의 치료에 유용하다. 여기에는, 예를 들어 협심증, 대동맥 협착증, 폐색성 동맥경화증, 경동맥 협착증, 뇌혈관 동맥 질환, 뇌혈관 폐색성 질환, 관상 동맥 질환, 확장성 심근병증, 심근병증, 허혈성 심근병증, 간혈성 파행, 말초 동맥 협착증, 신동맥 질환, 재협착증, 소혈관 질환, 협착증, 대동맥 협착증, 대동맥 판막 협착증, 유리질 세동맥경화증, 증식성 동맥경화증, 승모판막 협착증, 폐동맥 판막 협착증, 삼첨판 협착증, 심부 정맥 혈전증, 말초 정맥 질환, 및 혈전성 정맥염이 포함된다. 본원에 기재된 방법은 상기 질환 중 하나 이상의 치료를 포함할 수 있다.

[0053] 일부 실시양태에서, 질환은 협심증, 심근경색, 울혈성 심부전, 심장 부정맥, 말초 동맥 질환, 파행, 또는 만성 사지 허혈로 이루어진 군으로부터 선택된다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 개체에서 협심증 (또는 심근경색, 또는 울혈성 심부전, 또는 심장 부정맥, 또는 말초 동맥 질환, 또는 파행, 또는 만성 사지 허혈)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 개체에서 협심증 (또는 심근경색, 또는 울혈성 심부전, 또는 심장 부정맥, 또는 말초 동맥 질환, 또는 파행, 또는 만성 사지 허혈)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자 중의 마크롤리드는 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 마크롤리드 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하

는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 개체에서 협심증 (또는 심근경색, 또는 울혈성 심부전, 또는 심장 부정맥, 또는 말초 동맥 질환, 또는 파행, 또는 만성 사지 허혈)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 라파마이신 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 주입하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 개체에서 협심증 (또는 심근경색, 또는 울혈성 심부전, 또는 심장 부정맥, 또는 말초 동맥 질환, 또는 파행, 또는 만성 사지 허혈)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 나노입자의 라파마이신은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 유효량의 Nab-라파마이신을 주입하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 개체에서 협심증 (또는 심근경색, 또는 울혈성 심부전, 또는 심장 부정맥, 또는 말초 동맥 질환, 또는 파행, 또는 만성 사지 허혈)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위에 또는 그에 인접한 부위에 (예를 들어, 질환 부위로부터 약 2, 1, 또는 0.5 cm 이하만큼 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 원격으로 (예를 들어, 질환 부위로부터 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 cm 떨어져서) 주입된다. 일부 실시양태에서, 바늘이 있는 카테터를 통해 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 혈관 중재적 기술, 예컨대 혈관성형술, 스텐트 삽입, 또는 죽종절제술 중에 또는 그 후에 주입된다.

[0054] 본원에 기재된 방법은 일부 실시양태에서 나노입자 조성물을 질환 부위로부터 원위에서 주입하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 근위에서 주입된다. 전달 부위는 질환 치료 부위와 동일한 혈관 내에서 그 부위로부터 세로 방향으로 이격된 위치에 위치할 수 있거나, 또는 상이한 혈관에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위에 또는 그에 인접한 부위에 (예를 들어, 질환 부위로부터 약 2, 1, 또는 0.5 cm 이하만큼 떨어져서 (예를 들어, 세로 방향으로 떨어져서)) 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 질환 부위로부터 원격으로 (예를 들어, 질환 부위로부터 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 cm 떨어져서 (예를 들어, 세로 방향으로 떨어져서)) 주입된다. 일부 실시양태에서, 질환 치료 부위에 스텐트가 사전에 삽입되었을 수 있고, 이 경우에 전달 부위는 동일한 관상 동맥에서 스텐트로부터 세로 방향으로 떨어져서 또는 또 다른 관상 동맥 또는 정맥에서 스텐트로부터 원격으로 떨어져서, 스텐트로부터 이격되어 있다.

[0055] 본원에 기재된 방법은 일부 실시양태에서 나노입자 조성물을 바늘 (예컨대, 전개형 바늘)로 주입하는 것을 포함한다. 바늘은 나노입자 조성물이 목적하는 부위에 전달되도록 위치할 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 일부 실시양태에서 바늘을 혈관 벽을 관통해 위치시키고, 나노입자 유효량의 조성물을 혈관 벽 또는 혈관 벽 주위의 조직에 전달하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 바늘의 구경은 혈관의 외탄성관 위에 놓여, 나노입자 조성물이 혈관 주위의 외막 조직에 전달된다. 일부 실시양태에서, 바늘의 구경은 혈관 외탄성관의 최대 약 0.1 mm, 약 0.2 mm, 0.5 mm, 0.8 mm, 1 cm, 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 6 cm, 7 cm, 또는 8 cm 위에 있는 거리에 위치한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 구경은 혈관의 내벽으로부터, 주입 부위에서의 혈관의 평균 관강 직경의 약 10% 이상 (예를 들어, 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상)인 거리에 위치한다. 일부 실시양태에서, 구경은 혈관의 내벽으로부터, 주입 부위에서의 혈관의 평균 관강 직경의 약 10% 내지 약 75% (예를 들어, 약 20% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 50%)인 거리에 위치한다.

[0057] 바늘 구경 위치의 확인은 다양한 방법으로 달성가능하다. 예를 들어, 조영제 또는 다른 가시검출 매체의 볼루스(bolus)를 바늘의 초기 위치가 설정된 후에 바늘을 통해 주입할 수 있다. 예를 들어 형광투시법으로 매체의 분포를 관찰함으로써, 구경의 위치를 평가할 수 있다. 일부 실시양태에서는, 바늘의 위치를 검출하기 위해, 다양한 센서가 바늘에, 보통은 전달 구경 근처에서 부착되거나 커플링될 수 있다. 센서의 예에는 온도 센서, pH 센서, 전기 임피던스 센서 등이 포함된다. 또한, 바늘 위치를 측정하기 위해 주입된 현탁액에 대한 배압을 측정하는 것도 가능하다. 혈관 벽으로의 주입은 전형적으로 외막 공간으로의 주입보다 더 큰 배압을 초래할 것이다. 또한, 예를 들어 바늘의 어느 한 부분에 대한 편향 게이지를 제공함으로써, 바늘의 삽입력을 모니터링하는 것도 가능하다.

[0058] **나노입자 조성물의 투여량 및 투여 방법**

[0059] 개체 (예컨대, 인간)에 주입되는 마크로리드 나노입자 조성물의 투여량은 주입되는 혈관의 유형, 방법의 목적, 및 치료되는 질환의 유형에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입되는 마크로리드 나노입자 조성물의

양은 음성 리모델링을 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%를 초과하여 억제하는 충분량이다. 음성 리모델링의 억제는, 예를 들어 혈관의 관 또는 관강 직경을 측정함으로써 평가할 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입되는 마크롤리드 나노입자 조성물의 양은 양성 리모델링을 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%를 초과하여 촉진하는 충분량이다.

[0060] 일부 실시양태에서, 주입되는 마크롤리드 나노입자 조성물의 양은 맥관 섬유증을 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%를 초과하여 억제하는 충분량이다. 일부 실시양태에서, 맥관 섬유증은 중막 섬유증이다. 일부 실시양태에서, 맥관 섬유증은 외막 섬유증이다. 맥관 섬유증의 억제는, 예를 들어 세포외 기질 침착 및/또는 근섬유아세포 및 섬유아세포의 증식 정도를 측정함으로써 평가할 수 있다. 일부 실시양태에서, 맥관 섬유증은 조직병리학 분석에 의해, 예를 들어 H&E 또는 트릭롬 염색에 의해 평가된다.

[0061] 일부 실시양태에서, 주입되는 마크롤리드 나노입자 조성물의 양은 증식 지수를 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%를 초과하여 감소시키는 충분량이다. 일부 실시양태에서, 주입되는 마크롤리드 나노입자 조성물의 양은 관강 협착을 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%를 초과하여 감소시키는 충분량이다. 일부 실시양태에서, 주입되는 마크롤리드 나노입자 조성물의 양은 외막 백혈구를 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%를 초과하여 감소시키는 충분량이다. 일부 실시양태에서, 주입되는 마크롤리드 나노입자 조성물의 양은 외막 관을 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%를 초과하여 감소시키는 충분량이다.

[0062] 일부 실시양태에서, 조성물 중의 마크롤리드 (예를 들어, 라파마이신)의 양은, 조성물이 개체에 주입되었을 때, 독성 효과 (즉, 임상학적으로 허용되는 수준의 독성보다 큰 효과)를 유도하는 수준 미만이거나, 또는 잠재적인 부작용이 조절되거나 용인될 수 있는 수준이다.

[0063] 일부 실시양태에서, 주입 1회 당 마크롤리드 (예를 들어, 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 라파마이신)의 양은 다음 범위 중 어느 하나 이내에 있다: 약 0.001 내지 약 100 mg, 예를 들어 약 0.001 내지 약 0.005 mg, 약 0.005 내지 약 0.025 mg, 약 0.025 내지 약 0.1 mg, 약 0.1 내지 약 0.5 mg, 약 0.5 내지 약 1 mg, 약 1 내지 약 2 mg, 약 2 내지 약 3 mg, 약 3 내지 약 4 mg, 약 4 내지 약 5 mg, 약 5 내지 약 6 mg, 약 6 내지 약 7 mg, 약 7 내지 약 8 mg, 약 8 내지 약 9 mg, 약 9 내지 약 10 mg, 약 10 내지 약 15 mg, 약 15 내지 약 20 mg, 약 20 내지 약 25 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 25 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 75 mg, 또는 약 50 내지 약 100 mg. 일부 실시양태에서, 주입 1회 당 마크롤리드 (예를 들어, 라파마이신)의 양은 약 0.001 내지 약 100 mg, 예컨대 약 0.005 내지 약 80 mg, 약 0.05 내지 약 50 mg, 약 0.1 내지 약 10 mg, 약 0.1 내지 약 5 mg, 약 0.5 내지 약 5 mg, 약 0.05 내지 약 5 mg, 또는 약 0.5 내지 약 2 mg의 범위에 있다.

[0064] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중의 마크롤리드 (예를 들어, 라파마이신)의 농도는 희석되거나 (약 0.1 mg/ml) 농축되는데 (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, 또는 약 5 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드 (예를 들어, 라파마이신)의 농도는 약 0.5 mg/ml, 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 또는 50 mg/ml 이상이다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드 (예를 들어, 라파마이신)의 농도는 약 100 mg/ml, 90 mg/ml, 80 mg/ml, 70 mg/ml, 60 mg/ml, 50 mg/ml, 40 mg/ml, 30 mg/ml, 20 mg/ml, 10 mg/ml, 또는 5 mg/ml 이하이다.

[0065] 주입 1회 당 나노입자 조성물의 용량은 주입되는 혈관의 유형, 방법의 목적, 및 치료되는 질환의 유형에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입 1회 당 용량은 약 0.01 내지 약 50 ml, 예를 들어 약 0.01 내지 약 0.05 ml, 약 0.05 내지 약 0.1 ml, 약 0.1 내지 약 0.5 ml, 약 0.5 내지 약 1 ml, 약 1 내지 약 2 ml, 약 2 내지 약 3 ml, 약 3 내지 약 5 ml, 약 5 내지 약 10 ml, 약 10 내지 약 20 ml, 약 20 내지 약 30 ml, 약 30 내지 약 40 ml, 약 40 내지 약 50 ml이다. 일부 실시양태에서, 주입 1회 당 용량은 약 0.05 내지 약 2 ml, 약 0.1 내지 1 ml, 약 0.25 내지 약 0.5 ml, 또는 약 0.5 내지 약 1 ml, 또는 약 1 내지 약 5 ml이다.

[0066] 나노입자 조성물의 투여를 위한 예시적인 투여 빈도는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월마다 약 1회를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1개월, 2개

월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월보다 길다. 일부 실시양태에서, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 또는 24개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 최대 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 또는 24개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 또는 24개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 1회만 주입된다.

[0067] 나노입자 조성물은 혈관 중재적 시술 중에 주입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 혈관 중재적 시술 중에 1회 주입된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 혈관 중재적 시술 후에 주입된다. 혈관 중재적 시술의 예에는 혈관성형술, 스텐트 삽입, 및 죽종절제술이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0068] 나노입자 조성물

[0069] 본원에 기재된 나노입자 조성물은 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신) 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 포함하는 (다양한 실시양태에서, 본질적으로 이들로 이루어지거나 이들로 이루어지는) 나노입자를 포함한다. 수중에서 난용성인 약물 (예컨대, 마크롤리드)의 나노입자는, 예를 들어 미국 특허 제5,916,596호; 제6,506,405호; 제6,749,868호, 제6,537,579호, 제7,820,788호, 및 미국 특허 공보 제2006/0263434호, 및 제2007/0082838호; PCT 특허 출원 W008/137148호에 개시되어 있으며, 이들은 각각 그 전문이 참고로 포함된다.

[0070] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 및 100 nm 이하의 평균(average 또는 mean) 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 150 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 100 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 20 내지 약 400 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 40 내지 약 200 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 50 내지 약 100 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 약 50 nm 이상이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 평균-여과가능하다.

[0071] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중의 나노입자는 약 200 nm 이하, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 이상)은 약 200 nm 이하, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 이하의 직경을 갖는다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중의 나노입자는 약 50 nm 이상, 예를 들어 약 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 nm 이상의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 이상)은 약 50 nm 이상, 예를 들어 약 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 nm 이상의 직경을 갖는다.

[0073] 일부 실시양태에서, 조성물 중의 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 이상)은 약 20 내지 약 400 nm, 예를 들어 약 20 내지 약 200 nm, 약 40 내지 약 200 nm, 약 30 내지 약 180 nm, 및 약 40 내지 약 150, 약 50 내지 약 120, 및 약 60 내지 약 100 nm 중 어느 하나의 범위 내에 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, 알부민은 디설피드 결합을 형성할 수 있는 술포히드랄기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분의 알부민의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 이상)은 가교된다 (예를 들어, 하나 이상의 디설피드 결합을 통해 가교됨).

[0075] 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)으로 코팅된 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 마크롤리드를, 나노입자 및 비-나노입자 형태로 (예를 들어, 라파마이신 용액의 형태로 또는 가용성 알부민/나노입자 복합체의 형태로) 포함하고, 여기서 조성물 중의 마크롤리드의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 이상은 나노입자 형태이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중의 마크롤리드는 중량 기준으로, 나노입자의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%를 초과하여 차지한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 비중합체 매트릭스를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중합체 물질 (예컨대, 중합체 매트릭스)이 실질적으로 존재하지 않는 마크롤리드의 코어를 포함한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민을, 조성물의 나노입자 및 비-나노입자 부분에 포함하고, 여기서 조성물 중의 알부민의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 이상은 조성물의 비-나노입자 부분에 존재한다.

[0077] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중의 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민) 및 마크롤리드의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 15:1 이하, 예를 들어 약 10:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 알부민 (예컨대,

대, 인간 혈청 알부민) 및 마크롤리드의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 13:1, 약 4:1 내지 약 12:1, 약 5:1 내지 약 10:1의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분의 알부민 및 마크롤리드의 중량비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15, 또는 그 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민) 및 마크롤리드의 중량비는 다음 중 어느 하나이다: 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 또는 약 1:1.

[0078] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 상기 특징 중 하나 이상을 포함한다.

[0079] 본원에 기재된 나노입자는 건조 제형물 (예컨대, 동결건조된 조성물)로 존재하거나 생체적합성 매체에 현탁될 수 있다. 적합한 생체적합성 매체에는 물, 완충 수성 매체, 식염수, 완충 식염수, 아미노산의 임의로 완충된 용액, 단백질의 임의로 완충된 용액, 당의 임의로 완충된 용액, 비타민의 임의로 완충된 용액, 합성 중합체의 임의로 완충된 용액, 지질-함유 에멀전 등이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0080] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 인간 혈청 알부민을 포함한다. 인간 혈청 알부민 (HSA)은 M_r 65K의 용해도가 큰 구상 단백질이며 585개의 아미노산으로 이루어진다. HSA는 혈장에서 가장 풍부한 단백질이고, 인간 혈장의 교질 삼투압의 70-80%를 차지한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개의 디설피드 브릿지, 1개의 자유 티올 (Cys 34), 및 단일 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. HSA 용액의 정맥내 사용은 저혈량성 쇼크의 예방 및 치료에 있어서 (예를 들어, 문헌 [Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)] 및 [Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)] 참조), 또한 신생아 고빌리루빈혈증의 치료에 있어서는 교환수혈과 함께 (예를 들어, 문헌 [Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)] 참조) 그 사용이 지지되어 왔다. 다른 알부민, 예컨대 소 혈청 알부민도 고려된다. 이러한 비-인간 알부민의 사용은, 예를 들어 비-인간 포유동물, 예컨대 수의과 (애완동물 및 가축의 경우를 포함)에서 이들 조성물을 사용할 경우에 적절할 수 있다.

[0081] 인간 혈청 알부민 (HSA)은 복수 개의 소수성 결합 부위 (HSA의 내인성 리간드로서 지방산에 대하여 총 8개)를 가지며 다양한 세트의 마크롤리드, 특히 중성 및 음으로 하전된 소수성 화합물과 결합한다 (문헌 [Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)]). 2개의 고친화성 결합 부위가 HSA의 서브도메인(subdomain) IIA 및 IIIA에서 제시되었고, 이들은 극성 리간드 특징에 대한 부착점으로서 기능하는 표면 근처에서 하전된 리신 및 아르기닌 잔기를 갖는 고도로 신장된 소수성 포켓(pocket)이다 (예를 들어, 문헌 [Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 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). 라파마이신 및 프로포폴이 HSA와 결합하는 것으로 확인되었다 (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. Anestesiología y Reanimación, 41, 308-12 (1994)] 참조). 또한, 도세탁셀이 인간 혈장 단백질과 결합하는 것으로 확인되었다 (예를 들어, 문헌 [Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)] 참조).

[0082] 조성물 중의 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)은 일반적으로 마크롤리드에 대한 담체로서 작용하는데, 즉 조성물 중의 알부민은 알부민을 포함하지 않는 조성물에 비해, 마크롤리드가 수성 매체에 보다 용이하게 현탁가능하도록 만들거나 현탁액을 유지하기가 용이하게 한다. 이로써 마크롤리드를 가용화하기 위한 독성 용매 (또는 계면활성제)의 사용을 피할 수 있고, 그에 따라 마크롤리드를 개체 (예컨대, 인간)에 투여하는 것의 하나 이상의 부작용을 경감시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물에는 계면활성제, 예컨대 크레모포르(Cremophor) (예를 들어, 크레모포르 EL[®] (바스프(BASF)))가 실질적으로 존재하지 않는다 (예컨대, 존재하지 않음). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물에는 계면활성제가 실질적으로 존재하지 않는다 (예컨대, 존재하지 않음). 나노입자 조성물이 개체에 주입되었을 때, 조성물 중의 크레모포르 또는 계면활성제의 양이 개체에서 하나 이상의 부작용(들)을 초래하기에 충분하지 않다면, 조성물에 "크레모포르가 실질적으로 존재하지 않거나" 또는 "계면활성제가 실질적으로 존재하지 않는 것"이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 유기 용매 또는 계면활성제를 약 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5%, 또는 1% 미만으로 함유한다.

- [0083] 본원에 기재된 조성물 중의 알부민의 양은 조성물 중의 다른 성분에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 알부민을, 수성 현탁액에서, 예를 들어 안정한 교질 현탁액 (예컨대, 나노입자의 안정한 현탁액)의 형태로 마크롤리드를 안정화하는 충분량으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민은 수성 매체에서 마크롤리드의 침강 속도를 감소시키는 양으로 존재한다. 입자-함유 조성물의 경우에, 알부민의 양은 또한 마크롤리드의 나노입자의 크기 및 밀도에 따라 달라진다.
- [0084] 마크롤리드가 장시간 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 동안 수성 매체에서 현탁 상태를 유지한다면 (예컨대, 가시적인 침전 또는 침강 없이), 마크롤리드는 수성 현탁액에서 "안정화"된 것이다. 현탁액은 일반적으로 개체 (예컨대, 인간)에 투여하기에 적합하지만, 반드시 그렇지는 않다. 현탁액의 안정성은 일반적으로 (반드시 그렇지는 않음) 보관 온도 (예컨대, 실온 (예컨대, 20-25℃) 또는 냉장 조건 (예컨대, 4℃))에서 평가된다. 예를 들어, 현탁액이 현탁액을 제조한지 약 15분 후에, 육안으로 또는 광학 현미경으로 1000배 배율로 관찰하였을 때 영김 또는 입자 응집을 가시적으로 나타내지 않는다면, 현탁액은 보관 온도에서 안정한 것이다. 안정성은 또한 촉진 테스트 조건, 예컨대 약 40℃보다 높은 온도에서 평가될 수 있다.
- [0085] 일부 실시양태에서, 알부민은 수성 현탁액에서 마크롤리드를 특정 농도에서 안정화시키는 충분량으로 존재한다. 예를 들어, 조성물 중의 마크롤리드의 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/ml이다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드의 농도는 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 이상이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)의 사용을 피하는 양으로 존재하므로, 조성물에는 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)가 존재하지 않거나 실질적으로 존재하지 않는다.
- [0086] 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 알부민을 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 알부민을 약 0.5% 내지 약 5% (w/v) 포함한다.
- [0087] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중의 알부민, 예를 들어 알부민 대 마크롤리드의 중량비는 충분한 양의 마크롤리드가 세포에 결합하거나 세포에 의해 수송되도록 하는 비율이다. 알부민 대 마크롤리드의 중량비가 상이한 알부민 및 마크롤리드 조합에 대하여 최적화되어야 하나, 일반적으로 알부민, 예를 들어 알부민 대 마크롤리드의 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, 알부민 대 마크롤리드의 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 이하이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민) 대 마크롤리드의 중량비는 다음 중 어느 하나이다: 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 또는 약 1:1.
- [0088] 일부 실시양태에서, 알부민은 유의한 부작용 없이 조성물을 개체 (예컨대, 인간)에 주입하는 것을 가능하게 한다. 일부 실시양태에서, 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)은 마크롤리드를 인간에게 투여하는 것의 하나 이상의 부작용을 경감시키는 유효량으로 존재한다. "마크롤리드 투여의 하나 이상의 부작용을 경감시키는"이라는 표현은 마크롤리드에 의해 초래되는 하나 이상의 바람직하지 않은 효과 및 마크롤리드를 전달하기 위해 사용된 전달 비히클 (예컨대, 마크롤리드를 주입하기에 적합하게 만드는 용매)에 의해 초래되는 부작용을 경감시키거나, 완화시키거나, 제거하거나 또는 피하는 것을 말한다. 이러한 부작용에는, 예를 들어 골수억제, 신경독성, 과민반응, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 말초 신경병증, 호중구감소시의 발열, 아나필락시스 반응(anaphylactic reaction), 정맥 혈전증, 혈관외유출, 및 이들의 조합이 포함된다. 그러나, 이러한 부작용은 단지 예시일 뿐이며, 마크롤리드와 연관있는 다른 부작용, 또는 부작용의 조합이 경감될 수 있다.
- [0089] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 Nab-라파마이신 (셀진 코포레이션(Celgene Corp.))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 Nab-라파마이신이다. Nab-라파마이신은 직접 주입가능한 생리학적 용액에 분산될 수 있는, 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 라파마이신의 제형물이다. 적합한 수성 매체, 예컨대 0.9% 염화나트륨 주입액 또는 5% 텍스트로스 주입액에 분산될 경우에, Nab-라파마이신은 라파마이신의 안정한 교질 현

탁액을 형성한다. 교질 현탁액 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 90 나노미터이다. HSA가 수중에서 잘 녹기 때문에, Nab-라파마이신은 희석된 농도 (0.1 mg/ml의 라파마이신)부터 농축된 농도 (20 mg/ml의 라파마이신)에 이르는 광범위한 농도 범위로, 예를 들어 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 또는 약 5 mg/ml로 재구성될 수 있다.

[0090] 나노입자 조성물의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신) 및 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)을 함유하는 나노입자는 고전단력의 조건하에 제조가능하다 (예를 들어, 초음파 처리, 고압 균질화 등). 이러한 방법은, 예를 들어 미국 특허 제5,916,596호; 제6,506,405호; 제6,749,868호, 제6,537,579호 및 제7,820,788호 및 미국 특허 공보 제2007/0082838호, 제2006/0263434호 및 PCT 출원 WO08/137148호에 개시되어 있다.

[0091] 간략하게 설명하면, 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 유기 용매에 용해시키고, 용액을 알부민 용액에 첨가할 수 있다. 혼합물을 고압 균질화에 적용한다. 그 후에, 유기 용매를 증발에 의해 제거할 수 있다. 수득된 분산액을 추가로 동결건조시킬 수 있다. 적합한 유기 용매에는, 예를 들어 케톤, 에스테르, 에테르, 염소화된 용매, 및 당업계에 공지된 다른 용매가 포함된다. 예를 들어, 유기 용매는 메틸렌 클로라이드 또는 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 비율을 가짐)일 수 있다.

[0092] 나노입자 조성물 중의 기타 성분

[0093] 본원에 기재된 나노입자는 다른 제제, 부형제 또는 안정화제를 포함하는 조성물에 존재할 수 있다. 예를 들어, 나노입자의 음성 제타 전위를 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위해, 1종 이상의 음으로 하전된 성분을 첨가할 수 있다. 이러한 음으로 하전된 성분에는 글리코콜산, 콜산, 케노테옥시콜산, 타우로콜산, 글리코케노테옥시콜산, 타우로케노테옥시콜산, 리토콜산, 우르소테옥시콜산, 데히드로콜산 등으로 이루어진 담즙산의 담즙염; 인지질, 예를 들어 다음 포스파티딜콜린을 포함하는 레시틴 (난황) 기재의 인지질이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다: 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린, 및 디팔미토일포스파티딜콜린. 다른 인지질에는 L- α -디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화된 대두 포스파티딜콜린 (HSPC), 및 다른 관련 화합물이 포함된다. 음으로 하전된 계면활성제 또는 유화제, 예를 들어 나트륨 콜레스테릴 술페이트 등이 또한 첨가제로서 적합하다.

[0094] 일부 실시양태에서, 조성물은 인간에게 투여하기에 적합하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 포유동물, 예컨대 수의과의 경우, 애완동물 및 가축에 투여하기에 적합하다. 나노입자 조성물의 적합한 제형이 매우 다양하게 존재한다 (예를 들어, 미국 특허 제5,916,596호, 제6,096,331호, 및 제7,820,788호 참조). 하기 제형 및 방법은 단지 예시일 뿐이며, 어떤 식으로든 제한되지 않는다. 경구 투여에 적합한 제형은 (a) 액체 용액제, 예컨대 희석제, 예컨대 물, 식염수, 또는 오렌지즙에 용해된 유효량의 화합물, (b) 각각 소정량의 활성 성분을, 고체 또는 과립으로서 함유하는 캡슐제, 사세제(sachet) 또는 정제, (c) 적절한 액체 중의 현탁액제, 및 (d) 적합한 에멀전제로 이루어질 수 있다. 정제 형태는 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드 이산화규소, 크로스카멜로스 나트륨, 탈크(talc), 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 보습제, 보존제, 향미제, 및 약리학적으로 적합한 부형제 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 로젠지제(Lozenge) 형태는 향미제, 보통은 수크로스 및 아카시아 또는 트래거칸스(tragacanth) 중에 활성 성분을 포함할 수 있고, 또한 비활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 활성 성분을 포함하는 향정, 및 활성 성분 이외에도, 당업계에 공지된 부형제를 함유하는 에멀전제, 겔제 등을 포함할 수 있다.

[0095] 적합한 담체, 부형제, 및 희석제의 예에는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 인산칼슘, 알기네이트, 트래거칸스, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 식염수 용액, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 광유가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 제형은 윤활제, 습윤화제, 유화제 및 현탁제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 추가로 포함할 수 있다.

[0096] 비경구 투여, 예컨대 주사하기에 적합한 제형은 산화방지제, 완충제, 정균제, 및 제형을 의도된 수용자의 혈액과 상용성이도록 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 등장성 멸균 주사액, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형은 단위-투여량 또는 다회-투여량으로 밀봉된 용기, 예컨대 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 냉동-건조 (동결건조) 조건에서 보

관할 수 있으며, 주사하기 위해서는 사용하기 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어 물을 첨가하기만 하면 된다. 즉각적으로 주사액 및 현탁액이 상기에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사가 가능한 제형이 바람직하다.

[0097] 일부 실시양태에서, 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 7.0의 pH 범위를 갖도록 제형화된다. 일부 실시양태에서는, 조성물의 pH가 약 6 이상, 예를 들어 약 6.5, 7, 또는 8 이상 (예컨대, 약 8)이도록 제형화된다. 조성물은 또한 적합한 장성 조절제, 예컨대 글리세롤의 첨가에 의해 혈액과 등장성이도록 제조될 수 있다.

[0098] **키트 및 장치**

[0099] 본 발명은 또한 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 키트 및 장치를 제공한다.

[0100] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 바늘 (예컨대, 전개형 바늘)을 갖는 카테터가 제공되고, 여기서 바늘은 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 바늘 (예컨대, 전개형 바늘)을 갖는 카테터가 제공되고, 여기서 바늘은 알부민으로 코팅된 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 바늘 (예컨대, 전개형 바늘)을 갖는 카테터가 제공되고, 여기서 바늘은 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 함유하고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 바늘 (예컨대, 전개형 바늘)을 갖는 카테터가 제공되고, 여기서 바늘은 알부민으로 코팅된 마크롤리드 (예컨대, 라파마이신)를 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 함유하고, 조성물 중의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만, 예를 들어 약 100 nm 이하)이다. 일부 실시양태에서, 바늘 (예컨대, 전개형 바늘)을 갖는 카테터가 제공되고, 여기서 바늘은 Nab-라파마이신을 함유한다. 일부 실시양태에서, 바늘은 풍선에 둘러싸여 있다. 일부 실시양태에서, 바늘의 직경은 약 0.1 내지 약 3 mm, 예를 들어 약 0.2 내지 약 2 mm, 약 0.5 내지 약 1 mm, 약 0.6 내지 약 0.9 mm, 또는 약 0.9 mm이다. 바늘의 길이는 전형적으로 약 20 내지 3000 마이크로미터, 예를 들어 약 20-50, 약 50-100, 약 100-200, 약 200-300, 약 300-400, 약 400-500, 약 500-600, 약 600-700, 약 700-800, 약 800-900, 약 1-2, 및 약 2-3 마이크로미터이다. 일부 실시양태에서, 카테터는 1개 초과 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 그 초과)의 바늘을 함유한다.

[0101] 또한, 마크롤리드-함유 나노입자 조성물 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제조 물품)을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하는 키트가 제공되고, 또한 일부 실시양태에서는 본원에 기재된 방법에 따라 사용하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 혈관 벽을 관통해 혈관강으로부터 (예를 들어, 벽의 외탄성판 위에 바늘의 구멍이 위치할 때까지) 전진할 수 있는 바늘이 있는 카테터, 및 마크롤리드 및 알부민을 포함하는 나노입자 조성물을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물은 바늘을 통해 주입가능하다. 일부 실시양태에서, 키트는 시린지를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 시린지는 유효량의 나노입자 조성물로 충전된다.

[0102] 키트는 치료에 적합한 개체의 선정에 관한 설명을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 키트에 제공되는 지침서는 전형적으로 라벨 상의 서면 지침서 또는 패키지 삽입물 (예를 들어, 키트에 포함되어 있는 종이 시트)이지만, 기계-판독식 지침서 (예컨대, 자기 또는 광학 저장 디스크에 보관된 지침서) 또한 허용가능하다.

[0103] 본 발명의 키트는 적합한 패키지 내에 있다. 적합한 패키지에는 바이알, 병, 단지, 가요성 패키지 (예를 들어, 밀봉된 마일라(Mylar) 또는 플라스틱 백) 등이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 키트는 임의로 추가 요소, 예컨대 완충제 및 해석 정보를 제공할 수 있다. 따라서, 본 출원은 바이알 (예컨대, 밀봉 바이알), 병, 단지, 가요성 패키지 등을 포함하는 제조 물품을 또한 제공한다.

[0104] 나노입자 조성물의 사용에 관한 지침서는 일반적으로 투여량, 투여 계획, 및 나노입자 조성물의 전달에 관한 특별 지침에 관한 정보를 포함한다. 용기에는 단위 투여량, 벌크 패키지 (예를 들어, 다회-투여량 패키지) 또는 분할-단위 투여량이 존재할 수 있다. 키트는 또한 약국, 예를 들어 병원 약국 및 조제 약국에서 보관하고 사용하기에 충분한 양으로 패키징된, 마크롤리드 및 제약 조성물의 여러 번의 단위 투여량 및 사용 지침서를 포함할 수 있다.

[0105] 당업자라면 다수의 실시양태가 본 발명의 범주 및 취지 내에서 가능하다는 것을 알 것이다. 본 발명은 이제 하기의 비제한적 실시예를 참고로 하여 보다 상세히 설명될 것이다. 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 물론 그의 범주를 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석해서는 안된다.

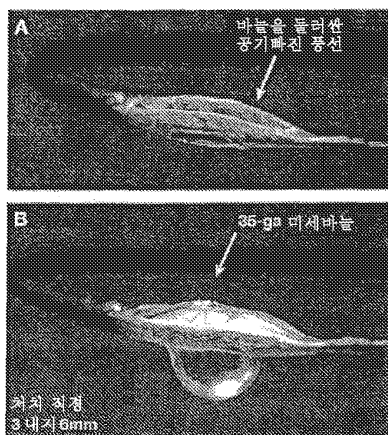
- [0106] 실시예
- [0107] **실시예 1. 미세-주입 카테터를 이용하는 외막주위 주입 방법**
- [0108] 본 실시예는 Nab-라파마이신을 외막주위 조직에 주입하는 것을 예증한다. Nab-라파마이신 (셀진 코포레이션)을, 주입하기 전에 식염수로 5 mg/ml로 재구성하였다.
- [0109] Nab-라파마이신을 외막주위 조직에 주입하기 위해, 볼프로그(Bullfrog)® 미세-주입 카테터 (메카토르 메드시스템즈(Mercator Medsystems), 미국 캘리포니아주 산리엔드로)를 동맥에 도입하였고, 이때 풍선은 공기가 빠져 있고 0.9 mm 바늘을 둘러싸고 있다 (도 1A). 풍선에 공기가 들어가면, 바늘이 카테터 축에 대하여 수직으로 바깥으로 빠져나오고, 이때 지지 풍선이 바늘을 동맥 벽으로 미끄러지듯 넣기 위한 반대 힘을 제공하였다 (도 1B). 그 후에, Nab-라파마이신을 바늘을 통해 외막주위 조직으로 전달하였다.
- [0110] **실시예 2. 돼지 대퇴 동맥 풍선 손상 모델에서의 Nab-라파마이신의 외막주위 전달**
- [0111] 본 실험은 돼지 대퇴 동맥 풍선 혈관성형술 손상 모델에서 Nab-라파마이신의 외막주위 전달이 관강 협착을 감소시킬 수 있는지를 평가하기 위해 수행되었다.
- [0112] 16마리의 준성체 수컷 요크셔(Yorkshire) 교잡 돼지 (평균 체중: 34.9 ± 2.3 kg)를 2개의 연구군에서 사용하였다 (도 2). 전신 마취를 유도한 후에, 경동맥을 통한 경피적 접근을 달성하였다. 헤파린 (5000 단위)을 동물들에게 정맥내 제공하였다. 수술 후에 매일, 모든 돼지를 아스피린 81 mg의 투약하에 유지하였다. 안락사시킨 후에, 대퇴 동맥을 젖산 링거액(Ringer's solution) 1 리터로 플러싱하였다. 그 후에, 동맥을 회수하거나 (약동학 군) 또는 후속적으로 10% 완충 포르말린으로 10분 동안 120 mmHg에서 관류 고정시킨 후에 회수하였다 (조직병리학 군).
- [0113] Nab-라파마이신을 외막주위 주입에 의해 주입하였다. 초기 진단 혈관 촬영도에 의해 표적 대퇴 동맥 직경이 4 mm인 것으로 확인되었다 (도 3A). 미세-주입 카테터는 중간-대퇴 동맥에 위치하였고 풍선에 공기가 들어갔다 (도 3B). 20% 요오드화 조영제 (IsoVue 370)가 함유된 Nab-라파마이신 용액의 외막주위 주입이 혈관의 원주 방향 범위를 보여주었다 (도 3C-3E). 대동맥 혈관 촬영도가 명백하게 대퇴 동맥을 나타냈다 (도 3F). 32개의 주입 부위에서 절차적 성공률이 100%였다. 평균 주입 시간은 90초였다 (1 ml/분). 박리, 초기 또는 후기 혈전증, 출혈 또는 동정맥루는 없었다.
- [0114] Nab-라파마이신을 대퇴 동맥에 외막주위 주입한 후의 조직형태측 결과를 분석하였다. 외막주위에서 Nab-라파마이신으로 처리된 대퇴 동맥은 처치 후 28일째에 상당히 넓은 관강 단면적 ($p = 0.01$ (ANOVA)) (도 4A), 및 상당히 넓은 전체 혈관 단면적 (도 4B) ($p = 0.005$ (ANOVA))을 가졌다. Nab-라파마이신 처치에 의해 28일째에 관강 협착 (%)이 감소하는 경향이 있었다. 외막주위에서 Nab-라파마이신 (500 μ g)으로 처리된 대퇴 동맥은 28일째에 관강 협착이 42% 감소하였다 ($19.5 \pm 3\%$ vs. $11.4 \pm 0.8\%$, $p = 0.01$ t-검정법) (도 4C). 28일째에 평균 중막 섬유증 점수는 비히클만으로 처리된 대조군 동맥에 비해, Nab-라파마이신으로 처리된 동맥에서 상당히 감소하였다 (도 4D) ($p < 0.0001$ (ANOVA)).
- [0115] Nab-라파마이신을 대퇴 동맥에 외막주위 주입한 후의 약동학 결과를 분석하였다. 혈액 (혈청) 라파마이신 수준은 Nab-라파마이신 500 μ g을 단일 외막주위 주입한 후 처음 1시간 동안에 상승하였지만, 1일이 지나면 감소하였고 28일이 지나면 검출되지 않았다 (도 5A). 대퇴 동맥 및 주위의 혈관주위 조직에서, 라파마이신 농도는 1시간 경과 후에 혈청 농도의 1500배 이상이였다. 라파마이신은 8일에 걸쳐서 지속되었고 28일이 지났을 때는 검출되지 않았다 (도 5B).
- [0116] Nab-라파마이신을 대퇴 동맥에 외막주위 주입한 후의 조직병리학 결과를 분석하였다. 비히클 (도 6A 및 6B) 또는 Nab-라파마이신 500 μ g (도 6C 및 6D)으로 처리한지 28일 후의 대퇴 동맥의 대표 절편이 도 6에 도시되어 있다. Nab-라파마이신 처치는 중막 섬유증과 함께, 유사한 정도로 내탄성관 손상이 상당히 감소한 것과 연관있다 (삽도, 100x). 혈관을 H&E (도 6A 및 6C) 및 트리크롬 (도 6B 및 6D)으로 염색하고 25x 촬영하였다.
- [0117] 추가의 조직형태측 분석에 의해 Nab-라파마이신 처치가 증식 지수의 상당한 감소와 연관있는 것으로 확인되었다 (도 7A). 다른 한편으로는, 28일째에 대조군 및 Nab-라파마이신으로 처리된 대퇴 동맥에서의 내피화는 차이가 없었다 (도 7B).
- [0118] 추가의 약동학 분석에 의해 Nab-라파마이신 500 μ g으로 처리된 풍선-손상 동맥에서 증식 지수가 3일 내지 28일째에 상당히 감소한 것으로 확인되었다 ($p = 0.004$ (ANOVA)) (도 8A). 재내피화는 8일이 지났을 때 발생하였

다 (도 8B).

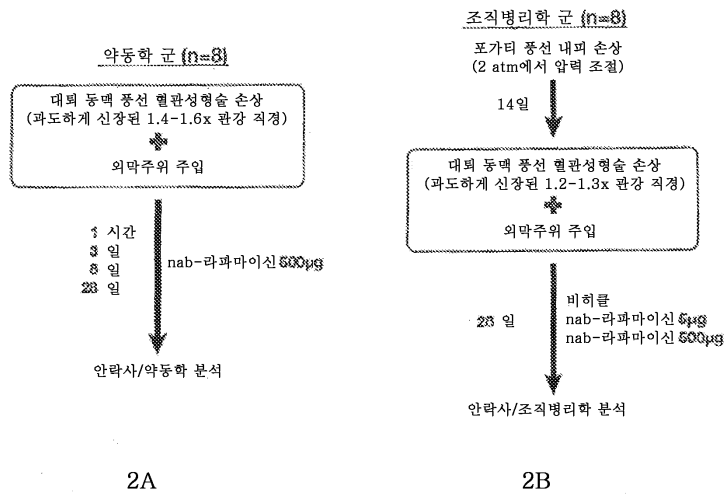
- [0119] 추가로, 3일째에, Nab-라파마이신으로 외막주위에서 처치된 동맥에서 외막 백혈구가 상당히 감소하였다 (도 9A). 28일이 지났을 때, Nab-라파마이신으로 처치된 동맥은 상당히 감소한 외막 관을 가졌다 (도 9B).
- [0120] 본원에서 보고된 결과는 Nab-라파마이신의 외막주위 전달이 혈청 라파마이신 수준의 일시적인 증가 및 급속한 감소와 연관있다는 것을 예증한다. 처치한지 1시간 후에, 혈관주위 조직에서의 라파마이신 수준은 혈중 수준의 1500배 이상이었고, 혈관주위 조직에서의 라파마이신은 적어도 8일 동안 유지되었다 (도 5B). Nab-라파마이신으로 처치된 풍선 손상 대퇴 동맥은 비히클로 처치된 동맥보다 상당히 크고, 이는 음성 리모델링이 감소하였다는 것을 시사한다. 또한, Nab-라파마이신의 외막주위 전달은 중막 섬유증의 상당한 감소를 초래하였다.
- [0121] Nab-라파마이신으로 처치된 동맥은 상당히 감소한 초기 (3일) 외막 백혈구 침윤을 보였다. Nab-라파마이신으로 처치된 동맥의 Ki-67 증식 지수는 28일째에 상당히 감소하였다 (도 8A).
- [0122] 28일째에 대조군 및 Nab-라파마이신으로 처치된 대퇴 동맥에서의 내피화는 차이가 없었고, Nab-라파마이신으로 처치된 풍선-손상 혈관에서의 재내피화가 첫째주에 발생하는 것으로 나타났고 8일이 지났을 때 완료되는 것으로 나타났다 (도 10). Nab-라파마이신 처치는 상당히 감소한 증식 및 상당히 감소한 중막 섬유증 점수를 초래하였고, 이는 이러한 메커니즘에 의해 라파마이신이 풍선-손상 대퇴 동맥에서의 리모델링에 영향을 줄 수 있다는 것을 시사한다.
- [0123] 초기 외막 백혈구 침윤의 감소 및 28일째의 후속적인 중막 섬유증 및 Ki-67 증식 지수의 감소는 이러한 메커니즘에 의해 외막주위의 Nab-라파마이신이 효과가 있을 수 있다는 것을 시사한다.
- [0124] 상기 발명이 명확한 이해를 위해 예시 및 실시예에 의해 어느 정도 상세히 설명되었지만, 특정한 약간의 변화 및 수정이 있을 것이라는 것이 당업자에게 자명하다. 따라서, 상세한 설명 및 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석해서는 안된다.

도면

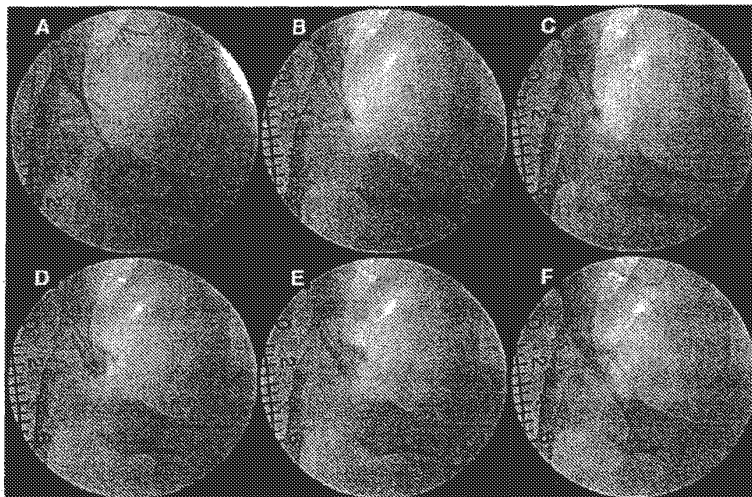
도면1



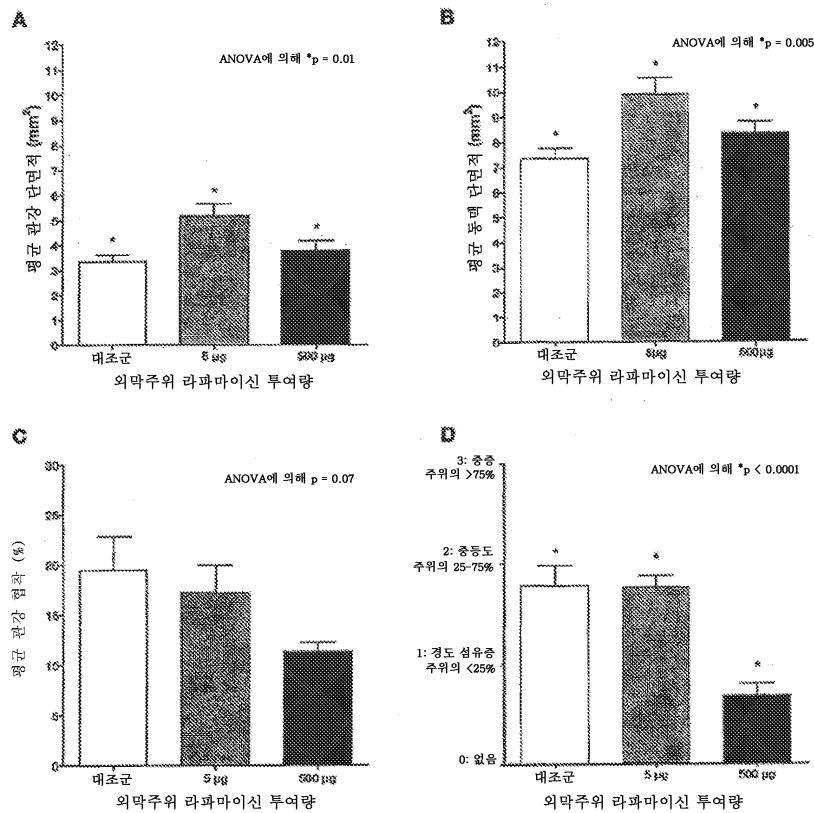
도면2



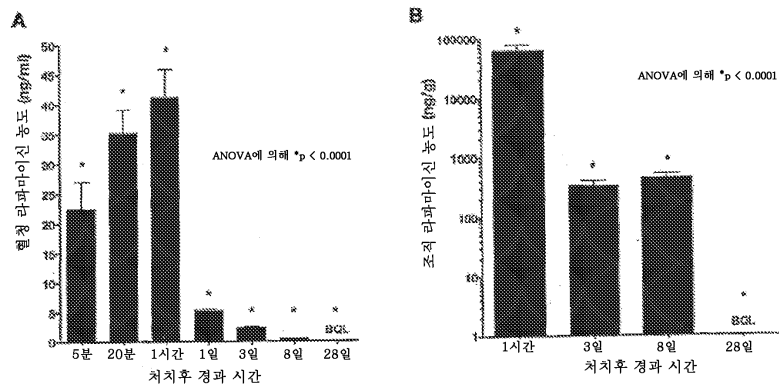
도면3



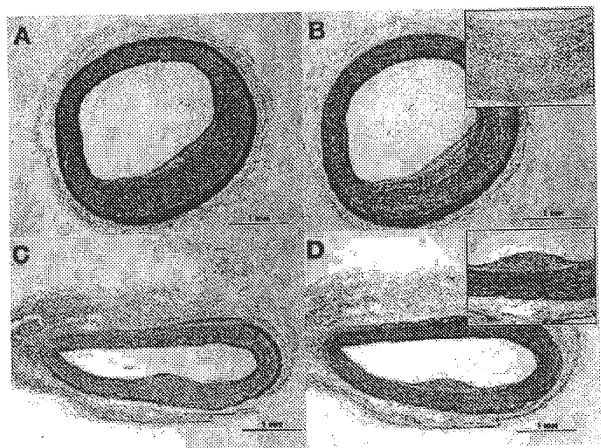
도면4



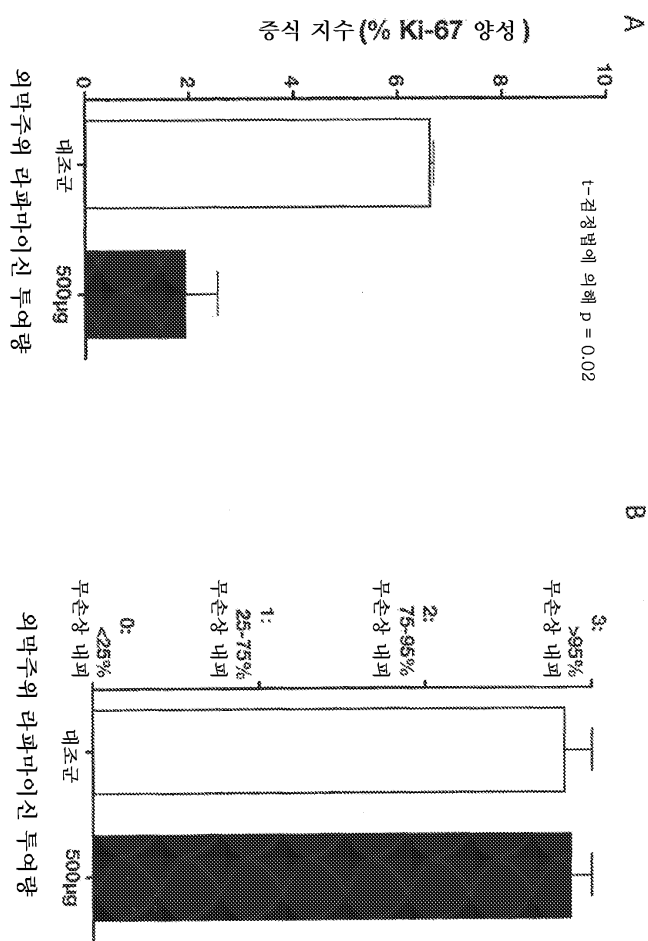
도면5



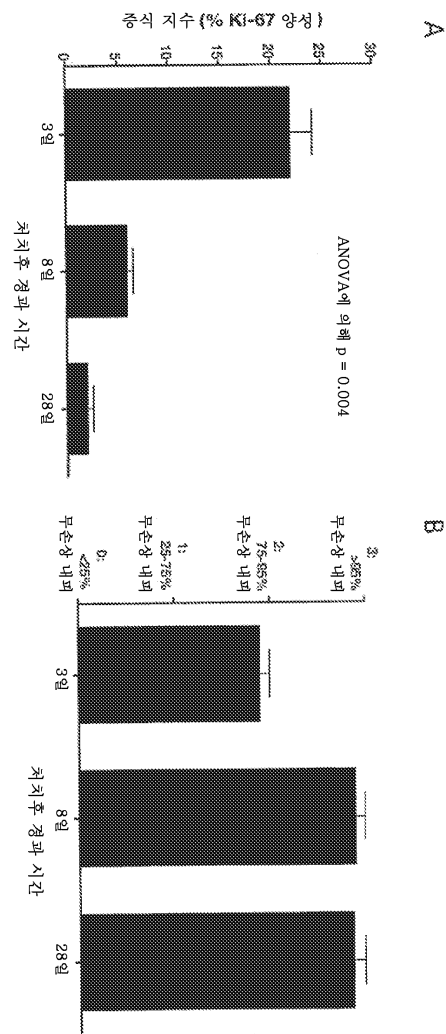
도면6



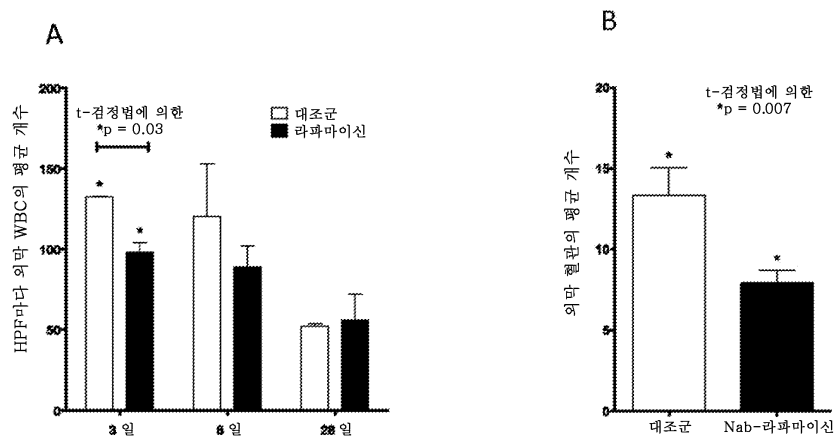
도면7



도면8



도면9



도면10

