



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년04월19일  
(11) 등록번호 10-1850566  
(24) 등록일자 2018년04월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/337 (2006.01) A61K 47/42 (2017.01)  
A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7000228  
(22) 출원일자(국제) 2011년05월20일  
심사청구일자 2016년05월17일
- (85) 번역문제출일자 2013년01월04일  
(65) 공개번호 10-2013-0080470  
(43) 공개일자 2013년07월12일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/037450  
(87) 국제공개번호 WO 2011/156119  
국제공개일자 2011년12월15일
- (30) 우선권주장  
61/352,333 2010년06월07일 미국(US)  
61/446,909 2011년02월25일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
Journal of Neurochemistry., vol.108, suppl.1,  
p.116 (2009.03.).\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨  
미국 뉴저지주 07901 서밋 모리스 애비뉴 86
- (72) 발명자  
데사이, 네일, 피.  
미국 90025 캘리포니아주 로스엔젤레스 스위트  
2100 월샤이어 불바드 11755  
순-시웅, 패트릭  
미국 90049 캘리포니아주 로스엔젤레스 #311 사우  
스 배링턴 애비뉴 149
- (74) 대리인  
양영준

전체 청구항 수 : 총 53 항

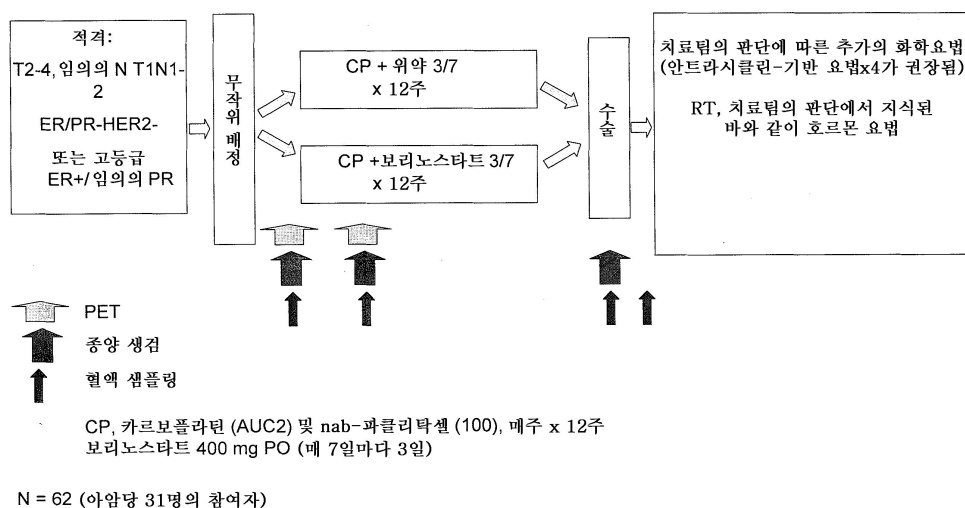
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 증식성 질환의 치료를 위한 조합 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 개체에게 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 제1 요법 및 세포 내의 후성 유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제의 투여를 포함할 수 있는 제2 요법을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료를 위한 조합 치료 방법을 제공한다.

대표도



## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

탄산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하고, 데시타빈 및 아자시티딘으로부터 선택되는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제와 함께 투여되는, 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 개체에서 증식성 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 백금-기반 작용제와 함께 투여되는 제약 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 조성물 내 나노입자의 평균 직경이 200 nm 이하인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 나노입자 조성물 내 운반 단백질 및 탄산의 중량비가 1:1 내지 9:1인 제약 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 나노입자 조성물 내 운반 단백질 및 탄산의 중량비가 9:1인 제약 조성물.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 나노입자 조성물 내 운반 단백질 및 탄산의 중량비가 1:1 내지 9:1이고, 나노입자 내의 탄산이 운반 단백질로 코팅된 것인 제약 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 나노입자 내의 탄산이 운반 단백질로 코팅된 것인 제약 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 나노입자 조성물 내 운반 단백질 및 탄산의 중량비가 1:1 내지 9:1인 제약 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 나노입자 조성물 내 운반 단백질 및 탄산의 중량비가 9:1인 제약 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 운반 단백질이 알부민인 제약 조성물.

#### 청구항 11

제6항에 있어서, 개체가 인간인 제약 조성물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 운반 단백질이 알부민인 제약 조성물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 알부민이 인간 알부민인 제약 조성물.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 알부민이 인간 혈청 알부민인 제약 조성물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 탄산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물이 정맥내 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 조성물 내 탄산의 양이  $80 \text{ mg/m}^2$  내지  $150 \text{ mg/m}^2$ 인 제약 조성물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 조성물 내 탄산의 양이  $100 \text{ mg/m}^2$  내지  $125 \text{ mg/m}^2$ 인 제약 조성물.

#### 청구항 18

제1항에 있어서, 유효량의 다른 작용제가  $80 \text{ mg}$  내지  $1000 \text{ mg}$ 인 제약 조성물.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 유효량의 다른 작용제가  $100 \text{ mg}$  내지  $200 \text{ mg}$ 인 제약 조성물.

#### 청구항 20

제1항에 있어서, 탄산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물 및 다른 작용제가 동시에 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 21

제1항에 있어서, 탄산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물 및 다른 작용제가 순차적으로 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 22

제1항에 있어서, 탄산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물 및 다른 작용제가 공동으로 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 23

제1항에 있어서, 다른 작용제가 경구 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 조성물 내 나노입자의 평균 직경이  $200 \text{ nm}$  이하인 제약 조성물.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 나노입자 조성물 내 운반 단백질 및 탄산의 중량비가 1:1 내지 9:1인 제약 조성물.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 나노입자 조성물 내 운반 단백질 및 탄산의 중량비가 9:1인 제약 조성물.

#### 청구항 27

제24항에 있어서, 나노입자 조성물 내 운반 단백질 및 탄산의 중량비가 1:1 내지 9:1이고, 나노입자 내의 탄산이 운반 단백질로 코팅된 것인 제약 조성물.

#### 청구항 28

제23항에 있어서, 나노입자 내의 탄산이 운반 단백질로 코팅된 것인 제약 조성물.

**청구항 29**

제23항에 있어서, 나노입자 조성물 내 운반 단백질 및 탄산의 중량비가 1:1 내지 9:1인 제약 조성물.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 나노입자 조성물 내 운반 단백질 및 탄산의 중량비가 9:1인 제약 조성물.

**청구항 31**

제23항에 있어서, 운반 단백질이 알부민인 제약 조성물.

**청구항 32**

제27항에 있어서, 개체가 인간인 제약 조성물.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 운반 단백질이 알부민인 제약 조성물.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 알부민이 인간 알부민인 제약 조성물.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 알부민이 인간 혈청 알부민인 제약 조성물.

**청구항 36**

제23항에 있어서, 탄산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물이 정맥내 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 조성물 내 탄산의 양이  $80 \text{ mg/m}^2$  내지  $150 \text{ mg/m}^2$ 인 제약 조성물.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 조성물 내 탄산의 양이  $100 \text{ mg/m}^2$  내지  $125 \text{ mg/m}^2$ 인 제약 조성물.

**청구항 39**

제23항에 있어서, 유효량의 다른 작용제가 80 mg 내지 1000 mg인 제약 조성물.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 유효량의 다른 작용제가 100 mg 내지 200 mg인 제약 조성물.

**청구항 41**

제23항에 있어서, 탄산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물 및 다른 작용제가 동시에 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 42**

제23항에 있어서, 탄산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물 및 다른 작용제가 순차적으로 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 43**

제23항에 있어서, 탄산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물 및 다른 작용제가 공동으

로 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 타산이 파클리탁셀인 제약 조성물.

#### 청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 질환이 암인 제약 조성물.

#### 청구항 46

제44항에 있어서, 증식성 질환이 암인 제약 조성물.

#### 청구항 47

제46항에 있어서, 암이 유방암인 제약 조성물.

#### 청구항 48

제47항에 있어서, 개체가 ER, PR, 또는 HER2에 대해 음성인 제약 조성물.

#### 청구항 49

제48항에 있어서, 개체가 ER, PR, 및 HER2에 대해 음성인 제약 조성물.

#### 청구항 50

제46항에 있어서, 암이 난소암인 제약 조성물.

#### 청구항 51

제46항에 있어서, 암이 비-소세포 폐암인 제약 조성물.

#### 청구항 52

- a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및
- b) 데시타빈 및 아자시티딘으로부터 선택되는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 포함하는 키트.

#### 청구항 53

- a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및
- b) 데시타빈 및 아자시티딘으로부터 선택되는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 포함하는 의약.

#### 청구항 54

삭제

#### 청구항 55

삭제

#### 청구항 56

삭제

#### 청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본원은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 가출원 번호 61/352,333 (2010년 6월 7일 출원) 및 61/446,909 (2011년 2월 25일 출원)를 기초로 한 우선권을 주장한다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 타산 및 증식성 질환의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 치료제의 조합물의 투여를 포함하는, 증식성 질환의 치료를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 암은 세계적으로 주된 사망 원인이다. 화학요법 분야의 유의한 진보에도 불구하고, 가장 우세한 형태의 많은 암은 화학요법적 개입에 대해 계속 내성을 보인다.

[0006] 유방암은 여성에서 가장 우세한 형태의 암이다. 2009년도에 미국에서 192,370명으로 추정되는 새로운 침습성 유방암 환자가 62,280명의 새로운 비-침습성 (상피내) 유방암 환자와 함께 여성에서 진단될 것으로 예상되었다. 2009년도에 미국에서 약 40,170명의 여성이 유방암으로 사망할 것으로 예상되었다.

[0007] 삼중 음성 (triple-negative) 유방암은 에스트로겐 수용체 (ER), 프로게스테론 수용체 (PR) 및 HER2 단백질의 발현에 대해 임상적으로 음성인 유방암의 하위유형이다. 삼중 음성 유방암 세포는 어떠한 이들 수용체도 발현하지 않기 때문에, 표준 수용체-매개 치료에 대해 일반적으로 비반응성이다. 화학요법이 삼중 음성 유방암 환자에 대해 현재 가장 효과적인 치료이다. 그러나, 적극적 요법에도 불구하고 많은 환자는 계속하여 재발과 사망으로 고통받고 있고, 이것은 새로운 치료 전략에 대한 필요성을 강조한다.

[0008] 게놈 내의 후성유전학적 (epigenetic) 변경이 암 개시 및 진행에 기여한다. 예를 들어, 중요한 유전자의 프로모터 영역 내의 히스톤 저아세틸화 및 비정상적 DNA 메틸화는 유전자 침묵을 일으킬 수 있다. 유방암에서 다중 유전자가 메틸화되고 따라서 침묵한다 (Pu RT. Mod. Path., 2003). 다양한 암의 치료시에 후성유전학 변경제 (modifier)의 기능이 조사되었다 ([Cooper et al., Gynecol. Oncol. 2007, 104(3):596-601]; [Ramalingam et al., J. Clin. Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I., Vol. 24 (18S)]; 및 [Kim MS, Cancer Res 2003]).

[0009] 타산 (예컨대 파클리탁셀 및 도세탁셀)은 매우 다양한 암에 대한 유의한 항신생물 및 항암 효과를 갖는 것으로

나타났다. 예를 들어, 파클리탁셀은 미세소관 파괴의 정상 기능을 저해함으로써 작용한다. 파클리탁셀은 미세소관의 제작 블럭인 튜불린의 베타 하위단위에 결합하여, 미세소관 구조의 과다-안정화를 일으킨다. 생성되는 파클리탁셀/미세소관 구조는 분해할 수 없고, 따라서 유사분열을 막고 혈관생성을 억제한다. 그러나, 탁산의 불량한 수용해도는 효과적인 탁산-기반 암 치료제 개발에 대한 상당한 도전과제를 제시한다. 또한, 조합 요법 측면에서 상이한 탁산 제제와 다른 치료제와의 상호작용도 계속 연구되어야 한다.

[0010] 알부민-기반 나노입자 조성물이 탁산과 같은 실질적으로 수불용성 약물을 전달하기 위한 약물 전달 시스템으로서 개발되었다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 및 6,537,579, 및 7,820,788; 및 또한 미국 특허 공개 번호 2007/0082838 참조). 알부민-기반 나노입자 기술은 실질적으로 수불용성 약물을 질환 부위로 수송하고 전달하기 위해 단백질 알부민의 천연 특성을 이용한다. 이들 나노입자는 신체 자체의 수송 과정 내로 쉽게 통합되고, 알부민에 대한 종양의 인력을 이용할 수 있어서, 나노입자 내에 봉입된 보다 고농도의 활성 약물을 표적 부위로 전달할 수 있게 한다. 추가로, 알부민-기반 나노입자 기술은 투여 과정에서 독성 화학물질, 예컨대 용매에 대한 필요를 제거함으로써 약물의 용해도를 개선하는 능력을 제공하여, 용매-관련 부작용의 제거를 통해 안전성을 잠재적으로 개선한다.

[0011] 다른 참조문은 PCT 출원 번호 W008/057562, W02009126938A1, W02009126401A1 및 W02009126175A1을 포함한다.

[0012] 본원에 참조된 모든 공개문, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원의 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

## 발명의 내용

[0013] 발명의 개요

[0014] 본 발명은 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제 (본원에서 "후성유전학 변경제" 또는 "다른 작용제"로서도 칭함)를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 조합 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브라산 (Abraxane)® 또는 "nab-파클리탁셀")를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸화를 변경한다 (예컨대 억제한다). 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 아세틸화, 히스톤 메틸화, 히스톤 수모일화 및 히스톤 인산화를 포함하고 이로 제한되지 않는 히스톤 변형을 변경한다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 단독으로 또는 후성유전학 변경제 이외의 작용제와 함께 투여될 때 탁산 치료에 대해 저항성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 후성유전학 변경제가 단독으로 또는 나노입자 조성물 이외의 작용제 (예컨대 파클리탁셀을 비롯한 탁산의 비-나노입자 조성물)와 함께 투여될 때의 치료에 대해 저항성 또는 불응성이다.

[0016] 일부 실시양태에서, 나노입자를 포함하는 조성물 (또한 "나노입자 조성물"로서 언급함) 및 다른 작용제는 동일한 조성물 또는 별개의 조성물 내에서 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 순차적으로 투여되고, 즉, 나노입자 조성물은 다른 작용제의 투여 전에 또는 후에 투여된다.

[0017] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 공동 투여이고, 즉, 나노입자 조성물의 투여 기간과 다른 작용제의 투여 기간이 서로 겹친다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 다른 작용제의 투여 전에 적어도 1회의 사이클 (예를 들어, 적어도 2, 3 또는 4회 사이클 중 임의의 하나) 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 나노입자 조성물의 투여 종료 후에 적어도 1, 2, 3 또는 4주 중 임의의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 후성유전학 변경제는 동일한 치료 사이클에 걸쳐 투여된다.

[0018] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 비-공동 투여이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 투여는 다른 작용제가 투여되기 전에 종료된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물이 투여되기 전에 종료된다.

[0019] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 보리노스타트, 로미테신, 파노비노스타트, 벨리노스타트 및 엔티노스타트를



포함하고 이로 제한되지 않는 히스톤 데아세틸라제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 5-아자시티딘 (아자시티딘 또는 비다자 (Vidaza)), 5-아자-2'-데옥시시티딘 (데시타빈 또는 다코젠 (Dacogen)), 1- $\beta$ -D-아라비노푸라노실-5-아자시토신, 디히드로-5-아자시티딘, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 MG98 및 제불라린을 포함하고 이로 제한되지 않는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제이다.

[0020] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 보리노스타트를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 ER, PR, 및 HER2에 대해 음성인, 개체에서 유방암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 수술전 요법 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 내에 확정적 (definitive) 수술을 수행하는 것을 추가로 포함한다.

[0022] 본 발명의 방법은 일반적으로 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 내의 나노입자는 약 200 nm 이하, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 또는 60 nm 중의 임의의 하나 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 모든 나노입자의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중의 임의의 하나)가 약 200 nm 이하, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 또는 60 nm 중 임의의 하나 이하의 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 모든 나노입자의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 임의의 하나)가 약 20 내지 약 400 nm의 범위, 예를 들어 약 20 내지 약 200 nm, 약 30 내지 약 180 nm, 및 약 40 내지 약 150 nm, 약 50 내지 약 120 nm, 및 약 60 내지 약 100 nm 중 임의의 하나 내에 있다.

[0023] 일부 실시양태에서, 운반 단백질은 디술피드 결합을 형성할 수 있는 술폰히드랄기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 내의 운반 단백질의 적어도 약 5% (예를 들어 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 중 임의의 하나 포함)가 가교결합된다 (예를 들어 하나 이상의 디술피드 결합을 통해 가교결합된다).

[0024] 일부 실시양태에서, 나노입자는 운반 단백질, 예컨대 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)으로 코팅된 타산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 나노입자 및 비-나노입자 형태의 타산을 모두 포함하고, 여기서 조성물 내의 타산의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 임의의 하나는 나노입자 형태이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 내의 타산은 나노입자 중량의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 임의의 하나 초과를 구성한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중합체 물질 (예컨대 중합체 매트릭스)이 실질적으로 없는 타산의 코어 (core)를 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물에는 계면활성제 (예컨대 크레모포르 (Cremophor)®, 트윈 (Tween) 80, 또는 타산 투여를 위해 사용된 다른 유기 용매)가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5% 또는 1% 중 임의의 하나 미만의 유기 용매를 함유한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 운반 단백질 (예컨대 알부민) 및 타산의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 15:1 이하, 예를 들어 약 9:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 운반 단백질 (예컨대 알부민) 및 타산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 13:1, 약 4:1 내지 약 12:1, 약 5:1 내지 약 10:1, 약 9:1 중 임의의 하나의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 부분 내의 운반 단백질 및 타산의 중량비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:9, 1:10, 1:15 이하, 또는 그 미만 중 임의의

하나이다.

- [0026] 일부 실시양태에서, 입자 조성물은 하나 이상의 상기 특징을 포함한다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산<sup>®</sup>이다. 다른 탁산 (예컨대 도세탁셀 및 오르타탁셀)을 포함하는 나노입자 조성물은 상기 특징 중 하나 이상을 또한 포함할 수 있다.
- [0028] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 유효량의 아브락산<sup>®</sup> 및 b) 유효량의 히스톤 데아세틸라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 유방암 (예컨대 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 유효량의 아브락산<sup>®</sup> 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 유방암 (예컨대 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 유효량의 아브락산<sup>®</sup> 및 b) 유효량의 보리노스타트를 투여하는 것을 포함하는, 유방암 (예컨대 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 유효량의 백금-기반 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0029] 일부 실시양태에서, a) 개체에게 유효량의 아브락산<sup>®</sup>을 정맥내 투여하고, b) 개체에게 유효량의 보리노스타트를 경구 투여하는 것을 포함하는, 유방암 (예컨대 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 유효량의 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴)을 정맥내 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 100 mg/m<sup>2</sup>)의 아브락산<sup>®</sup>을 정맥내 투여하고, b) 개체에게 약 200 내지 약 500 mg (예컨대 약 400 mg)의 보리노스타트를 경구 투여하는 것을 포함하는, 유방암 (예컨대 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 유효량의 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴)을 AUC2의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0030] 일부 실시양태에서, a) 개체에게 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 100 mg/m<sup>2</sup>)의 아브락산<sup>®</sup>을 매주 정맥내 투여하고, b) 개체에게 약 200 내지 약 500 mg (예컨대 약 400 mg)의 보리노스타트를 매 7일 중에서 3일 경구 투여하는 것을 포함하는, 유방암 (예컨대 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 유효량의 카르보플라틴을 AUC2의 용량으로 매주 정맥내 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 (및 카르보플라틴)은 매주 제1일에 투여되고, 보리노스타트는 매주 제1-3일에 투여된다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 유효량의 아브락산<sup>®</sup> 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 폐암 (예컨대 비-소세포 폐암 (NSCLC))의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 유효량의 아브락산<sup>®</sup> 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 폐암 (예컨대 NSCLC)의 치료 방법을 제공한다.
- [0032] 일부 실시양태에서, a) 개체에게 유효량의 아브락산<sup>®</sup>을 정맥내 투여하고, b) 개체에게 유효량의 데시타빈을 정맥내 투여하는 것을 포함하는, 폐암 (예컨대 NSCLC)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 90 또는 100 mg/m<sup>2</sup>)의 아브락산<sup>®</sup>을 정맥내 투여하고, b) 개체에게 약 1 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 15 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 4.5 mg/m<sup>2</sup>)의 데시타빈을 정맥내 투여하는 것을 포함하는, 폐암 (예컨대 NSCLC)의 치료 방법을 제공한다.
- [0033] 일부 실시양태에서, a) 개체에게 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 100 mg/m<sup>2</sup>)의 아브락산<sup>®</sup>을 정맥내 투여하고, b) 개체에게 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 15 mg/m<sup>2</sup>)의 데시타빈을 정맥내 투여하는 것을 포함하는, 폐암 (예컨대 NSCLC)의 치료 방법을 제공한다.
- [0034] 일부 실시양태에서, a) 개체에게 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 90 또는 100 mg/m<sup>2</sup>)의 아브락산<sup>®</sup>을 5일 연속 정맥내 투여하고, b) 개체에게 약 1 mg/m<sup>2</sup>/일 내지 약 15 mg/m<sup>2</sup>/일 (예컨대 4.5 mg/m<sup>2</sup>/일)의 데시타빈을 5일 연속 1일 2회 복강내 투여하는 것을 포함하는, 폐암 (예컨대 NSCLC)의 치료 방법을 제공한다.
- [0035] 일부 실시양태에서, a) 개체에게 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 100 mg/m<sup>2</sup>)의 아브락산<sup>®</sup>을 매주 정맥내 투여하고, b) 개체에게 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 15 mg/m<sup>2</sup>)의 데시타빈을 3일 연속으로 8시간마다 정맥내 투여하는 것을 포함하는, 폐암 (예컨대 NSCLC)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 데시타빈 치료는 4회 이상의 사이클로 6주마다 반복된다.

- [0036] 일부 실시양태에서, a) 개체에게 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 100 mg/m<sup>2</sup>)의 아브락산®을 매주 정맥내 투여하고, b) 개체에게 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 20 mg/m<sup>2</sup>)의 데시타빈을 5일 연속으로 매일 정맥내 투여하는 것을 포함하는, 폐암 (예컨대 NSCLC)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 데시타빈 치료는 4회 이상의 사이클로 4주마다 반복된다.
- [0037] 본원에서 설명되는 방법에 유용한 키트 및 조성물을 또한 제공한다.
- [0038] 본원의 방법은 예를 들어, 유방암, 폐암 (예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 신암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 뇌암, 결장직장암, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종을 비롯한 다양한 질환의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 액체 종양이다.
- [0039] 본 발명의 이들 및 다른 측면 및 이점은 후속하는 상세한 설명 및 첨부된 특허청구범위로부터 명백해질 것이다. 본원에서 설명되는 다양한 실시양태의 하나, 일부 또는 모든 특성은 조합되어 본 발명의 다른 실시양태를 형성할 수 있는 것을 이해해야 한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0040] 도 1은 HER2-음성 원발성 수술가능 유방암 환자에서 보리노스타트를 사용하거나 사용하지 않으면서 카르보플라틴 및 nab-파클리탁셀을 사용한 치료를 위한 연구 설계를 보여준다.
- 도 2는 2명의 환자로부터 선행 보조 (neoadjuvant) 요법 전 및 선행 보조 요법 후 D7의 FDG-PET 결과를 보여준다. 환자 1 (상부)은 우측 유방 종괴 (12.4의 SUV)를 제시하는 선행 보조 요법 전 (좌측) 및 6.7로의 SUV 감소를 보여주는 선행 보조 요법 후 D7 (우측)의 FDG-PET 결과를 보여준다. 환자 1은 요법에 부분 반응을 보였다. 환자 2 (하부)는 좌측 유방 종괴 (31의 SUV)를 제시하는 선행 보조 요법 전 (좌측) 및 9.9로의 SUV 감소를 보여주는 선행 보조 요법 후 D7 (우측)의 FDG-PET 결과를 보여준다. 환자 2는 요법에 완전 반응을 보였다.
- 도 3은 NSCLC 세포주 및 NSCLC 이종이식편에서 SPARC에 대한 메틸화-특이적 PCR 검정의 대표적인 예를 보여준다. H460 세포를 데시타빈 (5 μM)으로 시험관 내에서 3일 동안 처리하였다 (H460 w/DEC). PCR 산물은 1.5% 아가로스 겔 상에 가시화되었다. Me는 메틸화를 나타내고, UM은 비메틸화를 나타낸다.
- 도 4는 이종이식편 및 NSCLC 세포주에서 SPARC 발현이 데시타빈을 사용한 처리 시에 상향조절됨을 입증하는 웨스턴 블롯 분석을 보여준다. 패널 A는 5 μM 데시타빈으로 3일 동안 시험관 내에서 처리한 후 RT-PCR을 위해 수거한 NSCLC 세포주 A549, H460 및 H157의 웨스턴 블롯을 보여준다. 패널 B는 1.5 mg/kg/d의 데시타빈으로 처리하거나 처리하지 않은 PD NSCLC 이종이식편 및 H460 이종이식편을 보여준다. 이종이식편을 SPARC 발현 분석을 위해 수거하였다. GAPDH를 내인성 대조군으로서 사용하였다. GAPDH는 글리세르알데히드-3-포스페이트 탈히드로게나제이다.
- 도 5는 PD NSCLC 이종이식편에서 탁솔과 비교한 아브락산®의 효능을 보여준다. SPARC-양성 이종이식편 (NSCLC\_16372) (패널 A), SPARC-중간 이종이식편 (NSCLC\_15946) (패널 B), 또는 SPARC-음성 이종이식편 NSCLC\_16465 (패널 C) 및 NSCLC\_16591 (패널 D)을 보유하는 SCID 마우스. 세포를 비히클, 등가 독성 (equitoxic) 용량의 탁솔 (13.4 mg/kg), 또는 아브락산® (30 mg/kg) (ABX)으로 처리하였다. 약물의 전체 항종양 효능은 2 내지 3일마다 종양 부피로서 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다.
- 도 6은 SPARC-음성 이종이식편에서 데시타빈을 사용한 예비처리에 의한 탁솔 및 아브락산®의 향상된 항종양 효능을 보여준다. 패널 A-C, SPARC-음성 이종이식편 NSCLC\_16325 (패널 A), NSCLC\_16384 (패널 B), 또는 H460 (패널 C)을 보유한 SCID 마우스에게 데시타빈 (1.5 mg/kg) (DEC), 탁솔 (13.4 mg/kg) 또는 아브락산® (30 mg/kg) (ABX)을 단독으로 또는 데시타빈 및 탁솔 또는 데시타빈 및 아브락산®의 조합물을 투여하였다. 약물의 전체 항종양 효능은 2 내지 3일마다 종양 부피로서 측정하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다.
- 도 7은 데시타빈을 사용한 예비처리에 의한 아브락산® (ABX) 또는 탁솔의 상가적 항종양 활성을 보여주는, 시험관 내에서 NSCLC 세포주 A549 및 H460을 사용한 세포 사멸률 분석을 보여준다. 패널 A 및 C는 데시타빈 5 μM로 예비처리한 후에 점증하는 농도의 아브락산® 또는 탁솔로 처리된 H460 세포의 결과를 보여준다. 패널 B 및 D는 데시타빈 5 μM로 예비처리한 후에 점증하는 농도의 아브락산® (0 내지 50 nM) 또는 탁솔 (0 내지 50 nM)로 처리된 A549 세포의 결과를 보여준다. 처리된 세포를 세포 사멸률 검정을 위해 수거하였다 (\*p<0.05, 아브락산® 또는 탁솔 처리 단독과 비교). 데이터는 3회의 독립적인 실험의 평균 ± 표준 편차를 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0041] 발명의 상세한 설명
- [0042] 본 발명은 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 제2 작용제 ("후성유전학 변경제"로도 언급됨)와 함께, 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자의 투여를 포함하는 제1 요법을 포함하는 조합 치료 방법을 제공한다.
- [0043] 본 발명자들은 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자 조성물과 후성유전학 변경제의 조합 요법이 나노입자 형태의 타산-기반 요법의 효능 및/또는 후성유전학 변경제의 효능을 유의하게 개선할 것으로 가정한다.
- [0044] 따라서, 본원은 조합 치료 방법을 제공한다. 본원에서 설명되는 조합 치료 방법은 하나의 작용제 또는 조성물이 또 다른 작용제와 함께 투여될 것을 요구함을 당업자는 이해해야 한다. "~와 함께"는 또 다른 치료 양식에 추가로 하나의 치료 양식의 투여, 예컨대 동일한 개체에게 다른 작용제의 투여에 추가로 본원에서 설명되는 나노입자 조성물의 투여를 나타낸다. 따라서, "~와 함께"는 개체에게 다른 치료 양식의 전달 전에, 동안에 또는 후에 하나의 치료 양식의 투여를 의미한다.
- [0045] 본원에 기재된 방법은 일반적으로 증식성 질환의 치료에 유용하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료"는 유익한 또는 목적하는 임상 결과를 얻기 위한 방법이다. 본 발명의 목적에서, 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 다음 중 임의의 하나 이상을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 하나 이상의 증상의 경감, 질환 정도의 약화, 질환 전파 (예를 들어, 전이, 예를 들어 폐 또는 림프절로 전이)의 예방 또는 지연, 질환 재발의 예방 또는 지연, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선, 질환 관해 (부분적 또는 완전). "치료"에는 증식성 질환의 병리학적 결과의 감소가 또한 포함된다. 본 발명의 방법은 임의의 하나 이상의 상기 치료 측면을 고려한다.
- [0046] "세포 내의 후성유전학을 변경시키는 작용제" 또는 "후성유전학 변경제"는 DNA 서열의 변화 이외의 다른 메커니즘에 의해 유발된 세포의 후생적 상태, 즉, 세포 내의 표현형 또는 유전자 발현을 변경하는 작용제를 의미한다. 세포의 후생적 상태는 예를 들어 DNA 메틸화, 히스톤 변형(들) 및 RNA-연관 침묵을 포함한다.
- [0047] 본원에서 사용되는 "삼중 음성 유방암"을 가진 개체는 에스트로겐 수용체 (ER), 프로게스테론 수용체 (PR) 및 HER2 단백질의 발현에 대해 임상적으로 음성인 개체를 나타낸다.
- [0048] 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 특정 장애, 병태 또는 질환의 치료, 예컨대 하나 이상의 그의 증상의 개선, 완화, 감소 및/또는 지연에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 암 또는 다른 원치 않은 세포 증식에 대해, 유효량은 종양을 수축시키고/시키거나 종양의 성장률을 감소시키기 위해 (예컨대 종양 성장을 억제하기 위해) 또는 다른 원치 않은 세포 증식을 예방 또는 지연시키기 위해 충분한 양을 포함한다.
- [0049] 용어 "개체"는 포유동물, 예를 들어 인간이다. 개체는 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류 또는 영장류를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.
- [0050] 방법은 보조 환경 (adjuvant setting)에서 실시될 수 있다. "보조 환경"은 개체가 증식성 질환, 특히 암의 병력이 있고, (반드시는 아니지만) 일반적으로 수술 (예컨대, 수술에 의한 적출), 방사선요법 및 화학요법을 포함하고 이로 제한되지 않는 요법에 반응성인 임상 환경을 나타낸다. 그러나, 그의 증식성 질환 (예컨대 암)의 병력 때문에, 이들 개체는 질환 발병의 위험이 있는 것으로 간주된다. "보조 환경"에서 치료 또는 투여는 후속 치료 방식을 나타낸다. 위험 정도 (즉, 보조 환경의 개체가 "고위험" 또는 "저위험"으로 간주될 때)는 여러 인자, 가장 대체로는 먼저 치료되는 질환의 정도에 따라 결정된다.
- [0051] 본원에 제공된 방법은 또한 "선행 보조 환경"에서 실시할 수 있고, 즉, 방법을 1차/확정적 요법 전에 수행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 치료받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 치료는 1차 요법이다.
- [0052] 본원에서 설명되는 본 발명의 측면 및 실시양태는 측면 및 실시양태로 "~로 이루어지는" 및/또는 "본질적으로 ~로 이루어지는" 것으로 이해된다.
- [0053] 본원에서 값 또는 파라미터 앞의 "약"은 값 또는 파라미터 자체에 대한 변동을 포함한다 (또한 설명한다). 예를 들어, "약 X"를 언급하는 설명은 "X"의 설명을 포함한다.
- [0054] 본원 및 첨부되는 청구의 범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 ("a", "or", 및 "the")는 문맥상 명백히 달



리 나타내지 않으면 복수의 대상을 포함한다. 본원에서 설명되는 본 발명의 측면 및 변동은 측면 및 변동으로 "~로 이루어지는" 및/또는 "본질적으로 ~로 이루어지는" 것을 포함하는 것으로 이해된다.

[0055] **조합 치료 방법**

[0056] 본 발명은 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 공동으로 투여되는 것인, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 거의 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 중 임의의 하나 이내에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 거의 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 중 임의의 하나 이내에) 종료된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 종료 후에 (예를 들어 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 임의의 하나의 기간 동안) 계속된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 개시 후에 (예를 들어 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 임의의 하나의 기간 후에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 거의 동시에 개시되고 종료된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 거의 동시에 개시되고, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 종료 후에 (예를 들어 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 임의의 하나의 기간 동안) 계속된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 거의 동시에 중지되고, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 개시 후에 (예를 들어 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 임의의 하나의 기간 후에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 거의 동시에 중지되고, 나노입자 조성물의 투여는 다른 작용제의 투여 개시 후에 (예를 들어 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 임의의 하나의 기간 후에) 개시된다.

[0058] 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀 중 임의의 것이다 (일부 실시양태에서 이로 본질적으로 이루어진다). 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 타산은 도세탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산®을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산®이다.

[0059] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 운반 단백질 (예컨대 알부민)로 코팅된 타산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 크기는 20-400 nm, 예컨대 40-200 nm이다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 유효량의 아브락산®; 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 (예컨대 아브락산®) 및 다른 작용제는 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 유방암, 폐암 (예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 신암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 뇌암, 결장직장암, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 암이다.

[0060] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸화 또는 히스톤 변형을 변경한다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸화를 변경한다 (예컨대 억제한다). 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 아세틸화, 히스톤 메틸화, 히스톤 수모일화, 및 히스톤 인산화를 포함하고 이로 제한되지 않는 히스톤 변형을 변경한다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다.

[0061] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) DNA 메틸화를 억제하는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성

질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. DNA 메틸화를 변경하는 적합한 작용제는 5-아자시티딘 (아자시티딘 또는 비다자), 5-아자-2'-데옥시시티딘, 1-β-D-아라비노푸라노실-5-아자시토신, 디히드로-5-아자시티딘, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 MG98 및 제불라린을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0062] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 히스톤 변형을 변경하는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 히스톤 아세틸화를 변경하는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 히스톤 메틸화를 변경하는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 히스톤 수모일화를 변경하는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 히스톤 인산화를 변경하는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다.

[0063] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 히스톤 데아세틸라제 ("HDAC")의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. HDAC는 효모 히스톤 데아세틸라제에 대한 그의 상동성을 기초로 하여 4개의 군으로 분류된다. 클래스 I은 효모 RPD3 유전자에 관련된 HDAC1, -2, -3 및 -8을 포함한다. 클래스 II는 효모 Hda1 유전자에 관련된 HDAC4, -5, -6, -7, -9 및 -10을 포함한다. 시르투인 (sirtuin)으로도 알려진 클래스 III은 Sir2 유전자에 관련되고, SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, 및 SIRT7을 포함한다. HDAC11만을 포함한 클래스 IV는 클래스 I 및 II 둘 모두의 특징을 갖는다. 본원에서 설명되는 히스톤 데아세틸라제 억제제는 일부 실시양태에서 하나의 특정한 HDAC에만 특이적이다. 일부 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 하나의 특정한 클래스의 HDAC에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 2개 이상의 HDAC, 또는 2개 이상의 클래스의 HDAC의 억제제이다. 일부 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 클래스 I 및 II HDAC를 억제한다. 일부 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 클래스 III HDAC를 억제한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 보리노스타트 (수베로일아닐리드 히드록삼산 또는 "SAHA"), 트리코스타틴 A ("TSA"), LBH589 (파코비노스타트), PXD101 (벨리노스타트), 옥삼플라틴, 투바신, 세립타이드, NVP-LAQ824, 신남산 히드록삼산 (CBHA), CBHA 유도체, 및 ITF2357을 포함하고 이로 제한되지 않는 히드록삼산이다.

[0065] 보리노스타트 (rINN) 또는 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)은 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 억제제이다. 이것은 다른 의약을 사용한 치료 동안에 또는 치료 후에 질환이 지속하거나 악화하거나 재발할 때 피부 T 세포 림프종 (CTCL)의 치료를 위해 약명 졸린자 (Zolinza) 하에 시판된다.

[0066] 트리코스타틴 A (TSA, 7-[4-(디메틸아미노)페닐]-N-히드록시-4,6-디메틸-7-옥소헵타-2,4-디엔아미드)는 클래스 I 및 II 포유동물 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 패밀리의 효소를 선택적으로 억제하지만 클래스 III HDAC (즉, 시르투인)를 억제하지 않는 유기 화합물이다. TSA는 성장기의 시작 동안 진행 세포 주기를 억제한다.

[0067] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 트라포신 B FK228 (로미렙신), 트라포신 A, 아피시딘, 텡시캡티드, 및 CHAP를 포함하고 이로 제한되지 않는 환상 캡티드이다.

[0068] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 모세티노스타트 (MGCD0103), 벤즈아미드 M344, BML-210, 엔티노스타트 (SNDX-275 또는 MS-275), 피멜산 디페닐아미드 4b, 피멜산 디페닐아미드 106, MS-994, CI-994 (아세틸디날린, PD 123654, 및 4-아세틸아미노-N-(U아미노페닐)-벤즈아미드를 포함하고 이로 제한되지 않는 벤즈아미드이다. 모세티노스타트 (N-(2-아미노페닐)-4-[[4-(피리딘-3-일피리미딘-2-일)아미노]메틸]벤즈아미드)는 주로 히스톤 데아세틸라제 1 (HDAC1)를 억제함으로써 작용한다. 이것은 또한 HDAC2, HDAC3, 및 HDAC11을 억제한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 트리플루오로메틸 케톤 및 케토아미드를 포함하고 이로 제한되지 않는 친전자성 케톤이다.

- [0070] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 부티레이트, 페닐부티레이트, 발프로산 (vpa), 및 페닐아세테이트를 포함하고 이로 제한되지 않는 지방산 화합물이다.
- [0071] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 보리노스타트 (SAHA), 벨리노스타트 (PXD101), LAQ824, 파노비노스타트 (LBH589); 엔티노스타트 (MS275), CI994, 및 모세티노스타트 (MGCD0103)로 이루어지는 군 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 보리노스타트, 로미렙신, 파노비노스타트, 발프로산, 및 모세티노스타트로 이루어지는 군 중에서 선택된다.
- [0072] 본원에서 설명되는 다른 작용제는 작용제 자체, 그의 제약상 허용되는 염, 및 그의 제약상 허용되는 에스테르, 및 입체이성질체, 거울상이성질체, 라세미 혼합물 등일 수 있다. 설명되는 다른 작용제 또는 작용제들, 및 작용제(들)을 함유하는 제약 조성물이 투여될 수 있고, 여기서 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체 비히클 등을 포함한다.
- [0073] 본원에서 작용제에 대한 언급은 다른 작용제 또는 그의 유도체에도 적용되고, 따라서, 본 발명은 이들 실시양태 (작용제; 작용제 또는 유도체(들))를 고려하고 포함한다. 작용제 또는 다른 화학적 모이어티의 "유도체" 또는 "유사체"는 다른 작용제 또는 모이어티와 구조상 유사한 화합물, 또는 다른 작용제 또는 모이어티와 동일한 일반 화학 클래스 내에 있는 화합물을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제 또는 모이어티의 유도체 또는 유사체는 다른 작용제 또는 모이어티의 유사한 화학적 및/또는 물리적 특성 (예를 들어, 기능성 포함)을 보유한다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 보리노스타트이다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 보리노스타트를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 보리노스타트를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 유방암, 폐암 (예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 신암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 뇌암, 결장직장암, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 내강형 B형 유방암이다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 보리노스타트를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물은 정맥내 투여되고, 보리노스타트는 경구 투여되는 것인, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 보리노스타트를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물은 정맥내 투여되고, 보리노스타트는 경구 투여되는 것인, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 보리노스타트는 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 유방암, 폐암 (예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 신암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 뇌암, 결장직장암, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 내강형 B형 유방암이다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $60\text{-}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{-}200\text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $50\text{-}1000\text{ mg/일}$  (예를 들어 약  $200\text{-}500$ , 예컨대  $400\text{ mg/일}$  포함)의 보리노스타트를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $60\text{-}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{-}200\text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $50\text{-}1000\text{ mg/일}$  (예를 들어 약  $200\text{-}500$ , 예컨대  $400\text{ mg/일}$  포함)의 보리노스타트를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 보리노스타트는 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 유방암, 폐암 (예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 신암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 뇌암, 결장직장암, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 암이다. 일부 실

시양태에서, 암은 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 내강형 B형 유방암이다.

[0077] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고; b) 유효량의 아자시티딘을 정맥내 또는 피하 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다.

[0078] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 아자시티딘은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 정맥내 또는 피하 투여된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 유방암, 폐암 (예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 신암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 뇌암, 결장직장암, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 내강형 B형 유방암이다.

[0079] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 및 아자시티딘은 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 정맥내 또는 피하 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 아자시티딘은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 유방암, 폐암 (예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 신암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 뇌암, 결장직장암, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 내강형 B형 유방암이다.

[0080] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $60\text{-}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{-}200\text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{-}500\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{-}200\text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $50\text{-}100\text{ mg/m}^2$  또는 예를 들어 약  $75\text{ mg/m}^2$  포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $60\text{-}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{-}200\text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{-}500\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{-}200\text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $50\text{-}100\text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $75\text{ mg/m}^2$  포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 정맥내 또는 피하 투여된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 유방암, 폐암 (예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 신암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 뇌암, 결장직장암, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 내강형 B형 유방암이다.



- [0081] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 80 내지 약 200  $\text{mg/m}^2$  (예컨대 약 100  $\text{mg/m}^2$ )의 용량으로 정맥내 투여하고; b) 약 20 내지 약 200  $\text{mg/m}^2$  (예컨대 약 50-100  $\text{mg/m}^2$  또는 예를 들어 약 75  $\text{mg/m}^2$ )의 아자시티딘을 정맥내 또는 피하 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 80 내지 약 200  $\text{mg/m}^2$  (예컨대 약 100  $\text{mg/m}^2$ )의 용량으로 매주 정맥내 투여하고; b) 약 20 내지 약 200  $\text{mg/m}^2$  (예컨대 약 50-100  $\text{mg/m}^2$ , 예를 들어 약 75  $\text{mg/m}^2$ )의 아자시티딘을 매일 정맥내 또는 피하 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 아자시티딘의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 아자시티딘은 4주 사이클 상의 제1-5일에 투여된다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고; b) 유효량의 아자시티딘을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 데시타빈은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 또는 복강내 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 정맥내 또는 복강내 투여된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 유방암, 폐암 (예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 신암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 뇌암, 결장직장암, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 내강형 B형 유방암이다.
- [0084] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 및 데시타빈은 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 정맥내 또는 복강내 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 데시타빈은 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 유방암, 폐암 (예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 신암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 뇌암, 결장직장암, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 내강형 B형 유방암이다.
- [0085] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약 60-300  $\text{mg/m}^2$  (예를 들어 약 80-200  $\text{mg/m}^2$ , 예를 들어 약 100  $\text{mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약 5-500  $\text{mg/m}^2$  (예를 들어 약 10-200  $\text{mg/m}^2$ , 예를 들어 약 50-100  $\text{mg/m}^2$  포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을

제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 50-100 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 15-20 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 정맥내 또는 복강내 투여된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 유방암, 폐암 (예컨대 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 신암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 뇌암, 결장직장암, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 내강형 B형 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다.

[0086] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 100 mg/m<sup>2</sup>)의 용량으로 정맥내 투여하고; b) 약 5 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 15-20 mg/m<sup>2</sup>)의 데시타빈을 정맥내 또는 피하 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 100 mg/m<sup>2</sup>)의 용량으로 매주 정맥내 투여하고; b) 약 5 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 15-20 mg/m<sup>2</sup>)의 데시타빈을 매일 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 100 mg/m<sup>2</sup>)의 용량으로 매주 정맥내 투여하고; b) 약 5 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 15-20 mg/m<sup>2</sup>)의 데시타빈을 3일 동안 8 시간마다 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 6주 사이클 상의 제1-3일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 데시타빈의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 100 mg/m<sup>2</sup>)의 용량으로 매주 정맥내 투여하고; b) 약 5 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 15-20 mg/m<sup>2</sup>)의 데시타빈 5일 동안 매일 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 데시타빈의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1-5일에 투여된다.

[0087] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 13-30 mg/kg의 용량으로 정맥내 또는 복강내 투여하고; b) 약 0.5 mg/kg 내지 약 4 mg/kg (예컨대 2 mg/kg)의 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 난소암)의 치료 방법을 제공한다.

[0088] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 13-30 mg/kg의 용량으로 정맥내 또는 복강내 투여하고; b) 약 0.5 mg/kg 내지 약 4.0 mg/kg (예컨대 1.5 mg/kg)의 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 폐암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 13-30 mg/kg/일의 용량으로 5일 연속 정맥내 또는 복강내 투여하고; b) 약 0.5 mg/kg/일 내지 약 4.0 mg/kg/일 (예컨대 1.5 mg/kg/일)의 데시타빈을 5일 연속 1일 2회 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암 (예컨대 NSCLC)의 치료 방법을 제공한다.

[0089] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 용량으로 정맥내 또는 복강내 투여하고, b) 약 5 mg/m<sup>2</sup>

내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $15 \text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 폐암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약  $60\text{--}300 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 용량으로 5일 연속 정맥내 또는 복강내 투여하고; b) 약  $5 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $15 \text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 3일 연속으로 매일 3회씩 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암 (예컨대 NSCLC)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 데시타빈 투여는 6주마다 반복한다. 일부 실시양태에서, 데시타빈 투여는 적어도 4회의 사이클 동안 6주마다 반복한다.

[0090] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약  $60\text{--}300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$  포함)의 용량으로 정맥내 또는 복강내 투여하고; b) 약  $5 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $20 \text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 폐암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 데시타빈 투여는 5일 동안 매일 반복한다. 일부 실시양태에서, 데시타빈 투여는 5일 동안 매일, 4회의 사이클 동안 반복된다.

[0091] 본원에 기재된 방법은 다양한 암, 예컨대 림프성 신생물, 난소암, 자궁내막암, 폐암, 육종, 췌장암, 및 유방암으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 암을 포함하는 본원에서 설명되는 암의 치료에 적합하다.

[0092] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 백혈병 (CLL/SLL) 또는 림프종, 예컨대 불응성 미만형 거대 B-세포 (DLBC) 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 정맥내 또는 피하 투여된다. 일부 실시양태에서, 림프성 신생물은 만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구성 림프종이다.

[0093] 일부 실시양태에서 림프성 신생물은 B-세포 신생물이다. B-세포 신생물의 예는 전구체 B-세포 신생물 (예를 들어, 전구체 B-림프모구성 백혈병/림프종) 및 말초 B-세포 신생물 (예를 들어, B-세포 만성 림프구성 백혈병/전림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 (소림프구성 (SL) NHL), 림프형질세포양 림프종/면역세포종, 외투 세포 림프종, 여포 중심 림프종, 여포성 림프종 (예를 들어, 세포학적 등급: I (소세포), II (혼합된 소세포 및 대세포), III (대세포) 및/또는 하위유형: 미만형 및 우세한 소세포형), 저등급/여포성 비-호지킨 림프종 (NHL), 중간 등급/여포성 NHL, 변연부 B-세포 림프종 (예를 들어, 림프절외 (예를 들어, MALT- 유형 +/- 단핵구양 B 세포) 및/또는 림프절 (예를 들어, +/- 단핵구양 B 세포)), 비장 변연부 림프종 (예를 들어, +/- 용모성 림프구), 모발상 세포 백혈병, 형질세포종/형질세포 골수종 (예를 들어, 골수종 및 다발성 골수종), 미만형 거대 B-세포 림프종 (예를 들어, 원발성 종격 (흉선) B-세포 림프종), 불응성 미만형 거대 B-세포 림프종, 중간 등급 미만형 NHL, 버킷 (Burkitt) 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 버킷-유사, 고등급 면역모세포 NHL, 고등급 림프모구성 NHL, 고등급 비-절단 소세포 NHL, 거대종양 질환 NHL, AIDS-관련 림프종, 및 발덴스트롬 (Waldenstrom) 거대글로불린혈증)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0094] 일부 실시양태에서 림프성 신생물은 T-세포 및/또는 추정 NK-세포 신생물이다. T-세포 및/또는 추정 NK-세포 신생물의 예는 전구체 T-세포 신생물 (전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병) 및 말초 T-세포 및 NK-세포 신생물 (예를 들어, T-세포 만성 림프구성 백혈병/전림프구성 백혈병, 및 거대 파립 림프구 백혈병 (LGL) (예를 들어, T-세포 유형 및/또는 NK-세포 유형), 피부 T-세포 림프종 (예를 들어, 균상 식육종/세자리 (Sezary) 증후군), 상세포형의 원발성 T-세포 림프종 (예를 들어, 세포학적 범주 (예를 들어, 중간 크기 세포, 혼합된 중간 및 대세포), 대세포, 림프상피 세포, 하위유형 간비장 감마/텔타 T-세포 림프종, 및 피부 지방층염 T-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AILD), 혈관중심성 림프종, 장관 T-세포 림프종 (예를 들어, +/- 장병증

연관), 성인 T-세포 림프종/백혈병 (ATL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL) (예를 들어, CD30+, T- 및 무기능 세포 (null-cell) 유형), 역형성 대세포 림프종, 및 호지킨 림프종 등)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0095] 일부 실시양태에서 림프성 신생물 (예를 들어, 림프종)은 호지킨 질환이다. 예를 들어, 호지킨 질환은 림프구 우위형, 결절성 경화증, 혼합 세포형, 림프구 고갈형, 및/또는 림프구-풍부형일 수 있다.

[0096] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 50-100 mg/m<sup>2</sup> 또는 예를 들어 약 75 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 약 50-100 mg/m<sup>2</sup> 또는 예를 들어 약 75 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 아자시티딘이 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 아자시티딘의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 아자시티딘은 4주 사이클 상의 제1-5일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0097] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup>임), 및 b) 약 50 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 75 mg/m<sup>2</sup>) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 타산의 투여량 범위는 약 100-150 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 100 mg/m<sup>2</sup>)이고, b) 개체에게 약 50-100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 75 mg/m<sup>2</sup>) 아자시티딘을 피하 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 피하 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 림프성 신생물 (예를 들어, 림프종 또는 예를 들어, 불응성 미만형 거대 B-세포 림프종)로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0098] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량



의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0099] 일부 실시양태에서, 난소암은 난소 상피암이다. 예시적인 난소 상피 암 조직학적 분류는 다음을 포함한다: 장액성 낭종 (예를 들어, 장액성 양성 낭선종, 상피 세포의 증식 활성화 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장은 없는 장액성 낭선종, 또는 장액성 낭선암종), 점액성 낭종 (예를 들어, 점액성 양성 낭선종, 상피 세포의 증식 활성화 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장은 없는 점액성 낭선종, 또는 점액성 낭선암종), 자궁내막양 종양 (예를 들어, 자궁내막양 양성 낭종, 상피 세포의 증식 활성화 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장은 없는 자궁내막양 종양, 또는 자궁내막양 선암종), 투명 세포 (중신양 (mesonephroid)) 종양 (예를 들어, 양성 투명 세포 종양, 상피 세포의 증식 활성화 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장은 없는 투명 세포 종양, 또는 투명 세포 낭선암종), 상피 군 중의 하나에 할당될 수 없는 비분류된 종양, 또는 다른 악성 종양. 다양한 실시양태에서, 난소 상피암은 병기 I (예를 들어, 병기 IA, IB, 또는 IC), 병기 II (예를 들어, 병기 IIA, IIB, 또는 IIC), 병기 III (예를 들어, 병기 IIIA, IIIB, 또는 IIIC), 또는 병기 IV이다. 일부 실시양태에서, 개체는 난소암과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, BRCA1 또는 BRCA2)을 갖거나 또는 난소암과 연관된 유전자의 하나 이상의 별도의 카피 (예를 들어, HER2 유전자의 하나 이상의 별도의 카피)를 갖는 인간일 수 있다.

[0100] 일부 실시양태에서, 난소암은 난소 배세포 종양이다. 예시적인 조직학적 하위유형은 미분화배세포종 또는 다른 배세포 종양 (예를 들어, 내배엽종 종양, 예컨대 간양 (hepatoid) 또는 장관 종양, 배아 암종, 다배아종, 융모막암종, 기형종, 또는 혼합된 형태의 종양)을 포함한다. 예시적인 기형종은 미성숙 기형종, 성숙 기형종, 고형 기형종, 및 낭성 기형종 (예를 들어, 표피양 낭종, 예컨대 성숙 낭성 기형종, 및 악성 형질전환이 있는 표피양 낭종)이다. 몇몇 기형종은 단배엽성 및 고특이성, 예컨대 난소 갑상선종, 유암종, 난소 갑상선종 및 유암종, 또는 기타 종양 (예를 들어, 악성 신경외배엽성 및 뇌실막세포종)이다. 일부 실시양태에서, 난소 배세포 종양은 병기 I (예를 들어, 병기 IA, IB, 또는 IC), 병기 II (예를 들어, 병기 IIA, IIB, 또는 IIC), 병기 III (예를 들어, 병기 IIIA, IIIB, 또는 IIIC), 또는 병기 IV이다.

[0101] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{--}500\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $50\text{--}100\text{ mg/m}^2$  또는 예를 들어 약  $75\text{ mg/m}^2$  포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임) 및 b) 약  $5\text{--}500\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $50\text{--}100\text{ mg/m}^2$  또는 예를 들어 약  $75\text{ mg/m}^2$  포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $50\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75\text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 아자시티딘이 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 아자시티딘의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 아자시티딘은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6일에 (예컨대 제1-5일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0102] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $50\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75\text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 난소암의 치료

방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100-150 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 100 mg/m<sup>2</sup>)이고, b) 개체에게 약 50-100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 75 mg/m<sup>2</sup>) 아자시티딘을 피하 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 피하 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28 일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 난소암으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 난소암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 난소암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0103] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0104] 일부 실시양태에서, 자궁내막암은 자궁의 유두상 장액성 암종 또는 자궁의 장액성 선암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁내막암은 자궁내막 기질성 육종이다. 일부 실시양태에서 자궁내막암은 자궁내막 상피내 종양, 자궁내막 상피내 신생물, 또는 자궁내막 선암종을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0105] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 50-100 mg/m<sup>2</sup> 또는 예를 들어 약 75 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임)), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 50-100 mg/m<sup>2</sup> 또는 예를 들어 약 75 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup> 임), 및 b) 약 50 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 75 mg/m<sup>2</sup>) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 아자시티딘이 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 아자시티딘의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 아자시티딘은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6일에 (예컨대 제1-5일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0106] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup>임), 및 b) 약 50 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 75 mg/m<sup>2</sup>) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을

포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100-150 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 100 mg/m<sup>2</sup>)이고, b) 개체에게 약 50-100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 75 mg/m<sup>2</sup>) 아자시티딘을 피하 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시티딘이 제1-5일에 피하 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0107] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0108] 일부 실시양태에서, 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)이다. NSCLC의 예는 대세포 암종 (예를 들어, 대세포 신경내분비 암종, 복합 대세포 신경내분비 암종, 기저세포양 암종, 림프상피종-유사 암종, 투명 세포 암종, 및 횡문근양 (rhabdoid) 표현형을 갖는 대세포 암종), 선암종 (예를 들어, 선방, 유두상 (예를 들어, 세기관지폐포 암종, 비점액성, 점액성, 혼합된 점액성 및 비점액성 및 부정형 세포 유형), 뮤신이 있는 고형 선암종, 혼합된 하위유형을 갖는 선암종, 잘 분화된 태아 선암종, 점액성 (콜로이드) 선암종, 점액성 낭선암종, 반지세포 선암종, 및 투명 세포 선암종), 신경내분비 폐 종양, 및 편평 세포 암종 (예를 들어, 유두상, 투명 세포, 소세포, 및 기저세포양)을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 TNM 분류에 따라 병기 T 종양 (원발성 종양), 병기 N 종양 (영역 림프절), 또는 병기 M 종양 (원격 전이)일 수 있다.

[0109] 일부 실시양태에서, 폐암은 유암종 (정형 또는 비정형), 선편평세포 암종, 원주종, 또는 타액선의 암종 (예를 들어, 선양 낭성 암종 또는 점액표피양 암종)이다. 일부 실시양태에서, 폐암은 다형, 유육종, 또는 육종 요소를 갖는 암종 (예를 들어, 방추 및/또는 거대 세포를 갖는 암종, 방추 세포 암종, 거대 세포 암종, 암육종, 또는 폐 모세포종)이다. 일부 실시양태에서, 폐암은 소세포 폐암 (SCLC; 귀리 세포 암종으로도 불림)이다. 소세포 폐암은 제한-병기, 진행 병기 또는 재발성 소세포 폐암일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 폐암과 연관된 것으로 의심되거나 밝혀진 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, SASH1, LATS1, IGF2R, PARK2, KRAS, PTEN, Kras2, Krag, Pas1, ERCC1, XPD, IL8RA, EGFR, α<sub>1</sub>-AD, EPHX, MMP1, MMP2, MMP3, MMP12, IL1β, RAS, 및/또는 AKT)을 갖거나 또는 폐암과 연관된 유전자의 하나 이상의 별도의 카피를 갖는 인간일 수 있다.

[0110] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 50-100 mg/m<sup>2</sup> 또는 예를 들어 약 75 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 50-100 mg/m<sup>2</sup> 또는 예를 들어 약 75 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup>임), 및 b) 약 50 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 75 mg/m<sup>2</sup>) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나

노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 아자시티딘이 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 아자시티딘의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 아자시티딘은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6일에 (예컨대 제1-5일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0111] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75 \text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{--}150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $50\text{--}100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75 \text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 피하 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 피하 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 폐암으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 폐암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 폐암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0112] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0113] 일부 실시양태에서, 육종은 육종, 예컨대 섬유육종, 정액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 카포시 (Kaposi) 육종, 연조직 육종, 자궁의 사크로노마시노비오마 (sacrochondrosarcoma), 중피종, 유잉 (Ewing) 종양, 평활근육종, 또는 횡문근육종을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0114] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{--}500 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $50\text{--}100 \text{ mg/m}^2$  또는 예를 들어 약  $75 \text{ mg/m}^2$  포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{--}500 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $50\text{--}100 \text{ mg/m}^2$  또는 예를 들어 약  $75 \text{ mg/m}^2$  포함) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75 \text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 아자시티딘이 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 아자시티딘의 투여는 공동 투



여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 아자시티딘은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6일에 (예컨대 제1-5일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0115] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75 \text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{--}150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $50\text{--}100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75 \text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 피하 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 피하 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 육종으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 육종으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 육종으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0116] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0117] 일부 실시양태에서, 췌장암은 장액성 미세낭 선종, 담관내 유두상 점액성 신생물, 점액성 낭성 신생물, 고형 가 유두상 신생물, 췌장 선암종, 췌관 암종, 또는 췌장모세포종을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0118] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{--}500 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $50\text{--}100 \text{ mg/m}^2$  포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{--}500 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $50\text{--}100 \text{ mg/m}^2$  또는 예를 들어 약  $75 \text{ mg/m}^2$  포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75 \text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 아자시티딘이 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 아자시티딘의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 아자시티딘은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6일에 (예컨대 제1-5일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

- [0119] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75 \text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{-}150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $50\text{-}100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75 \text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 피하 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 피하 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 췌장암으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 췌장암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 췌장암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 정맥내 또는 피하 투여된다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 유방암은 초기 유방암, 비-전이성 유방암, 병기 IV 유방암, 국소 진행성 유방암, 전이성 유방암, 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암, 관해 중 유방암, 보조 환경에서의 유방암, 유관 상피내암종 (DCIS), 침윤성 관 암종 (IDC), 또는 선행 보조 환경에서의 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암 (HER2 양성 또는 HER2 음성일 수 있는)은 진행성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 유관 상피내암종이다. 일부 실시양태에서, 개체는 유방암과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2, TP53, AKT, PTEN, 및/또는 PI3K)을 갖거나 또는 유방암과 연관된 유전자의 하나 이상의 별도의 카피 (예를 들어, HER2 유전자의 하나 이상의 별도의 카피)를 갖는 인간일 수 있다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $60\text{-}300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$  포함)임) 및 b) 약  $5\text{-}500 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $50\text{-}100 \text{ mg/m}^2$  포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약  $60\text{-}300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{-}500 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $50\text{-}100 \text{ mg/m}^2$  또는 예를 들어 약  $75 \text{ mg/m}^2$  포함)의 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75 \text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방

암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 아자시티딘이 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 아자시티딘의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 아자시티딘은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6일에 (예컨대 제1-5일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0123] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75 \text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{-}150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $50\text{-}100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $75 \text{ mg/m}^2$ ) 아자시티딘을 피하 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아자시타딘이 제1-5일에 피하 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0124] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 백혈병 (CLL/SLL) 또는 림프종, 예컨대 불응성 미만형 거대 B-세포 (DLBC) 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 정맥내 또는 복강내 투여된다. 일부 실시양태에서, 림프성 신생물은 만성 림프구성 백혈병 또는 소림프구성 림프종이다.

[0125] 일부 실시양태에서, 림프성 신생물은 B-세포 신생물이다. B-세포 신생물의 예는 전구체 B-세포 신생물 (예를 들어, 전구체 B-림프모구성 백혈병/림프종) 및 말초 B-세포 신생물 (예를 들어, B-세포 만성 림프구성 백혈병/전림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 (소림프구성 (SL) NHL), 림프형질세포양 림프종/면역세포종, 외투 세포 림프종, 여포 중심 림프종, 여포성 림프종 (예를 들어, 세포학적 등급: I (소세포), II (혼합된 소세포 및 대세포), III (대세포) 및/또는 하위유형: 미만형 및 우세한 소세포형), 저등급/여포성 비-호지킨 림프종 (NHL), 중간 등급/여포성 NHL, 변연부 B-세포 림프종 (예를 들어, 림프절외 (예를 들어, MALT- 유형 +/- 단핵구양 B 세포) 및/또는 림프절 (예를 들어, +/- 단핵구양 B 세포)), 비장 변연부 림프종 (예를 들어, +/- 용모성 림프구), 모발상 세포 백혈병, 형질세포종/형질세포 골수종 (예를 들어, 골수종 및 다발성 골수종), 미만형 거대 B-세포 림프종 (예를 들어, 원발성 종격 (흉선) B-세포 림프종), 불응성 미만형 거대 B-세포 림프종, 중간 등급 미만형 NHL, 버킷 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 버킷-유사, 고등급 면역모세포 NHL, 고등급 림프모구성 NHL, 고등급 작은 비-절단 세포 NHL, 거대종양 질환 NHL, AIDS-관련 림프종, 및 발렌스트롬 거대글로불린혈증)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

- [0126] 일부 실시양태에서, 림프성 신생물은 T-세포 및/또는 추정 NK-세포 신생물이다. T-세포 및/또는 추정 NK-세포 신생물의 예는 전구체 T-세포 신생물 (전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병) 및 말초 T-세포 및 NK-세포 신생물 (예를 들어, T-세포 만성 림프구성 백혈병/전림프구성 백혈병, 및 거대 과립 림프구 백혈병 (LGL) (예를 들어, T-세포 유형 및/또는 NK-세포 유형), 피부 T-세포 림프종 (예를 들어, 균상 식육종/세자리 증후군), 상세포형의 원발성 T-세포 림프종 (예를 들어, 세포학적 범주 (예를 들어, 중간 크기 세포, 혼합된 중간 및 대세포), 대세포, 림프상피 세포, 하위유형 간비장 감마/델타 T-세포 림프종, 및 피부 지방층염 T-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AILD), 혈관중심성 림프종, 장관 T-세포 림프종 (예를 들어, +/- 장병증 연관), 성인 T-세포 림프종/백혈병 (ATL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL) (예를 들어, CD30+, T- 및 무기능-세포 유형), 역형성 대세포 림프종, 및 호지킨 림프종 등)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0127] 일부 실시양태에서 림프성 신생물 (예를 들어, 림프종)은 호지킨 질환이다. 예를 들어, 호지킨 질환은 림프구 우위형, 결절성 경화증, 혼합 세포형, 림프구 고갈형, 및/또는 림프구-풍부형일 수 있다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{--}500\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $15\text{--}20\text{ mg/m}^2$  포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{--}500\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $15\text{--}20\text{ mg/m}^2$  포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $15\text{--}20\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 데시타빈이 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 데시타빈의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 6주 사이클 상의 제1-3일에 매일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1-5일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-3일에 매일 3회 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.
- [0129] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $15\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3일에 8시간마다 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $20\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $100\text{--}150\text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100\text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $15\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈



이 제1-3일에 8시간마다 정맥내 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{--}150\text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100\text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $20\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 정맥내 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 림프성 신생물 (예를 들어, 림프종 또는 예를 들어, 불응성 미만형 거대 B-세포 림프종)로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0130] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 정맥내 또는 복강내 투여된다.

[0131] 일부 실시양태에서, 난소암은 난소 상피암이다. 예시적인 난소 상피암 조직학적 분류는 다음을 포함한다: 장액성 낭종 (예를 들어, 장액성 양성 낭선종, 상피 세포의 증식 활성 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장은 없는 장액성 낭선종, 또는 장액성 낭선암종), 점액성 낭종 (예를 들어, 점액성 양성 낭선종, 상피 세포의 증식 활성 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장은 없는 점액성 낭선종, 또는 점액성 낭선암종), 자궁내막양 종양 (예를 들어, 자궁내막양 양성 낭종, 상피 세포의 증식 활성 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장은 없는 자궁내막양 종양, 또는 자궁내막양 선암종), 투명 세포 (중신양) 종양 (예를 들어, 양성 투명 세포 종양, 상피 세포의 증식 활성 및 핵 이상을 갖지만 침윤성 파괴성 성장은 없는 투명 세포 종양, 또는 투명 세포 낭선암종), 상기 군 중의 하나에 할당될 수 없는 비분류된 종양, 또는 다른 악성 종양. 다양한 실시양태에서, 난소 상피암은 병기 I (예를 들어, 병기 IA, IB, 또는 IC), 병기 II (예를 들어, 병기 IIA, IIB, 또는 IIC), 병기 III (예를 들어, 병기 IIIA, IIIB, 또는 IIIC), 또는 병기 IV이다. 일부 실시양태에서, 개체는 난소암과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, BRCA1 또는 BRCA2)을 갖거나 또는 난소암과 연관된 유전자의 하나 이상의 별도의 카피 (예를 들어, HER2 유전자의 하나 이상의 별도의 카피)를 갖는 인간일 수 있다.

[0132] 일부 실시양태에서, 난소암은 난소 배세포 종양이다. 예시적인 조직학적 하위유형은 미분화배세포종 또는 다른 배세포 종양 (예를 들어, 내배엽종 종양, 예컨대 간양 또는 장관 종양, 배아 암종, 다배아종, 융모막암종, 기형종, 또는 혼합된 형태의 종양)을 포함한다. 예시적인 기형종은 미성숙 기형종, 성숙 기형종, 고형 기형종, 및 낭성 기형종 (예를 들어, 표피양 낭종, 예컨대 성숙 낭성 기형종, 및 악성 형질전환이 있는 표피양 낭종)이다. 몇몇 기형종은 단배엽성 및 고특이성, 예컨대 난소 갑상선종, 유암종, 난소 갑상선종 및 유암종, 또는 기타 종양 (예를 들어, 악성 신경외배엽성 및 뇌실막세포종)이다. 일부 실시양태에서, 난소 배세포 종양은 병기 I (예를 들어, 병기 IA, IB, 또는 IC), 병기 II (예를 들어, 병기 IIA, IIB, 또는 IIC), 병기 III (예를 들어, 병기 IIIA, IIIB, 또는 IIIC), 또는 병기 IV이다.

[0133] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{--}500\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $15\text{--}$

20 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 15-20 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup>임), 및 b) 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 20 mg/m<sup>2</sup>) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 데시타빈이 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 데시타빈의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 6주 사이클 상의 제1, 2, 및 3일에 매일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 6주 사이클 상의 제1, 2, 3, 4, 및 5일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-3일에 매일 3회 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0134] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup>임), 및 b) 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 15 mg/m<sup>2</sup>) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3에 매일 3회 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup>임), 및 b) 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 20 mg/m<sup>2</sup>) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100-150 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 100 mg/m<sup>2</sup>)이고, b) 개체에게 약 5-100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 15 mg/m<sup>2</sup>) 데시타빈을 혈관내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3일에 정맥내 또는 복강내로 매일 3회 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100-150 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 100 mg/m<sup>2</sup>)이고, b) 개체에게 약 5-100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 20 mg/m<sup>2</sup>) 데시타빈을 혈관내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 정맥내 또는 복강내로 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 난소암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 난소암으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 난소암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 난소암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0135] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투

여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 정맥내 또는 복강내 투여된다.

[0136] 일부 실시양태에서, 자궁내막암은 자궁의 유두상 장액성 암종 또는 자궁의 장액성 선암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁내막암은 자궁내막 기질성 육종이다. 일부 실시양태에서, 자궁내막암은 자궁내막 상피내 종양, 자궁내막 상피내 신생물, 또는 자궁내막 선암종을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0137] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{--}500\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $15\text{--}20\text{ mg/m}^2$  포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{--}500\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $15\text{--}20\text{ mg/m}^2$  포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $15\text{--}100\text{ mg/m}^2$  데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 데시타빈이 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 데시타빈의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6일에 (예컨대 제1-3일에) 8시간마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4 및 제5일에 (예컨대 제1-5일에) 8시간마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-3일에 8시간마다 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0138] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $15\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3일에 8시간마다 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $20\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{--}150\text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100\text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $5\text{--}100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $20\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 정맥내 또는 복강내 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0139] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체

에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브라산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브라산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 정맥내 또는 복강내 투여된다.

[0140] 일부 실시양태에서, 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)이다. NSCLC의 예는 대세포 암종 (예를 들어, 대세포 신경내분비 암종, 복합 대세포 신경내분비 암종, 기저세포양 암종, 림프상피종-유사 암종, 투명 세포 암종, 및 횡문근양 표현형을 갖는 대세포 암종), 선암종 (예를 들어, 선방, 유두상 (예를 들어, 세기관지폐포 암종, 비점액성, 점액성, 혼합된 점액성 및 비점액성 및 부정형 세포 유형), 뮤신이 있는 고품 선암종, 혼합된 하위유형을 갖는 선암종, 잘 분화된 태아 선암종, 점액성 (콜로이드) 선암종, 점액성 낭선암종, 반지세포 선암종, 및 투명 세포 선암종), 신경내분비 폐 종양, 및 편평 세포 암종 (예를 들어, 유두상, 투명 세포, 소세포, 및 기저세포양)을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 TNM 분류에 따라 병기 T 종양 (원발성 종양), 병기 N 종양 (영역 림프절), 또는 병기 M 종양 (원격 전이)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0141] 일부 실시양태에서, 폐암은 유암종 (정형 또는 비정형), 선편평세포 암종, 원주종, 또는 타액선의 암종 (예를 들어, 선양 낭성 암종 또는 점액표피양 암종)이다. 일부 실시양태에서, 폐암은 다형, 유육종, 또는 육종 요소를 갖는 암종 (예를 들어, 방추 및/또는 거대 세포를 갖는 암종, 방추 세포 암종, 거대 세포 암종, 암육종, 또는 폐 모세포종)이다. 일부 실시양태에서, 폐암은 소세포 폐암 (SCLC; 귀리 세포 암종으로도 불림)이다. 소세포 폐암은 제한-병기, 진행 병기 또는 재발성 소세포 폐암일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 폐암과 연관된 것으로 의심되거나 밝혀진 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, SASH1, LATS1, IGF2R, PARK2, KRAS, PTEN, Kras2, Krag, Pas1, ERCC1, XPD, IL8RA, EGFR,  $\alpha_1$ -AD, EPHX, MMP1, MMP2, MMP3, MMP12, IL1 $\beta$ , RAS, 및/또는 AKT)을 갖거나 또는 폐암과 연관된 유전자의 하나 이상의 별도의 카피를 갖는 인간일 수 있다.

[0142] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 15-20 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브라산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약 60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 15-20 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브라산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup>임), 및 b) 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 15 내지 20 mg/m<sup>2</sup>) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 데시타빈이 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 데시타빈의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6일에 (예컨대 제1-3일에) 8시간마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4 및 제5일에 (예컨대 제1-5일에) 8시간마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-3일에 8시간마다 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0143] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브라산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup>임), 및 b) 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup>



(예컨대  $15 \text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3일에 매일 3회 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $20 \text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $100-150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $5 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $15 \text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3일에 매일 3회 정맥내 또는 복강내 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 폐암으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 폐암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 폐암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0144] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 정맥내 또는 복강내 투여된다.

[0145] 일부 실시양태에서, 육종은 육종, 예컨대 섬유육종, 정액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 카포시 육종, 연조직 육종, 자궁의 사르코마노마노비오마, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 또는 횡문근육종을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0146] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 타산의 투여량 범위는 약  $60-300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80-200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5-500 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10-200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $15-20 \text{ mg/m}^2$  포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약  $60-300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80-200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5-500 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10-200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $15-20 \text{ mg/m}^2$  포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 데시타빈이 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조

성물 및 데시타빈의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6일에 (예컨대 제1-3일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 또는 제6일에 (예컨대 제1-5일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-3일에 매일 3회 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0147] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $15 \text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3일에 매일 3회 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $20 \text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{--}150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $5 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $15 \text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3에 매일 3회 정맥내 또는 복강내 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{--}150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $5\text{--}100 \text{ mg/m}^2$  (예컨대  $20 \text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 정맥내 또는 복강내 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 육종의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 육종으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 육종으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 육종으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0148] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 정맥내 또는 복강내 투여된다.

[0149] 일부 실시양태에서, 췌장암은 장액성 미세낭 선종, 담관내 유두상 점액성 신생물, 점액성 낭성 신생물, 고형 가 유두상 신생물, 췌장 선암종, 췌관 암종, 또는 췌장모세포종을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0150] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $60\text{--}300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{--}500 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $15\text{--}20 \text{ mg/m}^2$  포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약

60-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 80-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)임), 및 b) 약 5-500 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 10-200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 예를 들어 약 5-100 mg/m<sup>2</sup> 또는 예를 들어 약 15-20 mg/m<sup>2</sup> 포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup>임), 및 b) 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 15 mg/m<sup>2</sup>) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup>임), 및 b) 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 20 mg/m<sup>2</sup>) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 데시타빈이 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 데시타빈의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6일에 (예컨대 제1-3일에) 매일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 또는 제6일에 (예컨대 제1-5일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-3일에 매일 3회 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0151] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100 mg/m<sup>2</sup>임), 및 b) 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 15 mg/m<sup>2</sup>) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3일에 매일 3회 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100-150 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 100 mg/m<sup>2</sup>)이고, b) 개체에게 약 5 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 15 mg/m<sup>2</sup>) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3에 매일 3회 정맥내 또는 복강내 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약 100-150 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 100 mg/m<sup>2</sup>)이고, b) 개체에게 약 5-100 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 20 mg/m<sup>2</sup>) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 정맥내 또는 복강내 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 췌장암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 췌장암으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 췌장암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 췌장암으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0152] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성



유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 정맥내 또는 복강내 투여된다.

[0153] 일부 실시양태에서, 유방암은 초기 유방암, 비-전이성 유방암, 병기 IV 유방암, 국소 진행성 유방암, 전이성 유방암, 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암, 관해 중 유방암, 보조 환경에서의 유방암, 유관 상피내암종 (DCIS), 침윤성 관 암종 (IDC), 또는 선행 보조 환경에서의 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암 (HER2 양성 또는 HER2 음성일 수 있는)은 진행성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 유관 상피내암종이다. 일부 실시양태에서, 개체는 유방암과 연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형성 (예를 들어, BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2, TP53, AKT, PTEN, 및/또는 PI3K)을 갖거나 또는 유방암과 연관된 유전자의 하나 이상의 별도의 카피 (예를 들어, HER2 유전자의 하나 이상의 별도의 카피)를 갖는 인간일 수 있다.

[0154] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $60\text{-}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{-}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임) 및 b) 약  $5\text{-}500\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{-}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $15\text{-}20\text{ mg/m}^2$  포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀의 투여량 범위는 약  $60\text{-}300\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $80\text{-}200\text{ mg/m}^2$  또는 예를 들어 약  $100\text{ mg/m}^2$  포함)임), 및 b) 약  $5\text{-}500\text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $10\text{-}200\text{ mg/m}^2$ , 또는 예를 들어 약  $15\text{-}20\text{ mg/m}^2$  포함)의 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $15\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $20\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 먼저 투여된 후, 데시타빈이 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈이 먼저 투여된 후, 나노입자 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 데시타빈의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6일에 (예컨대 제1-3일에) 매일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 투여되고, 데시타빈은 4주 사이클 상의 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 또는 제6일에 (예컨대 제1-5일에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-3일에 매일 3회 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 제1-5일에 투여된 후, 나노입자 조성물은 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여된다.

[0155] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $15\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3일에 매일 3회 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{ mg/m}^2$ 임), 및 b) 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $20\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이



총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여되는 것인, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{--}150\text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100\text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $5\text{ mg/m}^2$  내지 약  $100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $15\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-3에 매일 3회 정맥내 또는 복강내 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 개체에게 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고, 여기서, 탁산의 투여량 범위는 약  $100\text{--}150\text{ mg/m}^2$  (예를 들어  $100\text{ mg/m}^2$ )이고, b) 개체에게 약  $5\text{--}100\text{ mg/m}^2$  (예컨대  $20\text{ mg/m}^2$ ) 데시타빈을 정맥내 또는 복강내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 데시타빈이 제1-5일에 정맥내 또는 복강내 투여되고, 이어서 나노입자 조성물이 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 정맥내 투여되는 것인, 개체에서 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)으로 고통받는 개체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)으로 고통받는 개체는 2회 초과 선행 세포독성 요법을 받았다.

[0156] 일부 실시양태에서, 방법은 추가로 하나 이상의 추가의 작용제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제는 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 또 다른 작용제, 예컨대 본원에서 설명되는 작용제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제는 화학요법제, 예컨대 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 번호 2006/0263434에 기재된 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제는 텍사메타손, 보르테조미, 이마티닙, 소라페닙, 젠시타빈, 카페시타빈, 레날리도마이드, 수니티닙, 파클리탁셀, 및 도세탁셀 중 임의의 하나이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 보리노스타트, 및 c) 텍사메타손, 보르테조미, 이마티닙, 소라페닙, 젠시타빈, 카페시타빈, 레날리도마이드, 수니티닙, 파클리탁셀, 및 도세탁셀로 이루어지는 군 중에서 선택되는 유효량의 추가의 작용제를 포함하는 증식성 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 보리노스타트, 및 c) 유효량의 카페시타빈을 포함하는 증식성 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 보리노스타트, 및 c) 유효량의 아자시티딘을 포함하는 증식성 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0157] 일부 실시양태에서, 방법은 추가로 백금-기반 작용제, 예를 들어 카르보플라틴 및 시스플라틴의 투여를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 히스톤 데아세틸라제 억제제, 및 c) 유효량의 백금-기반 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 히스톤 데아세틸라제 억제제, 및 c) 유효량의 백금-기반 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내 투여하고; b) 유효량의 보리노스타트를 경구 투여하고, c) 유효량의 카르보플라틴을 정맥내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다.

[0158] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 80 내지 약  $200\text{ mg/m}^2$  (예컨대 약  $100\text{ mg/m}^2$ )의 용량으로 정맥내 투여하고; b) 약 200 내지 약 500 (예컨대 약 400 mg) 보리노스타트를 경구 투여하고, c) 카르보플라틴을 AUC 2-6 (예컨대 AUC2)의 용량으로 정맥내 투여하는 것을

포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예컨대 약 100 mg/m<sup>2</sup>)의 용량으로 매주 정맥내 투여하고; b) 약 200 내지 약 500 (예컨대 약 400 mg)의 보리노스타트를 7 일 중에서 3일 경구 투여하고, c) 카르보플라틴을 AUC 2-6 (예컨대 AUC2)의 용량으로 매주 정맥내 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암 (예컨대 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물, 보리노스타트, 및 카르보플라틴의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 카르보플라틴은 매주의 제1일에 투여되고, 보리노스타트는 매주의 제1-3일에 투여된다.

[0159] 본 발명은 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트) 또는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시딘 또는 데시타빈)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 상기 개체에게 백금-기반 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 암, 예컨대 유방암이다. 일부 실시양태에서, 개체는 ER, PR, 또는 HER2에 대해 음성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 ER, PR, 및 HER2에 대해 음성이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 난소암이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 폐암 (예컨대 비-소세포 폐암)이다. 상기 방법 중 임의의 하나의 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 다른 작용제는 동시에 투여된다. 상기 방법 중 임의의 하나의 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 다른 작용제는 순차적으로 투여된다. 상기 방법 중 임의의 하나의 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 다른 작용제는 공동으로 투여된다.

[0160] 상기 방법 중 임의의 하나의 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 상기 방법 중 임의의 하나의 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이다. 상기 방법 중 임의의 하나의 일부 실시양태에서, 운반 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 알부민 및 타산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1 미만이다. 상기 방법 중 임의의 하나의 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.

[0161] 본원은 또한 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료에 사용하기 위한, 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물을 제공하고, 여기서 상기 사용은 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 작용제의 동시, 순차적인, 및/또는 공동 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료에 사용하기 위한, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 작용제를 포함하는 제약 조성물을 제공하고, 여기서 상기 사용은 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 동시, 순차적인, 및/또는 공동 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료를 위해 동시, 순차적인, 및/또는 병용 사용을 위한, 타산-함유 나노입자 조성물 및 생존촉진 및/또는 염증성 신호를 억제하는 작용제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0162] 일부 실시양태에서, a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 포함하는 의약을 제공한다.

# [0163] 증식성 질환의 치료 방법

[0164] 본원에서 설명되는 조합 치료 방법은 증식성 질환을 치료하기 위해 유용하다. 방법은 유효량의 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여를 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 발생을 지연시키기 위해 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 재발을 예방 또는 지연시키기 위해 충분한 양이다. 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다. 암의 경우에, 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) 암세포의 수 감소; (ii) 종양 크기 감소; (iii) 말초 장기 내로의 암세포 침윤의 어느 정도의 억제, 지체, 둔화 및 바람직하게는 정지; (iv) 종양 전이의 억제 (즉, 어느 정도의 둔화 및 바람직하게는 정지); (v) 종양 성장의 억제; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발의 예방 또는 지연; 및/또는 (vii) 암과 연관된 하나 이상의 증상의 어느 정도의 완화를 유도할 수 있다.

[0165] 따라서, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 세포 증식 (예컨대 종양 성장)을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유효량의 타산 나노

입자 조성물 및 다른 작용제는 세포 증식 (예컨대 종양 세포 성장)을 상승작용적으로 억제한다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중의 임의의 하나 포함)의 세포 증식이 억제된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0166] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 종양 전이 (예컨대 유방암의 전이, 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유효량의 타산 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 종양 전이를 상승작용적으로 억제한다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중의 임의의 하나 포함)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 폐로의 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0167] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 기존재하는 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절하는) 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유효량의 타산 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 종양 전이를 상승작용적으로 감소시킨다 (예컨대 근절한다). 일부 실시양태에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중의 임의의 하나 포함)의 전이가 감소한다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 폐로의 전이를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈). 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0168] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 기존재하는 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부하 (burden)를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0169] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유효량의 타산 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 종양 크기를 상승작용적으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 종양 크기는 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중의 임의의 하나 포함) 감소한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이



다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 복강내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0170] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환 (예컨대 암)의 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주 연장시킨다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 복강내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0171] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환 (예컨대 암)이 있는 개체의 생존을 연장시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 생존을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 또는 24개월 연장시킨다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 복강내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0172] 본 섹션의 임의의 실시양태가 섹션 "조합 치료 방법"에서 제시되는 실시양태에 적용되는 물론이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 보리노스타트를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 및 보리노스타트가 공동으로 투여되는 것인, 개체에서 기존재하는 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절시키는) 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (예컨대 아브락산®)을 포함하는 유효량의 나노입자, 및 b) 유효량의 보리노스타트를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 및 보리노스타트가 공동으로 투여되는 것인, 개체에서 기존재하는 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절시키는) 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 히스톤 데아세틸라제 억제제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 및 히스톤 데아세틸라제 억제제가 공동으로 투여되는 것인, 개체에서 기존재하는 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절시키는) 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 유효량의 나노입자 (예컨대 아브락산®), 및 b) 유효량의 히스톤 데아세틸라제 억제제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 및 bcl-2는 공동으로 투여되는 것인, 개체에서 기존재하는 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절시키는) 방법을 제공한다.

[0173] 본 발명의 방법의 유효성은 증식 및/또는 아폽토시스의 마커, 유전자 메틸화, 유전자 발현 프로파일, 및 조직 히스톤 아세틸화를 포함하고 이로 제한되지 않는 하나 이상의 기준에 의해 평가할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법의 유효성은 기능적 영상화, 예컨대 PET/CT 스캔 및/또는 플루데옥시글루코스 F 18-양전자 방출 단층촬영 (FDG-PET)에 의해 평가할 수 있다 (Sun, X. et al. J. Nucl. Med. (2011) 52(1): 140-146).

[0174] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체에서 FDG-PET 스캔으로 결정된 표준 흡수 값 (SUV)이 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 감소되는 것인, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메



틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 복강내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 전에 개체에서 기준선 SUV 값을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 후에 개체에서 SUV 값을 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0175] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 C1D15의 수준이 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 감소되는 것인, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 복강내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 전에 개체에서 기준선 C1D15 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 후에 개체에서 C1D15 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0176] 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체에서 하나 이상의 유전자의 DNA 메틸화의 수준이 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 감소되는 것인, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 복강내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 전에 개체에서 기준선 DNA 메틸화 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 후에 개체에서 DNA 메틸화 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, DNA 메틸화의 수준은 하나 이상의 표적 유전자, 예컨대 ER-알파, APC-1, RAR-베타, 시클린 D2, 트위스트 (Twist), RASSF1A, 및 HIN-1의 메틸화를 기초로 하여 결정된다. 메틸화의 수준은 예를 들어, 정량적 다중 메틸화-특이적 PCR에 의해 결정할 수 있다.

[0177] 일부 실시양태에서, 방법의 반응성은 유전자 발현 프로파일에 의해 결정된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체에서 하나 이상의 유전자의 발현 수준이 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 중 임의의 하나만큼 변경되는 것인, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 복강내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 전에 개체에서 기준선 유전자 발현 프로파일을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 후에 개체에서 유전자 발현 프로파일을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 유전자 발현의 변화는 예를 들어, RT-PCR 또는 면역조직화학에 의해 결정할 수 있다.

[0178] 일부 실시양태에서, 방법의 반응성은 히스톤 탈아세틸화의 수준에 의해 결정한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체에서 히스톤 탈아세틸화의 수준이 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 중 임의의 하나만큼 감소되는 것인, 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료 방법을 제공한다. 일

부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제 (예컨대 보리노스타트)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 아자 시티딘)이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제 (예컨대 데시타빈)이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 복강내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 전에 개체에서 기준선 히스톤 아세틸화 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 후에 개체에서 히스톤 아세틸화 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 히스톤 아세틸화의 수준은 예를 들어, 조직 및/또는 말초 혈액 단핵 세포에서 히스톤 아세틸화 수준의 결정에 의해 결정할 수 있다.

[0179] 치료 방법은 또한 예를 들어 NCI CTCAE 분석을 기초로 하여 안전성 및 독성에 대해 평가될 수 있다.

[0180] 본원에 기재된 방법은 다양한 질환을 치료하기 위해 유용하다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 섬유증 (특히 폐 섬유증, 그러나 또한 다른 유형의 섬유증, 예컨대 신장 섬유증), 혈관신생, 건선, 아테롬성동맥경화증 및 혈관 내의 평활근 증식, 예컨대 협착증 또는 혈관성혈소판 후의 재협착증을 포함하고 이로 제한되지 않는 비-암성 질환이다. 일부 실시양태에서, 재협착증, 협착증, 섬유증, 혈관신생, 건선, 아테롬성동맥경화증, 및 평활근 세포 증식의 치료 방법을 제공한다.

[0181] 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 암이다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환은 양성 또는 악성 종양이다. 상기에서 및 추후에 종양, 종양 질환, 암종 또는 암이 언급될 경우, 종양 및/또는 전이의 위치가 어디이든지 본래의 장기 또는 조직 및/또는 임의의 다른 위치에서의 전이도 대안으로 또는 추가로 함축된다.

[0182] 일부 실시양태에서, 방법은 원발성 종양의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 전이성 암 (즉, 원발성 종양으로부터 전이된 암)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 진행성 질환 또는 보다 약한 정도의 질환, 예컨대 낮은 종양 부하의 치료를 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 진행성 병기의 암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 초기 유방암의 치료를 위한 것이다. 방법은 보조 환경에서 실시할 수 있다. 본원에 제공된 방법은 또한 선행 보조 환경에서 실시할 수 있고, 즉, 방법을 1차/확정적 요법 전에 수행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 완료 후에 개체에서 수술을 수행하는 것을 추가로 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 암이 유방암일 때, 유방 보존 수술 또는 유방절제술을 선행 보조 화학요법의 완료 후 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주 이내에 수행할 수 있다.

[0183] 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 치료받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 치료는 1차 요법이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 관해 후에 재발하였다.

[0184] 일부 실시양태에서, 암은 유방암이다. 이들 방법은 예를 들어 임의의 유형 또는 병기의 유방암, 예컨대 초기 유방암, 비-전이성 유방암, 진행성 유방암, 병기 IV 유방암, 국소 진행성 유방암, 전이성 유방암, 관해 중 유방암, 보조 환경에서의 유방암, 또는 선행 보조 환경에서의 유방암의 치료, 안정화, 예방, 및/또는 지연시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 수술전 전신 요법 (PST)을 위해 유용하다.

[0185] 일부 실시양태에서, 예를 들어, 진행성 유방암, 병기 IV 유방암, 국소 진행성 유방암, 및 전이성 유방암을 포함하는 유방암 (HER2 양성 또는 HER2 음성일 수 있는)의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유방암은 내강형 유형 B 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 기저 세포 유방암이다. 일부 실시양태에서, 개체는 T2, T3, 또는 T4 병변, 또는 병기 N, M0 또는 T1c, N1-3 및 M0으로 진단된 개체이다. 일부 실시양태에서, 개체는 0-1의 ECOG 수행 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 동측 (ipsilateral) 유방으로의 피부 전이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법 (예컨대 호르몬 요법)을 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법 (예컨대 호르몬 요법)을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 확정적 수술을 기다리고 있다. 일부 실시양태에서, 유방암은 적출된 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 적출되지 않은 유방암, 예컨대 적출되지 않은 병기 II 또는 III 유방암이다.

[0186] 일부 실시양태에서, 방법은 위험 인자(들)이 없는 개체보다 더 높은 유방암 발생 확률을 야기하는 하나 이상의 위험 인자를 갖는 개체를 치료하기 위한 것이다. 이들 위험 인자는 연령, 성별, 인종, 식습관, 이전의 병력, 전조 질환의 존재, 유전자 (즉, 유전적) 고려사항, 및 환경 노출을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 유전적으로 또는 다른 요인에 의해, 유방암으로 진단되거나 진단되지 않은 유방암이 발생할 소인이 있는 인간일 수 있다. 유방암의 위험이 있는 개체는 예를 들어 상기 질환을 경험한 친척이 있는 개체, 및 그 위험이 유전적 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 결정된 개체를 포함한다. 예를 들어, 개체는 유방암과

연관된 유전자, 유전적 돌연변이, 또는 다형증 (예를 들어, BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2, 및/또는 TP53)을 갖거나 또는 유방암과 연관된 유전자의 하나 이상의 별도의 카피 (예를 들어, HER2 유전자의 하나 이상의 별도의 카피)를 갖는 인간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유방암은 HER2 음성이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 ER 음성이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 PR 음성이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 EP 음성 및 HER2 음성이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 PR 음성 및 HER2 음성이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 ER 음성 및 PR 음성이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 ER 음성, PR 음성, 및 HER2 음성이다.

[0187] 본원에 기재된 방법은 다른 고형 종양 (예컨대 진행성 고형 종양)을 치료하기 위해 또한 유용하다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, 비-소세포 폐암 (NSCLC, 예컨대 진행성 NSCLC), 소세포 폐암 (SCLC, 예컨대 진행성 SCLC), 및 폐 내의 진행성 고형 종양을 포함하는 폐암의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 임의의 난소암, 두경부암, 위 종양, 흑색종 (전이성 흑색종 및 악성 흑색종 포함), 난소암, 결장직장암, 및 췌장암의 치료 방법을 제공한다.

[0188] 일부 실시양태에서, 방법은 피부 T 세포 림프종 (CTCL), 백혈병, 여포성 림프종, 호지킨 림프종, 및 급성 골수성 백혈병 중의 하나 이상을 치료하기 위해 유용하다.

[0189] 일부 실시양태에서, 질환은 다음 중 임의의 하나의 암이다: 기저 세포 암종, 수모세포종, 교모세포종, 다발성 골수종, 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병, 췌장암, 폐암 (소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 식도암, 위암, 담도암, 전립선암, 간암, 간세포암, 위장관암, 위암, 및 난소암 및 방광암. 일부 실시양태에서, 암은 췌관 선암종, 결장 선암종, 및 난소 낭선암종으로 이루어지는 군 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 췌관 선암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 저관류 (poorly perfused) 및/또는 저혈관화 종양이다.

[0190] 일부 실시양태에서, 암은 예를 들어 췌장 선암종, 췌장 선편평세포 암종, 췌장 편평 세포 암종, 및 췌장 거대세포 암종을 포함하는 췌장암이다. 일부 실시양태에서, 췌장암은 외분비 췌장암이다. 일부 실시양태에서, 췌장암은 내분비 췌장암 (예컨대 섬세포 암종)이다. 일부 실시양태에서, 췌장암은 진행성 전이성 췌장암이다.

[0191] 본 발명의 방법에 의해 치료할 수 있는 암의 다른 예는 부신피질 암종, 원인불명 골수 화생, AIDS-관련 암 (예를 들어, AIDS-관련 림프종), 항문암, 충수암, 성상세포종 (예를 들어, 소뇌 및 대뇌), 기저 세포 암종, 담관암 (예를 들어, 간외성), 방광암, 골암, (골육종 및 악성 섬유 조직구종), 뇌종양 (예를 들어, 신경아교종, 뇌간 신경아교종, 소뇌 또는 대뇌 성상세포종 (예를 들어, 모양세포 성상세포종, 미만형 성상세포종, 역형성 (악성) 성상세포종), 악성 신경아교종, 뇌실막세포종, 희소돌기아교세포종, 수막종, 두개인두종, 혈관모세포종, 수모세포종, 천막상 원시 신경외배엽 종양, 시각 경로 및 시상하부 신경아교종, 및 교모세포종), 유방암, 기관지 선종/유암종, 유암종 종양 (예를 들어, 위장관 유암종 종양), 원인불명 원발성 암종, 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 만성 골수증식 장애, 자궁내막암 (예를 들어, 자궁암), 뇌실막세포종, 식도암, 종양의 유잉 패밀리, 눈암 (예를 들어, 안내 흑색종 및 망막모세포종), 담낭암, 위성 (위) 암, 위장관 유암종 종양, 위장관 기질 종양 (GIST), 배세포 종양 (예를 들어, 두개외, 고환외, 난소), 임신 영양모세포 종양, 두경부암, 간세포 (간) 암 (예를 들어, 간 암종 및 간 종양), 하인두암, 섬세포 암종 (내분비 췌장), 후두암, 후두암, 백혈병, 입술 및 구강암, 구강암, 간암, 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 암종), 림프성 신생물 (예를 들어, 림프종), 수모세포종, 난소암, 중피종, 전이성 편평 경부암, 구강암, 다발 내분비 종양 형성 증후군, 골수형성이상 증후군, 골수형성이상/골수증식성 질환, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 신경내분비암, 구인두암, 난소암 (예를 들어, 난소 상피암, 난소 배세포 종양, 난소 저등급 악성 종양), 췌장암, 부갑상선암, 음경암, 복막의 암, 인두암, 크롬 친화성 세포종, 송과체모세포종 및 천막상 원시 신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양, 흉막폐 모세포종, 림프종, 원발성 중추신경계 림프종 (미세신경아교종), 폐 림프관근종증, 직장암, 신암, 신우 및 요관암 (이행성 세포암), 횡문근육종, 타액선암, 피부암 (예를 들어, 비-흑색종 (예를 들어, 편평 세포 암종), 흑색종, 및 메르켈 (Merkel) 세포 암종), 소장암, 편평 세포암, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 결정 경화증, 요도암, 질암, 외음부암, 윌름스 (Wilms) 종양, 및 이식후 림프증식성 장애 (PTLD), 모반증과 연관된 비정상적인 혈관 증식, 부종 (예컨대 뇌 종양과 연관된 것), 및 메이그스 (Meigs) 증후군을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0192] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양 (예컨대 진행성 고형 종양)이다. 고형 종양은 육종 및 암종, 예컨대 섬유육종, 정액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관 육종, 림프관내피육종, 카포시 육종, 연조직 육종, 자궁의 사크로노마시노비오마, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 한선암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질성 암종, 기관지원성 암종, 신세포 암종 (예를

들어 선암종, 투명 세포 신세포 암종, 유두상 신세포 암종, 비염색 신세포 암종, 집합관 신세포 암종, 과립 신세포 암종, 혼합된 과립 신세포 암종, 신 혈관근육지방종, 또는 방추 신세포 암종 포함), 간종양, 담관 암종, 용모막암종, 고환종, 배아 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 고환암, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경아교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 희소돌기아교세포종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0193] 일부 실시양태에서, 림프성 신생물 (예를 들어, 림프종)은 B-세포 신생물이다. B-세포 신생물의 예는 전구체 B-세포 신생물 (예를 들어, 전구체 B-림프모구성 백혈병/림프종) 및 말초 B-세포 신생물 (예를 들어, B-세포 만성 림프구성 백혈병/전림프구성 백혈병/소림프구성 림프종 (소림프구성 (SL) NHL), 림프형질세포양 림프종/면역 세포종, 외투 세포 림프종, 여포 중심 림프종, 여포성 림프종 (예를 들어, 세포학적 등급: I (소세포), II (혼합된 소세포 및 대세포), III (대세포) 및/또는 하위유형: 미만형 및 우세한 소세포형), 저등급/여포성 비-호지킨 림프종 (NHL), 중간 등급/여포성 NHL, 변연부 B-세포 림프종 (예를 들어, 림프절외 (예를 들어, MALT- 유형 +/- 단핵구양 B 세포) 및/또는 림프절 (예를 들어, +/- 단핵구양 B 세포)), 비장 변연부 림프종 (예를 들어, +/- 용모성 림프구), 모발상 세포 백혈병, 형질세포종/형질세포 골수종 (예를 들어, 골수종 및 다발성 골수종), 미만형 거대 B-세포 림프종 (예를 들어, 원발성 종격 (흉선) B-세포 림프종), 중간 등급 미만형 NHL, 버킷 림프종, 고등급 B-세포 림프종, 버킷-유사, 고등급 면역모세포 NHL, 고등급 림프모구성 NHL, 고등급 작은 비-절단 세포 NHL, 거대종양 질환 NHL, AIDS-관련 림프종, 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0194] 일부 실시양태에서, 림프성 신생물 (예를 들어, 림프종)은 T-세포 및/또는 추정 NK-세포 신생물이다. T-세포 및/또는 추정 NK-세포 신생물의 예는 전구체 T-세포 신생물 (전구체 T- 림프모구성 림프종/백혈병) 및 말초 T-세포 및 NK-세포 신생물 (예를 들어, T-세포 만성 림프구성 백혈병/전림프구성 백혈병, 및 거대 과립 림프구 백혈병 (LGL) (예를 들어, T-세포 유형 및/또는 NK-세포 유형), 피부 T-세포 림프종 (예를 들어, 균상 식육종/세 자리 증후군), 상세포형의 원발성 T-세포 림프종 (예를 들어, 세포학적 범주 (예를 들어, 중간 크기 세포, 혼합된 중간 및 대세포), 대세포, 림프상피 세포, 하위유형 간비장 감마/델타 T-세포 림프종, 및 피부 지방층염 T-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AILD), 혈관중심성 림프종, 장관 T-세포 림프종 (예를 들어, +/- 장병증 연관), 성인 T-세포 림프종/백혈병 (ATL), 역형성 대세포 림프종 (ALCL) (예를 들어, CD30+, T- 및 무기능 세포 유형), 역형성 대세포 림프종, 및 호지킨 림프종 등)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0195] 일부 실시양태에서, 림프성 신생물 (예를 들어, 림프종)은 호지킨 질환이다. 예를 들어, 호지킨 질환은 림프구 우위형, 결절성 경화증, 혼합 세포형, 림프구 고갈형, 및/또는 림프구-풍부형일 수 있다.

[0196] 일부 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 만성 백혈병이다. 만성 백혈병의 예는 만성 골수성 I (과립구성) 백혈병, 만성 골수성, 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 백혈병은 급성 백혈병이다. 급성 백혈병의 예는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 및 급성 골수성 백혈병 (예를 들어, 골수모구성, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성, 및 적백혈병)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0197] 일부 실시양태에서, 암은 액체 종양 또는 형질세포종이다. 형질세포종은 골수종을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 골수종은 수질외성 형질세포종, 고립성 골수종, 및 다발성 골수종을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 형질세포종은 다발성 골수종이다.

[0198] 일부 실시양태에서, 암은 다발성 골수종이다. 다발성 골수종의 예는 IgG 다발성 골수종, IgA 다발성 골수종, IgD 다발성 골수종, IgE 다발성 골수종, 및 비분비형 다발성 골수종을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 IgG 다발성 골수종이다. 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 IgA 다발성 골수종이다. 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 무증상 (smoldering) 또는 무통성 다발성 골수종이다. 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 진행성 다발성 골수종이다. 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 약물, 예컨대 보르테오미딘, 덱사메타손 (Dex-), 독소루비신 (Dox-), 및 멜팔란 (LR) (이로 제한되지 않음)에 대해 저항성일 수 있다.

[0199] **투여 방식**

[0200] 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (또한 "나노입자 조성물"로서 언급함) 및 다른 작용제는 동시에 (즉, 동시 투여) 및/또는 순차적으로 (즉, 순차적인 투여) 투여될 수 있다.

[0201] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제 (본원에서 설명되는 특이적 작용제 포함)는 동시에 투여된



다. 본원에서 사용되는 용어 "동시 투여"는 나노입자 조성물 및 다른 작용제가 약 15분(들) 이하, 예컨대 약 10, 5, 또는 1분 이하의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 약물이 동시에 투여될 때, 나노입자 내의 약물 및 다른 작용제는 동일한 조성물 (예를 들어, 나노입자 및 다른 작용제를 모두 포함하는 조성물) 또는 별개의 조성물 (예를 들어, 나노입자는 하나의 조성물 내에 함유되고, 다른 작용제는 또 다른 조성물 내에 함유된다) 내에 함유될 수 있다.

[0202] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 순차적으로 투여된다. 본원에서 사용되는 용어 "순차적인 투여"는 나노입자 조성물 내의 약물 및 다른 작용제가 약 15분 초과, 예컨대 약 20, 30, 40, 50, 60분 또는 그 초과 중 임의의 하나 초과 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 나노입자 조성물 또는 다른 작용제가 먼저 투여될 수 있다. 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 동일 또는 상이한 용기에 함유될 수 있는 별개의 조성물에 함유된다.

[0203] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 공동 투여이고, 즉, 나노입자 조성물의 투여 기간과 다른 작용제의 투여 기간은 서로 겹친다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 다른 작용제의 투여 전에 적어도 1 사이클 (예를 들어, 적어도 2, 3, 또는 4 사이클 중 임의의 하나) 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 적어도 1, 2, 3, 또는 4주 중 임의의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 거의 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 중 임의의 하나 이내에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 거의 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 중 임의의 하나 이내에) 종료된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 종료 후에 (예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 임의의 하나의 기간 동안) 계속된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 개시 후에 (예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 임의의 하나의 기간 후에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 거의 동시에 개시되고 종료된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 거의 동시에 개시되고, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 종료 후에 (예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 임의의 하나의 기간 동안) 계속된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 거의 동시에 중지되고, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여의 개시 후에 (예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 임의의 하나의 기간 후에) 개시된다.

[0204] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 비-공동 투여이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 투여는 다른 작용제가 투여되기 전에 종료된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물이 투여되기 전에 종료된다. 이들 2가지 비-공동 투여 사이의 시간은 약 2 내지 8주 범위, 예컨대 약 4주일 수 있다.

[0205] 약물-함유 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 따라 치료의 과정에 걸쳐 조정할 수 있다. 따로 투여될 때, 약물-함유 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 상이한 투여 빈도 또는 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 약물-함유 나노입자 조성물은 매주 투여될 수 있는 반면, 또 다른 작용제는 다소 빈번하게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물-함유 나노입자 및/또는 다른 작용제의 지효성 연속 방출 제제를 사용할 수 있다. 지속 방출을 달성하기 위한 다양한 제제 및 장치는 당업계에 공지되어 있다. 예시적인 투여 빈도를 추가로 본원에서 제공한다.

[0206] 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 이용하여 투여할 수 있다. 예시적인 투여 경로를 본원에서 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서 (동시 및 순차적인 투여 모두에 대한), 나노입자 조성물 내의 타산 및 다른 작용제는 소정의 비율로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 타산 및 다른 작용제의 중량비는 약 1 대 1이다. 일부 실시양태에서, 중량비는 약 0.001 내지 약 1 및 약 1000 내지 약 1, 또는 약 0.01 내지 약 1 및 100 내지 약 1일 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 타산 및 다른 작용제의 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 중 임의의 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 타산 및 다른 작용제의 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 임의의 하나 초과이다. 다른 비가 고려된다.

[0207] 타산 및/또는 다른 작용제에 대한 목적하는 용량은 (반드시는 아니지만) 각각의 작용제가 단독으로 투여될 때 보통 필요한 것보다 더 낮을 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 치료 용량 미만량의 나노입자 조성물 내의 약물 및/또는 다른 작용제가 투여된다. "치료 용량 미만량" 또는 "치료 용량 미만의 수준"은 치료량 미만의 양

을, 즉, 나노입자 조성물 내의 약물 및/또는 다른 작용제가 단독으로 투여될 때 보통 사용되는 양보다 적음을 의미한다. 감소는 제시된 투여시에 투여된 양 및/또는 제시된 시간에 걸쳐 투여된 양 (감소된 빈도)의 측면에서 반영될 수 있다.

- [0208] 일부 실시양태에서, 동일한 정도의 치료를 달성하기 위해 필요한 나노입자 조성물 내의 약물의 통상적인 용량을 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과 중 임의의 하나만큼 감소시키기에 충분한 양의 다른 작용제가 투여된다. 일부 실시양태에서, 동일한 정도의 치료를 달성하기 위해 필요한 다른 작용제의 통상적인 용량을 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과 중 임의의 하나만큼 감소시키기에 충분한 양의 나노입자 조성물 내의 약물이 투여된다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 타산 및 다른 작용제 둘 다의 용량은 단독으로 투여될 때 각각의 상응하는 통상적인 용량에 비해 감소된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 타산 및 다른 작용제는 둘 모두 치료 용량 미만의, 즉, 감소된 수준으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및/또는 다른 작용제의 용량은 확립된 최대 독성 용량 (MTD)보다 실질적으로 적다. 예를 들어, 나노입자 조성물 및/또는 다른 작용제의 용량은 MTD의 약 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이다.
- [0210] 일부 실시양태에서, 타산의 용량 및/또는 다른 작용제의 용량은 각각의 작용제가 단독으로 투여될 때 통상 필요한 것보다 더 높다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및/또는 다른 작용제의 용량은 확립된 최대 독성 용량 (MTD)보다 실질적으로 더 높다. 예를 들어, 나노입자 조성물 및/또는 다른 작용제의 용량은 단독으로 투여될 때의 작용제의 MTD의 약 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10%를 초과한다.
- [0211] 일부 실시양태에서, 조성물 내의 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 다음 범위 중 임의의 하나에 포함된다: 약 0.5 내지 약 5 mg, 약 5 내지 약 10 mg, 약 10 내지 약 15 mg, 약 15 내지 약 20 mg, 약 20 내지 약 25 mg, 약 25 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 125 mg, 약 125 내지 약 150 mg, 약 150 내지 약 175 mg, 약 175 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 225 mg, 약 225 내지 약 250 mg, 약 250 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 350 mg, 약 350 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 450 mg, 또는 약 450 내지 약 500 mg. 일부 실시양태에서, 유효량의 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태) 내의 타산 (예를 들어, 파클리탁셀) 또는 그의 유도체의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 30 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 농도는 낮거나 (약 0.1 mg/ml), 또는 높다 (약 100 mg/ml, 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 약 5 mg/ml 중 임의의 하나 포함). 일부 실시양태에서, 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 농도는 적어도 약 0.5 mg/ml, 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 또는 50 mg/ml 중 임의의 하나이다.
- [0212] 나노입자 조성물 내의 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 예시적인 유효량은 적어도 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 30 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 80 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 125 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 160 mg/m<sup>2</sup>, 175 mg/m<sup>2</sup>, 180 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 210 mg/m<sup>2</sup>, 220 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 260 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 350 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, 540 mg/m<sup>2</sup>, 750 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup>, 또는 1080 mg/m<sup>2</sup> 중 임의의 하나의 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 또는 30 mg/m<sup>2</sup> 중 임의의 하나 미만의 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여당 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 22 mg/m<sup>2</sup>, 20 mg/m<sup>2</sup>, 18 mg/m<sup>2</sup>, 15 mg/m<sup>2</sup>, 14 mg/m<sup>2</sup>, 13 mg/m<sup>2</sup>, 12 mg/m<sup>2</sup>, 11 mg/m<sup>2</sup>, 10 mg/m<sup>2</sup>, 9 mg/m<sup>2</sup>, 8 mg/m<sup>2</sup>, 7 mg/m<sup>2</sup>, 6 mg/m<sup>2</sup>, 5 mg/m<sup>2</sup>, 4 mg/m<sup>2</sup>, 3 mg/m<sup>2</sup>, 2 mg/m<sup>2</sup>, 또는 1 mg/m<sup>2</sup> 중 임의의 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 다음 범위 중 임의의 하나에 포함된다: 약 1 내지 약 5 mg/m<sup>2</sup>, 약 5 내지 약 10 mg/m<sup>2</sup>, 약 10 내지 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 약 25 내지 약 50 mg/m<sup>2</sup>, 약 50 내지 약 75 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 내지 약 125 mg/m<sup>2</sup>, 약 125 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 150 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup>, 약 175 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>, 약 200 내지 약 225 mg/m<sup>2</sup>, 약 225 내지 약 250 mg/m<sup>2</sup>, 약 250 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 약 300 내지 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 350 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup>. 일부 실시양태에서, 조성물

내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 5 내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$ , 예컨대 약 20 내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$ , 약 50 내지 약  $250 \text{ mg/m}^2$ , 약 100 내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 약  $130 \text{ mg/m}^2$ , 약  $140 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $260 \text{ mg/m}^2$ 이다.

[0213] 상기 측면 중 임의의 하나의 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 적어도 약  $1 \text{ mg/kg}$ ,  $2.5 \text{ mg/kg}$ ,  $3.5 \text{ mg/kg}$ ,  $5 \text{ mg/kg}$ ,  $6.5 \text{ mg/kg}$ ,  $7.5 \text{ mg/kg}$ ,  $10 \text{ mg/kg}$ ,  $15 \text{ mg/kg}$ , 또는  $20 \text{ mg/kg}$  중 임의의 하나를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약  $350 \text{ mg/kg}$ ,  $300 \text{ mg/kg}$ ,  $250 \text{ mg/kg}$ ,  $200 \text{ mg/kg}$ ,  $150 \text{ mg/kg}$ ,  $100 \text{ mg/kg}$ ,  $50 \text{ mg/kg}$ ,  $25 \text{ mg/kg}$ ,  $20 \text{ mg/kg}$ ,  $10 \text{ mg/kg}$ ,  $7.5 \text{ mg/kg}$ ,  $6.5 \text{ mg/kg}$ ,  $5 \text{ mg/kg}$ ,  $3.5 \text{ mg/kg}$ ,  $2.5 \text{ mg/kg}$ , 또는  $1 \text{ mg/kg}$  중 임의의 하나 미만의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함한다.

[0214] 나노입자 조성물에 대한 (및 다른 작용제에 대해 하기 나타낸) 예시적인 투여 빈도는 매주 중단 없이; 매주, 4주 중 3주; 3주 1회; 2주 1회; 매주, 3주 중 2주를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 2주 1회, 3주 1회, 4주 1회, 6주 1회, 또는 8주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 매주 적어도 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7x (즉, 매일), 또는 매일 3회, 매일 2회 중 임의의 하나로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 12일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 중 임의의 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월 중 임의의 하나 초과이다. 일부 실시양태에서, 투여 계획에 중단이 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이내이다.

[0215] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산은 2주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산은 3주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 매주 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7회 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 2주마다 또는 3주 중 2주 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 보리노스타트이다. 상기 투여량 및/또는 투여의 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이고, 다른 작용제는 보리노스타트이다.

[0216] 나노입자 조성물 (및 다른 작용제)의 투여는 연장된 기간에 걸쳐, 예컨대 약 1개월 내지 약 7년까지 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84개월 중 임의의 하나의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 투여되고, 여기서 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이하이고, 각각의 투여 시에 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약  $0.25 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $75 \text{ mg/m}^2$ , 예컨대 약  $0.25 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $25 \text{ mg/m}^2$  또는 약  $25 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $50 \text{ mg/m}^2$ 이다.

[0217] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 투여량은 3주 일정으로 제시될 때  $5\text{--}400 \text{ mg/m}^2$ 일 수 있거나, 또는 매주 일정으로 제시될 때  $5\text{--}250 \text{ mg/m}^2$ 일 수 있다. 예를 들어, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 3주 일정에서 약 60 내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $260 \text{ mg/m}^2$ )일 수 있다.

[0218] 나노입자 조성물 (예를 들어, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물)의 투여를 위한 다른 예시적인 투여 일정은 매주 중단 없이  $100 \text{ mg/m}^2$ ; 매주  $75 \text{ mg/m}^2$ , 4주 중 3주; 매주  $100 \text{ mg/m}^2$ , 4주 중 3주; 매주  $125 \text{ mg/m}^2$ , 4주 중 3주; 매주  $125 \text{ mg/m}^2$ , 3주 중 2주; 매주 중단 없이  $130 \text{ mg/m}^2$ ;  $175 \text{ mg/m}^2$ , 2주 1회;  $260 \text{ mg/m}^2$ , 2주 1회;  $260 \text{ mg/m}^2$ , 3주 1회; 3주마다  $180\text{--}300 \text{ mg/m}^2$ ; 매주 중단 없이  $60\text{--}175 \text{ mg/m}^2$ ;  $20\text{--}150 \text{ mg/m}^2$ , 매주 2회; 및  $150\text{--}250 \text{ mg/m}^2$ , 매주 2회를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 조성물의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단을 기초로 하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.

[0219] 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 치료 사이클 중 임의의 하나 동안 치료된다. 본원에서 설명되는 조성물은 약 24시간보다 짧은 주입 시간에 걸쳐 개체에게 주입할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물은 약 24시간, 12시간, 8시간, 5시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분, 또는 10분 중 임의의 하나 미만의 주입 시간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 30분의 주입 시간에 걸쳐 투여된다.

[0220] 나노입자 조성물 내의 탁산 (일부 실시양태에서 파클리탁셀)의 다른 예시적인 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$ ,  $60 \text{ mg/m}^2$ ,  $75 \text{ mg/m}^2$ ,  $80 \text{ mg/m}^2$ ,  $90 \text{ mg/m}^2$ ,  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $120 \text{ mg/m}^2$ ,  $160 \text{ mg/m}^2$ ,  $175 \text{ mg/m}^2$ ,  $200 \text{ mg/m}^2$ ,  $210 \text{ mg/m}^2$ ,  $220 \text{ mg/m}^2$ ,  $260 \text{ mg/m}^2$ , 및  $300 \text{ mg/m}^2$  중 임의의 하나를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 투여량은 3주 일정으로 제시될 때 약  $100\text{--}400 \text{ mg/m}^2$ , 또는 매주 일정으로 제시될 때 약  $50\text{--}250 \text{ mg/m}^2$ 일 수 있다.

[0221] 다른 작용제의 투여 빈도는 나노입자 조성물과 동일하거나 상이할 수 있다. 예시적인 빈도를 위에서 제공한다. 추가의 예로서, 다른 작용제는 1일 3회, 1일 2회, 매일, 매주 6회, 매주 5회, 매주 4회, 매주 3회, 매주 2회, 매주 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 매일 2회 또는 매일 3회 투여된다. 다른 작용제의 예시적인 양은 다음 범위 중 임의의 하나를 포함하고 이로 제한되지 않는다: 약 0.5 내지 약 5 mg, 약 5 내지 약 10 mg, 약 10 내지 약 15 mg, 약 15 내지 약 20 mg, 약 20 내지 약 25 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 25 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 75 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 75 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 125 mg, 약 125 내지 약 150 mg, 약 150 내지 약 175 mg, 약 175 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 225 mg, 약 225 내지 약 250 mg, 약 250 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 350 mg, 약 350 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 450 mg, 또는 약 450 내지 약 500 mg, 약 500 내지 약 550 mg, 약 550 내지 약 600 mg, 약 600 내지 약 650 mg, 약 650 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 850 mg, 약 850 mg 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 950 mg, 약 950 mg 내지 약 1000 mg. 예를 들어, 다른 작용제는 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 포함)의 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 보리노스타트는 매주 3회 약  $20\text{--}100 \text{ mg/kg}$  (예를 들어  $30 \text{ mg/kg}$ ,  $40 \text{ mg/kg}$ ,  $50 \text{ mg/kg}$ ,  $60 \text{ mg/kg}$ ,  $70 \text{ mg/kg}$ ,  $80 \text{ mg/kg}$  포함)으로 투여된다 (예를 들어 경구 투여에 의해). 일부 실시양태에서, 아자시티딘은 약  $20\text{--}200 \text{ mg/kg/일}$  (예를 들어  $50 \text{ mg/kg/일}$ ,  $80 \text{ mg/kg/일}$ ,  $100 \text{ mg/kg/일}$ ,  $120 \text{ mg/kg/일}$ ,  $140 \text{ mg/kg/일}$ ,  $180 \text{ mg/kg/일}$  포함)로 투여된다 (예를 들어 복강내 투여에 의해). 일부 실시양태에서, 테시타빈은 약  $0.75\text{--}4 \text{ mg/kg/일}$  (예를 들어  $1.0 \text{ mg/kg/일}$ ,  $1.5 \text{ mg/kg/일}$ ,  $2.00 \text{ mg/kg/일}$ ,  $2.5 \text{ mg/kg/일}$ ,  $3.0 \text{ mg/kg/일}$ ,  $3.5 \text{ mg/kg/일}$  포함)로 투여된다 (예를 들어 복강내 투여에 의해).

[0222] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약  $45 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $350 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $350 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약  $150 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $350 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이다. 일부



실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약  $170 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제의 유효량은 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$  (예를 들어 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $20 \text{ mg/kg}$ , 약  $20 \text{ mg/kg}$  내지 약  $40 \text{ mg/kg}$ , 약  $40 \text{ mg/kg}$  내지 약  $60 \text{ mg/kg}$ , 약  $60 \text{ mg/kg}$  내지 약  $80 \text{ mg/kg}$ , 약  $80 \text{ mg/kg}$  내지 약  $100 \text{ mg/kg}$ , 약  $100 \text{ mg/kg}$  내지 약  $120 \text{ mg/kg}$ , 약  $120 \text{ mg/kg}$  내지 약  $140 \text{ mg/kg}$ , 약  $140 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$  포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약  $200 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $350 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제의 유효량은 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$  (예를 들어 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $20 \text{ mg/kg}$ , 약  $20 \text{ mg/kg}$  내지 약  $40 \text{ mg/kg}$ , 약  $40 \text{ mg/kg}$  내지 약  $60 \text{ mg/kg}$ , 약  $60 \text{ mg/kg}$  내지 약  $80 \text{ mg/kg}$ , 약  $80 \text{ mg/kg}$  내지 약  $100 \text{ mg/kg}$ , 약  $100 \text{ mg/kg}$  내지 약  $120 \text{ mg/kg}$ , 약  $120 \text{ mg/kg}$  내지 약  $140 \text{ mg/kg}$ , 약  $140 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$  포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약  $260 \text{ mg/m}^2$ 이다. 상기 방법 중 임의의 하나의 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 유효량은 약  $20\text{-}30 \text{ mg/kg}$ , 약  $30\text{-}40 \text{ mg/kg}$ , 약  $40\text{-}50 \text{ mg/kg}$ , 약  $50\text{-}60 \text{ mg/kg}$ , 약  $60\text{-}70 \text{ mg/kg}$ , 약  $70\text{-}80 \text{ mg/kg}$ , 약  $80\text{-}100 \text{ mg/kg}$ , 또는 약  $100\text{-}120 \text{ mg/kg}$ 이다.

[0223] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 45 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 350 mg/m<sup>2</sup>이고, 다른 작용제의 유효량은 약 80 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어 약 80 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 500 mg, 약 500 내지 약 600 mg, 약 600 내지 약 700 mg, 약 700 내지 약 800 mg, 약 800 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 350 mg/m<sup>2</sup>이고, 다른 작용제의 유효량은 약 80 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어 약 80 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 500 mg, 약 500 내지 약 600 mg, 약 600 내지 약 700 mg, 약 700 내지 약 800 mg, 약 800 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>이고, 다른 작용제의 유효량은 약 80 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어 약 80 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 500 mg, 약 500 내지 약 600 mg, 약 600 내지 약 700 mg, 약 700 내지 약 800 mg, 약 800 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 150 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 350 mg/m<sup>2</sup>이고, 다른 작용제의 유효량은 약 80 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어 약 80 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 500 mg, 약 500 내지 약 600 mg, 약 600 내지 약 700 mg, 약 700 내지 약 800 mg, 약 800 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>이고, 다른 작용제의 유효량은 약 80 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어 약 80 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 500 mg, 약 500 내지 약 600 mg, 약 600 내지 약 700 mg, 약 700 내지 약 800 mg, 약 800 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 170 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>이고, 다른 작용제의 유효량은 약 80 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어 약 80 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 500 mg, 약 500 내지 약 600 mg, 약 600 내지 약 700 mg, 약 700 내지 약 800 mg, 약 800 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 200 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 350 mg/m<sup>2</sup>이고, 다른 작용제의 유효량은 약 80 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어 약 80 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 500 mg, 약 500 내지 약 600 mg, 약 600 내지 약 700 mg, 약 700 내지 약 800 mg, 약 800 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 100 mg/m<sup>2</sup>이다. 상기 방법 중 임의의 하나의 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 유효량은 약 100-200 mg, 약 200-300 mg, 약 300-400 mg, 약 400-500 mg이다.

[0224] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 유효량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제 (예컨대 보리노스타트)의 유효량은 약  $400 \text{ mg}$ 이다.

[0225] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 유효량은 약 50-300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 100 mg/m<sup>2</sup> 포함)이고, 다른 작용제 (예컨대 아자시티딘)의 유효량은 약 10-200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어 약 50-100 mg/m<sup>2</sup> 또는 예를

들어 약  $75 \text{ mg/m}^2$  포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 유효량은 약  $50\text{--}300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$  포함)이고, 다른 작용제 (예컨대 데시타빈)의 유효량은 약  $10\text{--}200 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어 약  $50\text{--}100 \text{ mg/m}^2$  또는 예를 들어 약  $75 \text{ mg/m}^2$  포함)이다.

[0226] 본원에서 설명되는 나노입자 조성물 (및 다른 작용제)은 예를 들어 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내, 경구, 흡입, 방광내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 경막내, 경점막, 및 경피를 포함하는 다양한 경로를 통해 개체 (예컨대 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 지효성 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 본 발명의 하나의 변형에서, 나노입자 (예컨대 알부민 나노입자)는 경구, 근육내, 경피, 정맥내, 흡입기 또는 다른 공기 운반 전달 시스템을 통한 투여 등을 포함하고 이로 제한되지 않는 임의의 허용되는 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0227] 본원에서 설명되는 투여 형태의 조합을 사용할 수 있다. 본원에서 설명되는 조합 치료 방법은 단독으로 또는 또 다른 요법, 예컨대 수술, 방사선 조사, 화학요법, 면역요법, 유전자 요법 등과 함께 수행할 수 있다. 추가로, 증식성 질환 발병의 위험이 보다 큰 사람은 질환의 발병을 억제 및/또는 지연시키는 치료를 받을 수 있다.

[0228] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 다른 작용제의 적절한 용량은, 다른 작용제가 단독으로 또는 다른 물질과 조합으로 투여되는 임상 요법에서 이미 사용되는 용량과 거의 유사할 것이다. 투여량은 치료되는 병태에 따라 변경될 수 있을 것이다. 상기한 바와 같이, 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 감소된 수준으로 투여될 수 있다.

#### [0229] 나노입자 조성물

[0230] 본원에서 설명되는 나노입자 조성물은 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 (다양한 실시양태에서 본질적으로 그로 이루어지는) 나노입자를 포함한다. 수난용성 약물 (예컨대 탁산)의 나노입자는 예를 들어 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579, 및 7,820,788 및 또한 미국 특허 공개 번호 2006/0263434, 및 2007/0082838; PCT 특허 출원 공개 W008/137148에 개시되어 있다.

[0231] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 및 100 nm 중 임의의 하나 이하의 평균 또는 중간 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 150 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 100 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 20 내지 약 400 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 40 내지 약 200 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 멸균-여과가능하다.

[0232] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 내의 나노입자는 약 200 nm 이하, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중의 임의의 하나 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 모든 나노입자의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중의 임의의 하나)가 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중의 임의의 하나 이하를 비롯하여 약 200 nm 이하의 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 모든 나노입자의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중의 임의의 하나)가 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 중의 임의의 하나를 포함하는 약 20 내지 약 400 nm의 범위 내에 속한다.

[0233] 일부 실시양태에서, 운반 단백질은 디설피드 결합을 형성할 수 있는 술폰히드랄기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 내의 적어도 약 5% (예를 들어 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중의 임의의 하나 포함)의 운반 단백질이 가교결합된다 (예를 들어 하나 이상의 디설피드 결합을 통해 가교결합된다).

[0234] 일부 실시양태에서, 나노입자는 운반 단백질, 예컨대 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)으로 코팅된 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 나노입자 및 비-나노입자 형태의 탁산을 모두 포함하고, 여기서 조성물 내의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중의 임의의 하나의 탁산은 나노입자 형태이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 내의 탁산은 나노입자 중량의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중의 임의의 하나 초과를 구성한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 비-중합체 매트릭스를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중합체 물질 (예컨대 중합체 매트릭스)이 실질적으로 없는 탁산의 코어를

포함한다.

- [0235] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물에는 계면활성제 (예컨대 크레모포르®, 트윈 80, 또는 타산의 투여를 위해 사용되는 다른 유기 용매)가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5% 또는 1% 중 임의의 하나 미만의 유기 용매를 함유한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 운반 단백질 (예컨대 알부민) 및 타산의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 15:1 이하, 예를 들어 약 10:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 운반 단백질 (예컨대 알부민) 및 타산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 13:1, 약 4:1 내지 약 12:1, 약 5:1 내지 약 10:1 중의 임의의 하나의 범위 내에 속한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 내의 운반 단백질 및 타산의 중량비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15 또는 그 미만 중의 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 운반 단백질 (예컨대 알부민) 및 타산의 중량비는 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, 약 1:1 내지 약 1:1 중 임의의 하나이다.
- [0236] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 상기 특징 중 하나 이상을 포함한다.
- [0237] 본원에서 설명되는 나노입자는 건조 제제 (예컨대 동결건조된 조성물) 내에 존재하거나 또는 생체적합성 매질 내에 현탁될 수 있다. 적합한 생체적합성 매질은 물, 완충된 수성 매질, 염수, 완충된 염수, 임의로 완충된 아미노산 용액, 임의로 완충된 단백질 용액, 임의로 완충된 당 용액, 임의로 완충된 비타민 용액, 임의로 완충된 합성 중합체 용액, 지질-함유 에멀전 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0238] 본원에서 설명되는 나노입자는 타산 및 운반 단백질을 포함한다. 용어 "단백질"은 선형 또는 분지형이고/이거나, 변형된 아미노산을 포함하고/하거나, 비-아미노산이 개재될 수 있는 임의의 길이 (전장 또는 단편 포함)의 아미노산의 폴리펩티드 또는 중합체를 의미한다. 또한, 이 용어는 천연적으로 또는 개입, 예를 들어, 디설피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형에 의해 변형된 아미노산 중합체도 포함한다. 또한, 상기 용어에는, 예를 들어, 아미노산의 하나 이상의 유사체 (예를 들어, 비천연 아미노산 등 포함), 및 당업계에 공지된 다른 변형을 함유하는 폴리펩티드도 포함된다. 본원에서 설명되는 단백질은 천연 생성되거나, 즉, 천연 공급원 (예컨대 혈액)으로부터 얻거나 또는 유래하거나, 또는 합성될 수 있다 (예컨대 화학적으로 합성되거나 재조합 DNA 기술에 의해 합성될 수 있다).
- [0239] 적합한 운반 단백질의 예는 혈액 또는 혈장 내에서 정상적으로 발견되는 단백질을 포함하고, 이것은 알부민, IgA를 포함하는 이뮤노글로불린, 지단백질, 아포지단백질 B, 알파-산 당단백질, 베타-2-거대글로불린, 티로글로불린, 트랜스페린, 피브로넥틴, 인자 VII, 인자 VIII, 인자 IX, 인자 X 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 운반 단백질은 비-혈액 단백질, 예컨대 카제인, α-락트알부민, 및 β-락토글로불린이다. 운반 단백질은 천연에서 유래하거나 합성 방식으로 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민을 포함한다. 인간 혈청 알부민 (HSA)은  $M_r$  65K의 고도 가용성 구형 단백질이고, 585개의 아미노산으로 이루어진다. HSA는 혈장 내에 가장 풍부한 단백질이고, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70-80%를 차지한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개의 디설피드 다리, 1개의 유리 티올 (Cys 34), 및 단일 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. HSA 용액의 정맥내 사용은 신생아 고빌리루빈혈증의 치료에서의 교환 수혈 (예를 들어, 문헌 [Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)] 참조)과 함께 저혈량 쇼크의 예방 및 치료를 위해 권고된다 (예를 들어, 문헌 [Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)] 및 [Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)] 참조). 다른 알부민, 예컨대 소 혈청 알부민이 고려된다. 그러한 비-인간 알부민의 사용은 예를 들어 비-인간 동물, 예컨대 가축에서 이들 조성물의 사용의 측면 (가정 애완동물 및 농업 측면 포함)에서 적절할 수 있다.
- [0240] 인간 혈청 알부민 (HSA)는 다수의 소수성 결합 부위 (지방산에 대해 총 8개, HSA의 내인성 리간드)를 가지고, 다양한 세트의 타산, 특히 중성 및 음하전된 소수성 화합물에 결합한다 (Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill New York (1996)). 2개의 고친화도 결합 부위가 HSA의 하위도메인 IIA 및 IIIA에서 제시되었고, 이는 극성 리간드 특징부에 대한 부착점으로서 기능을 하는 표면 근처에 하전된 라이신 및 아르기닌 잔기를 갖는 고도로 신장된 소수성 포켓이다 (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)]). 파클리탁셀 및 프로포폴이 HSA에 결합하는 것으로 밝혀졌다 (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. Anestesiol. Reanim., 41, 308-12 (1994)] 참조). 추가로, 도세탁셀이 또한 인간 혈장 단백질에 결합하는 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 문헌 [Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)] 참조).

[0241] 조성물 내의 운반 단백질 (예컨대 알부민)은 일반적으로 탁산에 대한 담체로서 역할을 하고, 즉, 조성물 내의 운반 단백질은 탁산을 수성 매질 내에 보다 쉽게 현탁가능하도록 만들거나 운반 단백질을 포함하지 않는 조성물에 비해 현탁액을 유지하는 것을 돕는다. 이것은 탁산을 가용화하기 위한 독성 용매 (또는 계면활성제)의 사용을 피할 수 있어서, 개체 (예컨대 인간)에 대한 탁산 투여시의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물에는 계면활성제, 예컨대 크레모포르 (크레모포르 EL® (바스프 (BASF)) 포함)이 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물에는 계면활성제가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 나노입자 조성물이 개체에게 투여될 때 개체에서 하나 이상의 부작용(들)을 야기할 정도로 조성물 내의 크레모포르 또는 계면활성제의 양이 충분하지 않으면, 조성물에는 "크레모포르가 실질적으로 없거나" 또는 "계면활성제가 실질적으로 없다".

[0242] 본원에서 설명되는 조성물 내의 운반 단백질의 양은 조성물 내의 다른 성분에 따라 상이할 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 현탁액 내에, 예를 들어 안정한 콜로이드성 현탁액 (예컨대 나노입자의 안정한 현탁액)의 형태 내에 탁산을 안정화하기 위해 충분한 양의 운반 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 운반 단백질은 수성 매질 내에 탁산의 침강 속도를 감소시키는 양으로 존재한다. 입자-함유 조성물에 대해, 운반 단백질의 양은 또한 탁산의 나노입자의 크기 및 밀도에 따라 결정된다.

[0243] 탁산은 연장된 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 임의의 시간 동안 수성 매질 내에 현탁된 (예컨대 가시적인 침전 또는 침강 없이) 상태로 유지되면 수성 현탁액 내에 "안정화된" 것이다. 현탁액은 개체 (예컨대 인간)에 대한 투여를 위해, 반드시는 아니지만 일반적으로 적합하다. 현탁액의 안정성은 저장 온도 (예컨대 실온 (예컨대 20-25°C) 또는 냉장 조건 (예컨대 4°C))에서 일반적으로 (그러나, 반드시는 아님) 평가된다. 예를 들어, 현탁액은 현탁액의 제조 약 15분 후에 육안상으로 또는 1000배의 광학 현미경 하에 관찰할 때 가시적인 응결 또는 입자 응집을 보이지 않는다면 저장 온도에서 안정하다. 안정성은 또한 가속화된 시험 조건 하에, 예컨대 약 40°C를 초과하는 온도에서 평가할 수 있다.

[0244] 일부 실시양태에서, 운반 단백질은 탁산을 특정 농도로 수성 현탁액 내에 안정화하기 위해 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물 내의 탁산의 농도는 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 약 5 mg/ml 중 임의의 하나를 비롯하여 약 0.1 내지 약 100 mg/ml이다. 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 중의 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 운반 단백질은 조성물에 계면활성제 (예컨대 크레모포르)가 없도록 또는 실질적으로 없도록 계면활성제 (예컨대 크레모포르)의 사용을 피하는 양으로 존재한다.

[0245] 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 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))의 운반 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 약 0.5% 내지 약 5% (w/v)의 운반 단백질을 포함한다.

[0246] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 운반 단백질, 예를 들어, 알부민 대 탁산의 중량비는 충분한 양의 탁산이 세포에 결합하거나 세포에 의해 수송되도록 하는 것이다. 운반 단백질 대 탁산의 중량비는 상이한 운반 단백질 및 탁산 조합물에 대해 최적화되어야 할 것이지만, 일반적으로 운반 단백질, 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, 운반 단백질 대 탁산 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 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 운반 단백질 (예컨대 알부



민) 및 탁산의 중량비는 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, 약 1:1 내지 약 1:1 중 임의의 하나이다.

[0247] 일부 실시양태에서, 운반 단백질은 조성물이 심각한 부작용 없이 개체 (예컨대 인간)에게 투여되도록 한다. 일부 실시양태에서, 운반 단백질 (예컨대 알부민)은 인간에 대한 탁산 투여의 하나 이상의 부작용을 감소시키기 위해 효과적인 양으로 존재한다. 용어 "탁산 투여의 하나 이상의 부작용을 감소시키는"은 탁산에 의해 야기되는 하나 이상의 바람직하지 않은 효과, 및 탁산을 전달하기 위해 사용된 전달 비히클 (예컨대 탁산을 주사에 적합하도록 하는 용매)에 의해 야기된 부작용의 감소, 경감, 제거, 또는 회피를 나타낸다. 그러한 부작용은 예를 들어, 골수억제, 신경독성, 과민증, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 말초 신경병증, 호중구감소성 발열, 아나필락시스 반응, 정맥 혈전증, 혈관외유출, 및 이들의 조합을 포함한다. 그러나, 이들 부작용은 단지 예시적이고, 탁산과 연관된 다른 부작용, 또는 부작용의 조합이 감소될 수 있다.

[0248] 일부 실시양태에서, 조성물은 아브락산® (nab-파클리탁셀)을 포함한다. 아브락산은 직접 주사가 가능한 생리학적으로 용액에 분산될 수 있는 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 파클리탁셀의 제제이다. 적합한 수성 매질, 예컨대 0.9% 염화나트륨 주사 또는 5% 텍스트로스 주사 내에 분산될 때, 아브락산®은 파클리탁셀의 안정한 콜로이드성 현탁액을 형성한다. 콜로이드성 현탁액 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 130 나노미터이다. HSA는 물에 잘 녹기 때문에, 아브락산®은 묽은 농도 (0.1 mg/ml 파클리탁셀)로부터 진한 농도 (20 mg/ml 파클리탁셀) (예를 들어 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 5 mg/ml 포함)의 광범위한 농도로 재구성될 수 있다.

[0249] 나노입자 조성물의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 함유하는 나노입자는 고전단력의 조건 (예를 들어, 초음파 처리, 고압 균질화 등) 하에 제조될 수 있다. 이들 방법은 예를 들어 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579, 7,820,788 및 또한 미국 특허 공개 번호 2007/0082838, 2006/0263434 및 PCT 출원 W008/137148에 개시되어 있다.

[0250] 간단히 설명하면, 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 유기 용매에 용해시키고, 용액을 인간 혈청 알부민 용액에 첨가할 수 있다. 혼합물을 고압 균질화에 적용한다. 이어서, 유기 용매를 증발에 의해 제거할 수 있다. 얻어진 분산액을 추가로 동결건조할 수 있다. 적합한 유기 용매는 예를 들어, 케톤, 에스테르, 에테르, 염소화 용매, 및 당업계에 공지된 다른 용매를 포함한다. 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 비)일 수 있다.

#### [0251] 나노입자 조성물 내의 다른 성분

[0252] 본원에서 설명되는 나노입자는 다른 작용제, 부형제, 또는 안정화제를 포함하는 조성물 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 나노입자의 음 제타 전위를 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위해, 특정 음하전된 성분을 첨가할 수 있다. 그러한 음하전된 성분은 글리콜산, 콜산, 케노데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코케노데옥시콜산, 타우로케노데옥시콜산, 리토콜산, 우르소데옥시콜산, 데히드로콜산 등으로 이루어지는 담즙산의 담즙산염; 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린, 및 디팔미토일포스파티딜콜린을 포함하는 레시틴 (난황) 기반 인지질을 포함하는 인지질, L- $\alpha$ -디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아리올포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화 대두 포스파티딜콜린 (HSPC)을 포함하는 다른 인지질, 및 다른 관련 화합물을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 음하전된 계면활성제 또는 유화제, 예를 들어, 나트륨 콜레스테릴 술페이트 등도 첨가제로서 적합하다.

[0253] 일부 실시양태에서, 조성물은 인간에 투여하기 위해 적합하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수의 측면, 가정 애완동물 및 농업용 동물에서와 같이 포유동물에 투여하기 위해 적합하다. 나노입자 조성물의 매우 다양한 적합한 제제가 존재한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596, 6,096,331 및 7,820,788 참조). 다음 제제 및 방법은 단지 예시적이고, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하지 않는다. 경구 투여에 적합한 제제는 (a) 액체 용액, 예컨대 희석제, 예컨대 물, 염수, 또는 오렌지 주스에 용해된 유효량의 화합물, (b) 고체 또는 과립으로서 소정량의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 사체 (sachet) 또는 정제, (c) 적절한 액체 내의 현탁액, 및 (d) 적합한 예멸전으로 이루어질 수 있다. 정제 형태는 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 나트륨, 탈크, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제, 향미제, 및 약리학상 적합한 부형제 중의 하

나 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 향미제, 대체로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 내의 활성 성분을 포함할 수 있고, 또한 활성 성분에 추가로 당업계에 공지된 상기 부형제를 함유하는 불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아, 에멀전, 겔 등에 활성 성분을 포함하는 향정을 포함할 수 있다.

[0254] 적합한 담체, 부형제, 및 희석제의 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 염수 용액, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 스테아르산마그네슘, 및 광유를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 제제는 윤활제, 습윤제, 유화 및 현탁제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 추가로 포함할 수 있다.

[0255] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제를 의도된 수용자의 혈액과 상용성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁제, 가용화제, 비후제, 안정화제, 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있고, 단지 사용 직전에 주사용 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 물의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조 (동결건조) 조건으로 저장할 수 있다. 즉석 (extemporaneous) 주사 용액 및 현탁액은 이전에 설명한 종류의 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조할 수 있다. 주사가 가능 제제가 바람직하다.

[0256] 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 7.0 중의 임의의 pH 범위를 갖도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는 예를 들어 약 6.5, 7, 또는 8 이상 (예컨대 약 8)을 비롯하여 약 6 이상으로 제제화된다. 조성물은 또한 적합한 장성 (tonicity) 개질제, 예컨대 글리세롤의 첨가에 의해 혈액과 등장성이 되도록 만들 수 있다.

#### [0257] 키트, 의약, 및 조성물

[0258] 본 발명은 본원에서 설명되는 방법에 유용한 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트, 및 단위 투여 형태를 또한 제공한다. 또한, 의약으로서의 용도 및/또는 의약의 제조를 위한 용도의 측면에서 본원에서 설명되는 임의의 용도를 제공한다.

[0259] 본 발명의 키트는 탁산-함유 나노입자 조성물 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제품) 및/또는 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하고, 일부 실시양태에서 임의의 본원에 기재된 방법에 따라 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 키트는 치료에 적합한 개체의 선택에 대한 설명을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 키트에 제공된 설명서는 일반적으로 라벨 또는 포장 삽입물 (예를 들어, 키트에 포함된 종이 시트) 상의 글로 표현된 설명서이지만, 기기 판독가능 설명서 (예를 들어, 자기 또는 광 저장 디스크에 저장된 설명서)도 허용가능하다.

[0260] 일부 실시양태에서, 키트는 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제, 및 c) 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료를 위해 나노입자 및 다른 작용제를 동시에, 순차적으로, 또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀 중 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 키트는 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제, 및 c) 증식성 질환 (예컨대 암)의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 다른 작용제를 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함한다.

[0261] 일부 실시양태에서, 키트는 a) 운반 단백질 (예컨대 알부민)로 코팅된 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 c) 증식성 질환 (예컨대 암)의 치료를 위해 나노입자 조성물을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 c) 증식성 질환 (예컨대 암)의 효과적인 치료를 위해 나노입자 조성물을 동시에, 순

차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함한다.

- [0262] 나노입자 및 다른 작용제는 별개의 용기 내에 또는 단일 용기 내에 제공될 수 있다. 키트는 하나의 별개의 조성물 또는 2개 이상의 조성물 (여기서, 하나의 조성물은 나노입자를 포함하고, 하나의 조성물은 다른 작용제를 포함한다)을 포함할 수 있음이 이해된다.
- [0263] 본 발명의 키트는 적합한 포장 내에 존재한다. 적합한 포장은 바이알, 병, 단지 (jar), 가요성 용기 (예를 들어, 밀봉 마일라 (Mylar) 또는 플라스틱 백) 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 키트는 임의로 추가의 성분, 예컨대 완충제 및 해석상의 정보를 제공할 수 있다. 따라서, 본원은 바이알 (예컨대 밀봉 바이알), 병, 단지, 가요성 용기 등을 포함하는 제품을 또한 제공한다.
- [0264] 나노입자 조성물의 사용에 관련한 설명서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 투여량, 투여 계획, 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 (bulk) 포장 (예를 들어, 다중-용량 포장) 또는 하위-단위 용량일 수 있다. 예를 들어, 연장된 기간, 예컨대 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 그 초과 중의 임의의 기간 동안 개체의 효과적인 치료를 제공하기 위해 본원에 개시된 바와 같은 충분한 투여량의 탁산 (예컨대 탁산)을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 또한 다수의 단위 용량의 탁산 및 제약 조성물, 및 사용 설명서를 포함할 수 있고, 약국, 예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국에서 보관 및 사용을 위해 충분한 양으로 포장될 수 있다.
- [0265] 증식성 질환을 치료하기 위한 의약을 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀 중 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 키트는 a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제, 및 c) 증식성 질환 (예컨대 암)의 효과적인 치료를 위해, 나노입자 및 다른 작용제를 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함한다.
- [0266] 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)을 치료하기 위한 의약을 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀 중 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 아자시티딘이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 아자시티딘, 및 c) 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 아자시티딘을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 데시타빈이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 데시타빈, 및 c) 림프성 신생물 (예를 들어, CLL/SLL 또는 림프종, 예컨대 불응성 DLBC 림프종)의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 데시타빈을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0267] 난소암을 치료하기 위한 의약을 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀 중 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 아자시티딘이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 아자시티딘, 및 c) 난소암의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 아자시티딘을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 데시타빈이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 데시타빈, 및 c) 난소암의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 데시타빈을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0268] 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)을 치료하기 위한 의약을 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내



의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀 중 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 아자시티딘이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 아자시티딘, 및 c) 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 아자시티딘을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 데시타빈이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 데시타빈, 및 c) 자궁내막암 (예를 들어 자궁암)의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 데시타빈을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0269] 폐암을 치료하기 위한 의약을 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀 중 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 아자시티딘이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 아자시티딘, 및 c) 폐암의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 아자시티딘을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 데시타빈이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 데시타빈, 및 c) 폐암의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 데시타빈을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0270] 육종을 치료하기 위한 의약을 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀 중 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 아자시티딘이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 아자시티딘, 및 c) 육종의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 아자시티딘을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 데시타빈이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 데시타빈, 및 c) 육종의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 데시타빈을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0271] 췌장암을 치료하기 위한 의약을 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀 중 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 아자시티딘이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 아자시티딘, 및 c) 췌장암의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 아자시티딘을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 데시타빈이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 데시타빈, 및 c) 췌장암의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 데시타빈을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0272] 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)을 치료하기 위한 의약을 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 a) 타산 (예컨대 파클리탁셀) 및 운반 단백질 (예컨대 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 오르타탁셀 중 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 아자시티딘이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 아자시티딘, 및 c) 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 효과적인 치료를 위해 나노입자



및 아자시티딘을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 하나 이상의 다른 작용제는 데시타빈이다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 조성물, 및 b) 데시타빈, 및 c) 유방암 (예를 들어, HER2 음성 유방암 또는 예를 들어, 삼중 음성 유방암)의 효과적인 치료를 위해 나노입자 및 데시타빈을 동시에, 순차적으로, 및/또는 공동으로 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

- [0273] 나노입자 및 다른 작용제는 별개의 용기 또는 단일 용기 내에 제공될 수 있다. 의약은 하나의 별개의 조성물 또는 2개 이상의 조성물 (여기서, 하나의 조성물은 나노입자를 포함하고, 하나의 조성물은 또 다른 작용제를 포함한다)을 포함할 수 있다고 이해된다.
- [0274] 본 발명의 키트, 의약, 및 조성물은 본원에서 설명되는 임의의 하나 이상의 측면 또는 파라미터를 포함할 수 있다.
- [0275] **예시적인 실시양태**
- [0276] 한 측면에서, 본 발명은 개체에게 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0277] 상기 측면의 한 실시양태에서, 상기 다른 작용제는 히스톤 데아세틸라제의 억제제이다.
- [0278] 상기 측면의 한 실시양태에서, 상기 다른 작용제는 보리노스타트이다.
- [0279] 추가의 실시양태에서, 방법은 상기 개체에게 백금-기반 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0280] 상기 측면의 한 실시양태에서, 상기 다른 작용제는 DNA 메틸트랜스퍼라제의 억제제이다.
- [0281] 추가의 실시양태에서, 다른 작용제는 아자시티딘이다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 다른 작용제는 데시타빈이다.
- [0282] 상기 실시양태의 또 다른 추가의 실시양태에서, 증식성 질환은 암이다. 추가의 실시양태에서, 암은 유방암이다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 개체는 ER, PR, 또는 HER2에 대해 음성이다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 개체는 ER, PR, 및 HER2에 대해 음성이다.
- [0283] 상기 실시양태의 추가의 실시양태에서, 암은 난소암이다.
- [0284] 상기 실시양태의 추가의 실시양태에서, 암은 비-소세포 폐암이다.
- [0285] 상기 실시양태 중 임의의 하나의 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 다른 작용제는 동시에 투여된다.
- [0286] 상기 실시양태 중 임의의 하나의 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 다른 작용제는 순차적으로 투여된다.
- [0287] 상기 실시양태 중 임의의 하나의 또 다른 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 다른 작용제는 공동으로 투여된다.
- [0288] 상기 실시양태 중 임의의 하나의 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다.
- [0289] 상기 실시양태 중 임의의 하나의 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이다.
- [0290] 상기 실시양태 중 임의의 하나의 실시양태에서, 운반 단백질은 알부민이다. 추가의 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 알부민 및 타산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1 미만이다. 추가의 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 알부민 및 타산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 미만이다.
- [0291] 상기 실시양태 중 임의의 하나의 실시양태에서, 개체는 인간이다.
- [0292] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0293] 또 다른 측면에서, 본 발명은 a) 타산 및 운반 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 세포 내의 후성유전학을 변경시키는 유효량의 하나 이상의 다른 작용제를 포함하는 의약을 제공한다.

- [0294] 당업자는 본 발명의 범위 및 취지 내에서 여러 실시양태가 가능함을 알 것이다. 이제 본 발명을 다음 비제한적인 실시예를 참조하여 보다 상세히 설명할 것이다. 다음 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 물론 어떠한 방식으로든 그 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0295] 실시예
- [0296] 실시예 1. HER2-음성 원발성 수술가능 유방암에서 보리노스타트를 사용하거나 사용하지 않으면서 카르보플라틴 및 nab-파클리탁셀 (CP)을 사용한 치료.
- [0297] 본 연구는 적출되지 않은 병기 II-III HER2-음성 유방암이 있는 여성에서 매일 보리노스타트 400 mg 경구 ("po") 투여 (7일마다 처음 3일)와 함께 12주 용량의 카르보플라틴 ("C") (AUC 2) 및 nab-파클리탁셀 ("P") (100 mg/m<sup>2</sup>)의 안전성을 조사하기 위한 준비기 (run-in phase) 및 무작위 II상 부분을 모두 포함한다. 무작위 이중-맹검 II상 연구의 목적은 HER2-음성 원발성 수술가능 유방암에서 수술전 전신 요법 (PST)으로서 보리노스타트를 사용하거나 사용하지 않으면서 카르보플라틴 및 nab-파클리탁셀 (CP)에 대한 반응 및 대용 (surrogate) 바이오마커를 평가하기 위한 것이었다.
- [0298] 연구의 1차 목표는 1차 병리학적 완전 반응률 (pCR)을 평가하기 위한 것이었다. 연구의 2차 목표는 이들 환자에서 이들 요법의 안전성을 평가하고; 임상 반응률을 평가하고; FDG PET에서 SUV의 기준선 및 변화 (C1D15)와 CP +/- 보리노스타트에 대한 임상 및 병리학적 반응의 상관관계를 조사하고; 증식 및 아포토시스의 기준선 및 C1D15 마커와 CP +/- 보리노스타트에 대한 임상 및 병리학적 반응의 상관관계를 조사하기 위한 것이다. 연구의 조사 목표는 기저-유사 종양 및 비 기저-유사 종양을 갖는 여성에서 요법에 대한 임상 및 병리학적 반응을 비교하고; 유전자 메틸화 및 발현 프로파일의 기준선 및 변화를 평가하고; 조직 히스톤 아세틸화의 기준선 및 변화를 평가하기 위한 것이었다.
- [0299] 비-무작위 준비기는 연구할 보리노스타트의 용량을 확인하기 위해 6-12명의 대상체가 등록된 1차 연구 전에 시행되었다. 1차 연구는 화학요법 및 위약 또는 화학요법 및 보리노스타트제로의 1:1 무작위 배정을 이용한 무작위 이중-맹검 II상 연구이었다. 적격 환자는 호르몬 수용체 상태에 의해 분류하였다. 2개의 치료 아암 (arm) 사이의 반응률의 정식 비교는 없었다. 아암당 31명의 환자의 샘플 크기는 80% 검증력 및 10% 타입 I 오류율의 사이먼 (Simon) 2-단계 설계를 사용하여 10%의 널 (null) 반응률로부터 25% pCR 비율의 검출을 가능하게 할 것이다.
- [0300] 연구 설계를 도 1에 제시한다. 적격 환자를 (i) 12주 용량의 카르보플라틴 ("C") (AUC 2) 및 nab-파클리탁셀 ("P") (100 mg/m<sup>2</sup>) 또는 (ii) 매일 보리노스타트 400 mg 경구 ("po") 투여 (7일마다 처음 3일)와 함께 12주 용량의 카르보플라틴 ("C") (AUC 2) 및 nab-파클리탁셀 ("P") (100 mg/m<sup>2</sup>)을 투여하도록 무작위로 선정하였다. N= 62 (각각의 아암에 대해 31명의 참여자).
- [0301] 적격 여성은 확정적 수술 또는 수술전 전신 요법을 기다리고 있는 18세 이상이었다. 연구를 위한 적격성 기준은 다음을 포함하였다: 조직학상 확인된 침습성 유방암; 임의의 EP 또는 PR 상태; HER2-음성; T2, T3, 또는 T4 병변, 임의의 N, M0 또는 T1c, N1-3, M0; ECOG 수행 상태 0-1; 적절한 혈액 계수 및 장기 기능 (ANC  $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ; 혈소판 계수  $\geq 150,000/\text{mm}^3$ ; 헤모글로빈  $\geq 9 \text{ g/dL}$ ; 크레아티닌  $\leq$  정상의 상한 (ULN)의 1.5배 (크레아티닌 클리어런스  $\geq 50 \text{ mL/min}$ ); 정상 한계의 빌리루빈; 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 ("AST") 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제 ("ALT")  $\leq 2.5$ 배 (ULN) 포함; 현재의 암에 대해 선행 화학요법, 방사선 요법 또는 호르몬 요법 미실시.
- [0302] 6명의 여성은 용량-제한 독성 없이 준비기를 완료하였다. 6명의 환자를 II상 부분에 무작위 배정하였고, 2명의 여성이 II상 부분을 완료하였다. 환자 특징을 표 1에 제시한다.

표 1

특징	준비기	2상
인원수	6	6
중앙값 연령 (범위)	48 (34 - 72)	48 (39-63)
중앙값 종양 크기, cm (범위)	6.5 cm (1.5 - 13)	6.5cm (3.5-11.5)
결절 상태		
- 음성	1 (17%)	0 (0%)
- 양성	5 (83%)	6 (100%)
수용체 상태		
- ER-/PR-	4 (67%)	2 (33%)
- ER+/PR+	2 (33%)	4 (66%)
- ER-/PR+	0 (0%)	0 (0%)

[0303]

[0304]

실시예 2. HER2-음성 원발성 수술가능 유방암에서 수술전 화학요법으로서 보리노스타트를 사용하거나 사용하지 않으면서 카르보플라틴 및 nab-파클리탁셀 (CP)을 사용한 치료에 대한 반응 및 대용 바이오마커의 평가.

[0305]

상기 무작위 이중-맹검 II상 시험은 수술에 의해 제거할 수 있는 유방암이 있는 여성에서 보리노스타트를 사용하거나 사용하지 않으면서 카르보플라틴 및 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제 (nab-파클리탁셀)의 치료 효과를 연구한다. 추가로, 본 연구는 보리노스타트를 사용하거나 사용하지 않으면서 카르보플라틴 및 nab-P (CP)를 사용한 치료에 대한 반응 및 대용 바이오마커를 평가한다.

[0306]

본 연구에 대한 2개의 아암이 존재한다. 아암 I은 활성 비교자이다: 환자에게 제1일에 카르보플라틴을 혈관내 ("IV") 및 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제를 IV 투여하고, 제1-3일에 경구 위약을 투여한다. 치료는 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성의 부재 하에 12주 동안 매주 반복한다. 아암 I에 대해 사용된 약물은 다음과 같다: IV로 투여된 카르보플라틴; IV로 투여된 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제; 및 경구 투여된 위약. 아암 II는 실험 과정이다: 환자에게 아암 I에서와 같이 카르보플라틴 및 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제를 및 제1-3일에 경구 보리노스타트를 투여한다. 치료는 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성의 부재 하에 12주 동안 매주 반복한다. 아암 II에 대해 사용된 약물은 다음과 같다: IV로 투여된 카르보플라틴; IV로 투여된 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제; 경구 투여된 보리노스타트.

[0307]

연구의 1차 목표는 보리노스타트를 사용하거나 사용하지 않으면서 카르보플라틴 및 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제 (CP)를 포함하는 선행 보조 요법으로 치료된 HER2-음성 원발성 수술가능 유방암 환자에서 병리학 적 완전 반응률 (pCR)을 결정하기 위한 것이다. 연구의 2차 목표는 이들 환자에서 이들 요법의 안전성을 평가하고; 이들 요법으로 치료된 환자에서 임상 완전 반응률 (cCR)을 추정하기 위해; 이들 요법으로 치료된 환자에서 FDG-PET에서 대용 흡수 값 (SUV)의 기준선 및 변화 (제15일)와 병리학적 및 임상적 반응의 상관관계를 조사하고; 제15일에 SUV의  $\geq 25\%$  또는  $\geq 50\%$  감소를 보이는 여성의 및 %가 보리노스타트의 사용 또는 미사용 하에 pCR 및 cCR 내지 CP를 달성하는지를 결정하고; 증식 마커의 기준선 및 변화와 이들 요법으로 치료된 환자에서 병리학적 및 임상적 반응의 상관관계를 조사하고; 이들 요법으로 치료된 환자에서 장기적인 결과 (예를 들어, 유방암의 재발, 새로운 암의 발생, 또는 사망)를 평가하기 위한 것이다. 3차 목표는 후보 유전자 메틸화 및 발현 프로파일의 기준선 및 변화를 평가하고; 조직 및 말초 혈액 단핵 세포 히스톤 아세틸화의 기준선 및 변화를 평가하고; 기저-유사 특징 대 다른 하위유형을 갖는 여성에서 cCR 및 pCR을 비교하기 위한 것이다.

[0308]

연구를 위한 환자 적격성은 18세 이상; 여성; 건강한 지원자 없음을 포함한다. 질환 특징에 대한 기준은 다음을 포함한다: 코어 바늘 생검에 의해 조직학상 확인된 침윤성 유관 유방암 (혼합 유관 및 소엽 (lobular) 질환은 허용됨; 침윤성 소엽 암은 준비기 부분에서만 허용됨); 다음 임상 병기 기준 중의 하나를 충족하는 적출되지 않은, 임상적으로 측정가능한 질환: (i) T2, T3, 또는 T4 병변, 임의의 N, M0, (ii) T1c, N1-3, M0; 확정적 수술 전에 화학요법이 계획된 1차 연구 부분에 적절한 동측 유방으로의 피부 전이를 갖는 환자; HER2-음성 질환; 다음 기준 중의 하나를 충족하는 호르몬 수용체 상태: (i) 에스트로겐 수용체 (ER)-음성 및 프로게스테론 수용체 (PR)-음성, (ii) ER-양성 (II 또는 III 등급) 및 PR-양성 또는 PR-음성 (주: 준비기 부분에 대한 임의의 ER 또는 PR 상태).

[0309]

환자 특징은 다음을 포함한다: ECOG 수행 상태 0-1; 상세불명의 폐경 상태;  $ANC \geq 1,500/mm^3$ ; 혈소판 계수  $\geq$

150,000/mm<sup>3</sup>; 헤모글로빈  $\geq 9$  g/dL; 크레아티닌  $\leq$  정상 상한 (ULN)의 1.5배; 크레아티닌 클리어런스  $\geq 50$  mL/min; 총 정상 빌리루빈; AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)  $\leq 2.5$ 배 (ULN); 알칼리성 포스파타제  $\leq 2.5$ 배 ULN; INR  $\leq 1.5$  (또는 환자가 안정한 용량의 치료 와파린 투여중인 경우 범위내 (in-range) INR, 대체로 2 내지 3) 및 PTT  $\leq$  ULN이 되도록 하는 PT; 기준선 심전도 (ECG)에서 PR 연장 또는 AV 차단에 대한 증거 부재로 규정되는 적절한 심장 기능; 치료 동안 및 그 후 적어도 3개월 동안 효과적인 비-호르몬 피임의 사용 의지; 비임신 또는 수유; 2등급 이상의 기존재하는 말초 신경병증의 부재; 폴리소르베이트 80으로 제제화된 임의의 약물에 대한 또는 이. 콜라이 (*E. coli*)-유래 생성물에 대한 심한 과민 반응 병력의 부재; 보리노스타트에 유사한 화학 또는 생물학 조성의 화합물에 기인한 알레르기 반응 병력의 부재; 조사자의 의견에 의거하여 상기 요법 도중 환자를 잠재적으로 심각한 합병증의 위험에 처하게 하는 의학적 병태의 부재.

[0310] 환자의 선행 공동 요법에 대한 기준은 다음을 포함한다: 선행 발프로산 또는 다른 히스톤 데아세틸라제 억제제 후의 적어도 4주; 상기 암에 대한 선행 화학요법, 방사선요법, 또는 내분비 요법 미실시 (환자가 기준선 연구 생검 1개월 이상 전에 치료를 중단한 경우에 한해 유방암의 예방을 위한 선행 타목시펜 또는 람록시펜 또는 또 다른 작용제는 허용됨); 과거 5년 내에 선행 암에 대한 전신 치료 미실시 (1차 연구 부분); 상기 암에 대한 선행 또는 진행중인 전신 치료 미실시 (1차 연구 부분); HIV-양성 환자에 대한 공동 조합 항레트로바이러스 요법 미실시; 다른 공동 히스톤 데아세틸라제 억제제 미투여; 다른 공동 화학요법, 항에스트로겐 요법, 방사선요법, 또는 다른 시험용 전신 요법 미실시; 다른 공동 생물학적 요법 미실시; 다른 공동 시험용 약물 미실시.

[0311] 연구는 무작위 II상 연구 (1차 연구 부분) 및 6-12명의 환자 준비기 부분을 포함한다. 준비기 부분에 대해, 환자에게 제1일에 카르보플라틴 IV 및 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제 IV 및 제1-3일에 경구 보리노스타트를 투여한다. 치료는 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성의 부재 하에 12주 동안 매주 반복한다. 일단 화학요법 및 보리노스타트의 조합의 안전성이 확인되면, 후속적으로 등록된 환자를 1차 연구 부분에 포함시킨다.

[0312] 1차 연구 부분을 위해, 환자를 호르몬 수용체 상태 (에스트로겐 수용체 (ER)-음성 및 프로게스테론 수용체 (PR)-음성 대 ER-양성 및/또는 PR-양성)에 의해 분류한다. 환자를 2개의 치료 아암 중의 하나로 무작위로 배정한다. 아암 I: 환자에게 제1일에 카르보플라틴 IV 및 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제 IV 및 제1-3일에 경구 위약을 투여한다. 치료는 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성의 부재 하에 12주 동안 매주 반복한다. 아암 II: 환자에게 아암 I에서와 같이 카르보플라틴 및 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제제를 및 제1-3일에 경구 보리노스타트를 투여한다. 치료는 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성의 부재 하에 12주 동안 매주 반복한다.

[0313] 선행 보조 화학요법의 완료 후 2-4주 이내에, 환자는 주치의의 판단에 따라 유방 보존 수술 또는 유방절제술을 받는다.

[0314] 환자는 기준선, 제15일, 및 확정적 수술시에 종양 조직 생검을 받는다. 약물 메카니즘의 이해와 관련될 수 있는 반응 및 분자 프로파일에 대한 후보 마커를 확인하기 위해 면역조직화학 (IHC), RNA 추출, 및 RT-PCR을 사용한 유전자 발현 분석에 의해 샘플을 분석한다. 관련 유전자 (예를 들어, ER알파, APC-1, RAR베타, 시클린 D2, 트위스트, RASSF1A, 및 HIN-1)의 메틸화는 정량적 다중 메틸화-특이적 PCR에 의해 평가한다. 치료 결과로서 유전자 발현의 변화는 IHC 또는 정량적 RT-PCR에 의해 결정된다. 혈액 샘플은 DNA 메틸화 연구, 약물유전체 연구, 및 히스톤 아세틸화 검정을 위해 기준선, 제15일, 확정적 수술시에, 및 수술 4주 후에 수거한다. 또한, 환자는 표준화된 흡수 값에 의해 측정된 치료 반응을 평가하기 위해 기준선 및 제15일에 플루데옥시글루코스 F 18-양전자 방출 단층촬영 (FDG-PET) 또는 PET/CT를 받는다.

[0315] **실시예 3. 유방암 환자에서 요법에 대한 반응을 예측하기 위해 선행 보조 요법 전 및 선행 보조 요법 후의 FDG-PET의 사용.**

[0316] 본 연구는 초기 유방암이 있는 환자에서 선행 보조 요법에 대한 반응을 예측하기 위해 기능적 영상화 FDG-PET를 사용하였다. 초기 유방암이 있는 환자에 대해, 초기 유방암이 있는 여성에서 기준선 및 선행 보조 요법의 개시 후 7일에 FDG-PET를 수행하였다. 도 2는 2명의 환자로부터의 FDG-PET 결과를 보여준다. 환자 1 (상부, 도 2)은 FDG-PET를 기초로 할 때 선행 보조 요법 전에 우측 유방 종괴 (12.4의 표준화된 흡수 값 ("SUV")), 및 6.7로의 SUV 감소를 보였다. 환자 1은 요법에 부분 반응을 보였다. 환자 2 (하부, 도 2)는 FDG-PET를 기초로 할 때 선행 보조 요법 전에 좌측 유방 종괴 (31의 SUV), 및 9.9로의 SUV 감소를 보였다. 환자 2는 요법에 완전 반응을 보였다.

[0317] **실시예 4. 진행성 또는 전이성 고형 종양 및 유방암에 대한, 아브라칸®과 함께 아자시티딘 (비다자)의 I/II상**



## 임상 시험

- [0318] 본 연구는 고형 종양의 치료를 위한 아브락산® 및 아자시티딘의 효과를 평가한다.
- [0319] 진행성 및 고형 유방암 환자를 포함하는 진행성 또는 전이성 고형 종양 환자를 본 연구를 위해 모집한다. HER2 및 neu 음성인 유방암 환자를 모집한다.
- [0320] 아자시티딘은 50, 75, 및 100 mg/m<sup>2</sup>의 용량 수준에서 피하 또는 정맥내 투여된다. 투여는 5일 연속으로 매일 수행한다. 아브락산®은 4주 사이클에서 제8, 15, 및 22일에 100 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 정맥내 투여된다. 치료는 6회 사이클 동안 수행한다.
- [0321] 환자를 평가하기 위한 1차 종점은 전체 반응률, 안전성, 및 유해 사례를 포함한다. 환자를 평가하기 위한 2차 종점은 무진행 생존 및 임상 반응을 포함한다.
- [0322] **실시예 5. 아브락산 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제의 조합물로 치료한 NSCLC 환자에서 SPARC 발현의 상관성 연구.**
- [0323] 본 연구는 아브락산® 및 아자시티딘 또는 데시타빈의 조합물로 치료한 비-소세포 폐암 환자에서 SPARC 발현 수준을 평가한다.
- [0324] 비-소세포 폐암의 환자를 모집하여 3개의 군으로 나눈다. I군의 환자에게 아브락산®을 단독으로 투여한다. II군 환자에게 아브락산® 및 아자시티딘의 조합물을 투여한다. III군의 환자에게 아브락산® 및 데시타빈을 투여한다.
- [0325] 아자시티딘은 50, 75, 및 100 mg/m<sup>2</sup>의 용량 수준으로 피하 또는 정맥내 투여한다. 투여는 매주 5일 연속으로 매일 수행한다.
- [0326] 데시타빈은 매주 5일 연속으로 매일 20-45 mg/m<sup>2</sup>으로 정맥내 또는 피하 투여한다.
- [0327] 아브락산®은 4주 사이클 상의 제8, 15, 및 22일에 100 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 정맥내 투여한다.
- [0328] 치료는 6회 사이클 동안 수행한다. SPARC 발현 및 치료에 대한 반응 사이의 상관성을 분석한다.
- [0329] **실시예 6. 무흉선 마우스의 복강내 난소 암종 모델에서 데시타빈의 병용하 및 그의 부재하의 복강내 및 정맥내 아브락산®의 효능 평가.**
- [0330] 본 연구의 목적은 무흉선 마우스의 인간 난소 암종 (OVCAR-3)의 복강내 모델에서 아브락산® 단독 또는 데시타빈 ("DAC")과 조합한 복강내 치료 대 정맥내 아브락산® 단독 또는 데시타빈과 조합한 치료의 효능을 평가하고 비교하기 위한 것이다.
- [0331] 아브락산을 멸균 0.9% 염수로 재구성한 후 적절한 농도로 희석한다. 50 mg의 동결건조된 데시타빈/다코젠을 20 ml의 멸균 염수 내에 재구성한다. 1.5 ml 분취액을 -80℃에서 동결 보관한다. 투여 전에, 원액 용액의 분취액을 염수로 1:10 희석하여 (15 ml의 총 부피로 희석함), 2 mg/kg (대략 50 ml/마우스)로 IP 또는 IV 투여를 위한 0.25 mg/ml을 얻는다.
- [0332] 복강내 난소 암종 모델에서 복강내 및 정맥내 투여된 아브락산® 및 DAC의 효과를 평가하기 위해 총 99마리의 동물 (시험군당 적어도 9마리 동물)을 본 연구에 사용한다. 암컷 NCr 누드 마우스 (타코닉 (Taconic))를 연구에서 사용한다. 체중: 이식일에 20-30 그램. 연령: 무작위 배정일에 적어도 6주령; btc-x8014 ovc3/2.
- [0333] 종양 주입 절차: 각각의 동물을 칭량한 후, 1-4x10<sup>6</sup> OVCAR-3 세포를 복강내 주사한다. 세포를 0.5 ml의 포스페이트 완충 염수 (PBS) 내에 재현탁한다.
- [0334] 시험 품목 투여 (IP): 동물에게 이식 1주일 후에 시작하여 10 ml/kg의 아브락산 또는 DAC 또는 둘 모두를 복강내 (IP) 주사한다. 대조 동물에게는 10 ml/kg IP로 제공한다. 아브락산은 세포 이식 후 제8일에 시작하여 (투여 제1일) qdx5로 투여한다. DAC는 제-4, -3, -2일 및 제8, 9, 및 10일에 제공한다.
- [0335] 시험 품목 투여 (IV): 동물에게 이식 1주 후에 시작하여 10 ml/kg의 아브락산 또는 DAC 또는 둘 모두를 꼬리 정맥을 통해 정맥내 (IV) 주사한다. 대조 동물에게는 10 ml/kg으로 IP로 제공한다. 아브락산은 세포 이식 후 제8일에 시작하여 (투여 제1일) qdx5로 투여한다. DAC는 제-4, -3, -2일 및 제8, 9, 및 10일에 제공한다.

- [0336] 종양 성장 평가: 동물을 칭량할 때 육안으로 검사한다. 명백한 복부 팽창의 관찰 및 복부내 소피에 대한 촉진 을 수행하고, 발견을 기록한다.
- [0337] 체중: 동물을 종양 세포 주입 전에, 이어서 희생시까지 매주 2-3회 칭량한다.
- [0338] 임상 관찰: 동물을 전체적인 외형, 악액질, 및 다른 비정상에 대해 매일 1회 관찰한다.
- [0339] 사망률/이환률: 모든 동물을 사망률/이환률에 대해 매일 2회 검사한다. 연구 책임자에 의해 빈사 상태로 판단 된 임의의 동물을 안락사시킨다. 안락사시킨 동물 및 사후 경직 전에 죽은 것으로 발견된 임의의 동물을 연구 책임자 및 후원자 대표 (Sponsor Representative)의 판단에 따라 부검한다.
- [0340] 부검: 안락사 후에, 존재할 경우 복수액을 수집한다. 큰 종양을 절제하고, 3개의 절편으로 동일하게 나눈다. 종양의 1/3을 10% 중성 완충 포르말린 내에 밤새 담그고, 95% 에탄올에 옮기고, IHC 분석을 위해 실온에서 보관 한다. 다른 2개의 절편을 2개의 별개의 튜브에 분배하고, 유전자 어레이 및 메틸화 분석을 위해 액체 질소 내 에서 급속 냉동시킨다. 각각의 용기를 흑색 영구 마커로 표시하기 위해 크리오 (Cryo) 테이프를 사용한다.
- [0341] 상이한 치료군의 개요를 표 2에 제공한다.

표 2

치료군						
군	번호	처리	아브락산 용량	DAC 용량	빈도	경로
A	9	염수 대조군			Qdx5	IP
B	9	아브락산	13.4 mg/kg		Qdx5 (제 1, 2, 3, 4, 5일)	IP
C	9	아브락산	30.0 mg/kg		Qdx5 (제 1, 2, 3, 4, 5일)	IP
D	9	DAC		2 mg/kg	제 -4, -3, -2, 8, 9, 10 일	IP
E	9	DAC +	13.4 mg/kg	2 mg/kg	Qdx5 (제 1, 2, 3, 4, 5일) + 제 -4, -3, -2, 8, 9, 10 일	IP
F	9	DAC +	30.0 mg/kg	2 mg/kg	Qdx5 (제 1, 2, 3, 4, 5일) + 제 -4, -3, -2, 8, 9, 10 일	IP
G	9	아브락산	13.4 mg/kg		Qdx5 (제 1, 2, 3, 4, 5일)	IV
H	9	아브락산	30.0 mg/kg		Qdx5 (제 1, 2, 3, 4, 5일)	IV
I	9	DAC		2 mg/kg	제 -4, -3, -2, 8, 9, 10 일	IV
J	9	DAC +	13.4 mg/kg	2 mg/kg	Qdx5 (제 1, 2, 3, 4, 5일) + 제 -4, -3, -2, 8, 9, 10 일	IV
K	9	DAC +	30.0 mg/kg	2 mg/kg	Qdx5 (제 1, 2, 3, 4, 5일) + 제 -4, -3, -2, 8, 9, 10 일	IV

- [0342]
- [0343] 실시예 7. 진행성 또는 전이성 고형 종양 및 유방암이 있는 환자의 치료에서 나노입자 알부민 결합된 파클리탁 셀과 병용된 저메틸화제 아자시티딘의 I/II상 연구
- [0344] 본 연구는 불응성 진행성 또는 전이성 고형 종양, 예를 들어 림프종, 육종, 난소암, 폐암, 자궁내막암, 췌장암, 및 유방암의 치료를 위한 파클리탁셀 및 아자시티딘의 효과를 평가한다.
- [0345] 림프종을 포함하는 평가가능한 진행성 또는 전이성 고형 종양, 적절한 장기 기능, PS 0-2, 및 탁산을 포함하는 비제한된 선행 세포독성 화학요법의 환자가 적격 환자이었다. 3-6명의 환자의 코호트를 등록시키고, 치료하였 다.
- [0346] 점증하는 용량의 아자시티딘 ( $75-100 \text{ mg/m}^2$ )을 제1-5일에 환자에게 피하 투여한 후, 고정된 용량의 파클리탁셀 ( $100 \text{ mg/m}^2$ )을 총 6 사이클 동안 28일 사이클의 제8, 15, 및 22일에 투여하였다. 적절한 경우에 상관성 연구를 위해 혈청 및/또는 조직 샘플을 수집하였다.
- [0347] 환자는 초기에 비제한된 횟수의 선행 화학요법을 받도록 허용되었다. 그러나, 프로토콜은 처음 5명의 환자 중

2명이 용량 제한 독성을 경험하고 파클리탁셀의 용량 감소가 3명의 환자에서 발생한 후에 2회 이하의 선행 세포 독성 요법을 허용하도록 수정되었다. 모든 이환된 환자는 4회 이상의 선행 세포독성 요법을 받았다. 코호트 2는 동일한 용량 수준 (아자시티딘 75 mg/m<sup>2</sup>)으로 치료하였고, 용량 제한 독성은 보이지 않았다. 코호트 3은 다 음 용량 수준 (아자시티딘 100 mg/m<sup>2</sup>)으로 치료하였다. 4명 중 2명은 연장된 4등급 호중구감소증의 용량 제한 독성을 보였다. 따라서, 상기 요법에서 아자시티딘의 최대 허용 용량 (MTD)은 75 mg/m<sup>2</sup>이었다. 3명의 추가의 환자를 MTD 용량으로 치료하였고, 사이클 1에서 4등급 독성이 나타나지 않았다. 지금까지, 16명의 환자를 I상 부분에 등록시켰다. 2명의 환자는 질환 진행 때문에 사이클 1 완료 전에 제외되었다. 1명의 환자는 비순응성 때문에 사이클 4 후에 제외되었다.

[0348] 임상 활성은 불응성 미만형 대형 B 세포 림프종에서 1개의 지속적인 완전 반응, 난소암 및 자궁내막암에서 6개의 부분 반응, 폐, 육종 및 췌장암에서 4개의 안정한 질환, 유방암에서 1개의 비확인된 부분 반응, 및 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종에서 1개의 진행성 질환을 포함하였다. II상 부분의 2명의 유방암 환자는 비 확인된 부분 반응을 보였고, 계속 치료되고 있다.

[0349] 본 연구의 결과는 75 mg/m<sup>2</sup>의 아자시티딘 용량, 이어서 100 mg/m<sup>2</sup> 파클리탁셀의 매주 용량이 잘 허용되고, 다양한 조직 구조의 암이 있는 사전에 집중 치료된 환자에서 극적인 반응을 산출하는 것으로 보인다는 것을 제안한다.

[0350] **실시예 8. NSCLC 세포주 및 PD NSCLC 원발성 종양에서 SPARC 발현 및 메틸화 상태**

[0351] 본 연구는 NSCLC 세포주 및 환자-유래 (PD) NSCLC 시편에서 SPARC의 발현을 평가한다. SPARC 발현을 13개의 NSCLC 세포주 및 22개의 PD NSCLC 종양 이종이식편에서 RT PCR에 의해 검사하였다. 시편은 SPARC 발현이 내인성 대조군 GAPDH의 발현에 비해 75% 이상일 때 SPARC 양성으로 간주되었다. 시편은 SPARC 발현이 GAPDH의 발현에 대해 25% 미만인 경우에 SPARC 음성으로 간주되었다. 상기 사이의 수준은 SPARC 중간으로 간주되었다. 표 3에 제시된 바와 같이, 13개 중 8개 (62%)의 NSCLC 세포주가 내부 대조군 GAPDH의 발현에 비해 SPARC 음성이었다. 13개 중 4개 (31%)의 NSCLC 세포주는 SPARC 양성이었다. 22개의 PD NSCLC 이종이식편에서, 이들 중 15개 (68%)는 SPARC 음성이었고; 2개는 SPARC 중간이었다. 다른 것들은 SPARC 양성이었다. 이들 결과는 이전의 보고서와 일치한다 (Suzuki, M. et al. Br J Cancer 2005 92:942-948).

[0352] **물질 및 방법**

[0353] 세포주 및 최소 계대배양된 (10회 미만의 계대배양) 원발성 환자-유래 종양 시편

[0354] NSCLC 세포주 (H226, H358, H441, H522, H661, H727, H1299, H1650, H1703, H2935, H460, H157, 및 A549)는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (American Type Culture Collection, 미국 버니지아주 매너서스)으로부터 구입하고, 5% CO<sub>2</sub> 내에서 37°C에서 10% 소 태아 혈청 (시그마 (Sigma, 미국 미주리주 세인트루이스)), 100 단위/ml 페니실린, 및 100 µg/ml 스트렙토마이신 (셀그로, 미국 버니지아주 매너서스)을 함유하는 로스웰 파크 메모리얼 인스티튜트 (Roswell Park Memorial Institute) 배지 1640 내에 유지하였다.

[0355] 모든 환자-유래 (PD) NSCLC 종양 시편은 로스웰 파크 캔서 인스티튜트 (Roswell Park Cancer Institute (RPCI); 미국 뉴욕주 버팔로)에서 수술을 수행한 환자로부터 유래하였다. 시편은 병리학적 평가를 위해 조직 획득 설비 (Tissue Procurement Facility)를 통해 처리하였다. 수술 샘플은 환자로부터 고지에 의한 동의 하에 및 RPCI에서 임상시험 심사 위원회 (institutional review board) 및 연구 윤리 위원회에서 승인받은 연구 프로토콜 하에 얻었다. 샘플은 동물에 이식하기 전에 악성/정상 영역의 존재에 대해 검사하였다. 동물 실험은 실험 동물 운영 위원회 (Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인을 받았다.

[0356] **실시간 중합효소 연쇄 반응**

[0357] 트리졸 (Trizol) 시약 (인비트로젠 (Invitrogen); 미국 캘리포니아주 칼스바드)을 사용하여 샘플로부터 총 RNA를 추출하고, 제1 가닥 상보성 DNA를 슈퍼스크립트 (SuperScript) III 제1 가닥 합성 시스템 (인비트로젠)을 사용하여 생성하였다. SPARC의 전방향 중합효소 연쇄 반응 (PCR) 증폭 프라이머는 5'-AAGATCCATGAGAATGAGAAG-3' (Ex8-S)이었고, 역방향 프라이머는 5-AAAAGCGGGTGGTGAATG-3' (Ex9-AS)이었다. 반정량적 PCR을 초기 변성을 위해 4분 동안 95°C에서 수행한 후, 94°C에서 25초, 56°C에서 25초, 및 68°C에서 40초의 33회 사이클을 수행하였다. 글리세르알데히드-3-포스페이트 탈하이드로게나제 (GAPDH)를 내인성 대조군으로서 사용하였다. 정량적 실시간 (RT) PCR은 ABI 7300 RT PCR 시스템 (인비트로젠)을 이용하여 ABI PRISM을 위한 SYBR 그린ER qPCR 수퍼믹

스 (SYBR GreenER qPCR superMix, 인비트로젠)를 사용하여 수행하고, GAPDH를 정규화를 위한 하우스키핑 (housekeeping) 유전자로서 사용하였다.

표 3

NSCLC 세포주 및 환자-유래 원발성 NSCLC 이종이식편에서 SPARC 발현 상태 분석

샘플	검출기	과제	평균 Ct	dCt (표적-ENDO)	상대 발현 (1/2) <sup>dCt</sup>	SPARC 상태
H157	SPARC GADPH	표적 ENDO	21.85 22.52	-0.67	1.591073	양성
H226	SPARC GADPH	표적 ENDO	19.56 21.72	-2.16	4.469149	양성

[0358]

샘플	검출기	과제	평균 Ct	dCt (표적-ENDO)	상대 발현 (1/2) <sup>dCt</sup>	SPARC 상태
H358	SPARC GADPH	표적 ENDO	33.03 22.75	10.28	0.000804	음성
H441	SPARC GADPH	표적 ENDO	35.43 23.64	11.79	0.000282	음성
H460	SPARC GADPH	표적 ENDO	34.21 23.14	11.07	0.000465	음성
H522	SPARC GADPH	표적 ENDO	32.11 25.51	6.6	0.010309	음성
H661	SPARC GADPH	표적 ENDO	22.79 24.08	-1.29	2.445281	양성
H727	SPARC GADPH	표적 ENDO	31.39 23.57	7.82	0.004425	음성
H1299	SPARC GADPH	표적 ENDO	29.06 21.23	7.83	0.004395	음성
H1650	SPARC GADPH	표적 ENDO	21.6 21.85	-0.25	1.189207	양성
H1703	SPARC GADPH	표적 ENDO	33.11 21.11	12	0.000244	음성
H2935	SPARC GADPH	표적 ENDO	26.22 24.45	1.77	0.293209	중간
A549	SPARC GADPH	표적 ENDO	33.41 21.06	12.36	0.00019	음성
NSCLC_16384	SPARC GADPH	표적 ENDO	n/a 26.69	n/d	n/d	음성
NSCLC_16325	SPARC GADPH	표적 ENDO	n/a 25.17	n/d	n/d	음성
NSCLC_17265	SPARC GADPH	표적 ENDO	31.45 30.96	0.49	0.712025	중간
NSCLC_16947	SPARC GADPH	표적 ENDO	n/a 27.36	n/d	n/d	음성
NSCLC_17228	SPARC GADPH	표적 ENDO	22.58 26.05	-3.46	11.00433	양성
NSCLC_17291	SPARC GADPH	표적 ENDO	23.43 23.05	0.38	0.768438	양성
NSCLC_17246	SPARC GADPH	표적 ENDO	24.45 27.08	-2.64	6.233317	양성
NSCLC_16898	SPARC GADPH	표적 ENDO	31.2 26.31	4.89	0.033726	음성
NSCLC_17531	SPARC GADPH	표적 ENDO	24.54 24.73	-0.19	1.140764	양성
NSCLC_16591	SPARC GADPH	표적 ENDO	40 36.25	3.75	0.074325	음성
NSCLC_16372	SPARC GADPH	표적 ENDO	30.84 30.8	0.04	0.972655	양성
NSCLC_15848	SPARC GADPH	표적 ENDO	40 32.4	7.6	0.005154	음성
NSCLC_16465	SPARC GADPH	표적 ENDO	40 30.81	9.19	0.001712	음성
NSCLC_15946	SPARC GADPH	표적 ENDO	34.82 32.94	1.88	0.271684	중간
NSCLC 이종이식편1	SPARC GADPH	표적 ENDO	40 31.16	8.84	0.002182	음성
NSCLC 이종이식편2	SPARC GADPH	표적 ENDO	38.87 32.33	6.54	0.010746	음성
NSCLC 이종이식편3	SPARC GADPH	표적 ENDO	40 31.64	8.36	0.003044	음성

[0359]



샘플	검출기	과제	평균 Ct	dCt (표적-ENDO)	상대 발현 (1/2) <sup>dCt</sup>	SPARC 상태
NSCLC 이종이식편 4	SPARC GADPH	표적 ENDO	40 33.8	6.2	0.013602	음성
NSCLC 이종이식편 5	SPARC GADPH	표적 ENDO	40 30.12	9.88	0.001061	음성
NSCLC 이종이식편 6	SPARC GADPH	표적 ENDO	40 32.36	7.64	0.005013	음성
NSCLC 이종이식편 7	SPARC GADPH	표적 ENDO	40 34.27	5.73	0.018841	음성
NSCLC 이종이식편 8	SPARC GADPH	표적 ENDO	40 31.61	8.39	0.002981	음성

ENDO, 내인성 대조군; n/a, 적용 불가

[0360]

[0361]

#### 실시예 9. 탈메틸화제를 사용한 종양 SPARC 재발현

[0362]

본 연구의 목적은 SPARC 유전자의 프로모터 영역의 탈메틸화가 암 세포에서 SPARC 유전자의 재발현을 일으키는 지의 여부를 결정하기 위한 것이었다. 유전자 프로모터 영역 내의 DNA 메틸화는 유전자 발현을 침묵시키는 메카니즘이다. 대부분의 NSCLC 시편에서 SPARC 발현의 손실은 조사된 SPARC 유전자의 프로모터 영역 내의 메틸화에 의한 것일 수 있다. NSCLC 세포주 또는 PD 이종이식편의 대표적인 샘플을 데시타빈 (5  $\mu$ M)으로 시험관 내에서 3일 동안 처리하고, 프로모터 메틸화를 분석하였다.

[0363]

디엔이지 (DNeasy) 혈액 및 조직 키트 (퀴아젠 (Qiagen); 미국 캘리포니아주 발렌시아)를 제조자의 안내서에 따라 사용하여 세포주 및 원발성 종양으로부터 게놈 DNA를 얻었다. SPARC의 CpG 섬에서의 DNA 메틸화 패턴은 메틸화-특이적 PCR (MSP)의 방법을 이용하고, EZ DNA 메틸화 키트 (자이모 리서치 (Zymo research, 미국 캘리포니아주 어빈))를 사용하여 결정하였다. 메틸화된 반응을 위한 프라이머는 Sparc-unmsp-F: 5'-TTTTTTAGATTGTTTGGAGAGTG-3' (센스), Sparcunmsp-R: 5'-AACTAACACATAAACAAAAATATC-3' (안티센스), sparc-msp-F: 5'-GAGAGCGCGTTTGTGTTGTC-3' (센스), 및 sparc-msp-R: 5'-AACGACGTAACGAAAATATCG-3' (안티센스)이었다. PCR 증폭은 유전자의 메틸화된 및 비메틸화된 상태에 대해 특이적 프라이머 서열을 사용하여 주형으로서 비술파이트-처리된 DNA를 사용하여 수행하였다. 물 블랭크 (blank)가 각각의 검정에 포함되었다. 초기 변성을 위해 94°C에서 12분, 이어서 94°C에서 30초, 58°C에서 25초, 및 68°C에서 45초의 40 사이클로 PCR 증폭을 수행하였다. 결과는 모든 샘플에 대해 비술파이트 처리 및 MSP를 반복함으로써 확인하였다. PCR 산물은 1.5% 아가로스 겔 상에서 가시화하였다.

[0364]

표준 방법을 이용하여 웨스턴 블롯 분석을 수행하였다. 폴리클로날 항인간 SPARC 항체는 알&디 시스템 (R&D System, 미국 미네소타주 미네아폴리스)으로부터 구입하였다. NSCLC 세포주 A549, H460 및 H157을 5  $\mu$ M 데시타빈으로 3일 동안 시험관 내에서 처리한 후, RT-PCR 및 웨스턴 블롯 분석을 위해 수거하였다. PD NSCLC 이종이식편 및 H460 이종이식편을 데시타빈을 사용하거나 사용하지 않으면서 1.5 mg/kg/d로 처리하였다. 이종이식편을 SPARC 발현 분석을 위해 수거하였다. GAPDH를 내인성 대조군으로서 사용하였다. 이종이식편 용해물을 제조하고 이전에 설명된 바와 같이 50  $\mu$ g의 세포성 단백질을 사용하여 면역블롯 분석에 적용하였다 (Yu, C. et al. Blood 2003 102:3765-3774). 동일한 로딩에 대해서  $\beta$ -액틴 (시그마)의 수준을 대조군으로서 측정하였다. 면역블롯을 향상된 화학발광 (아머샴 바이오사이언스 (Amersham Bioscience, 미국 미네소타주 골든 벨리))으로 현상하였다.

[0365]

SPARC-양성 세포주인 H226은 내인성 대조군 GAPDH에 비해 최고의 상대적인 SPARC 발현비 (4.469, 표 3)를 갖는다. 메틸화-특이적 PCT (MSP) 결과는 그의 프로모터 내에서 검출된 메틸화가 존재하지 않음을 보여주었다 (도 3). SPARC-음성 세포주인 H460 (표 3)은 SPARC 프로모터 영역에서 메틸화되고, 비메틸화된 프로모터 영역에서의 약한 PCR 신호가 존재한다. 데시타빈을 사용한 치료 시에, SPARC 발현은 상향-조절된다. 이것은 H460에서 SPARC의 비메틸화된 프로모터의 증가로서 제시되고 (도 3), SPARC 단백질의 상향조절로서 분명해졌다 (도 4A). 유사한 결과가 또한 시험관 내에서 NSCLC 세포주 (A549, H460, 및 H157)를 사용하여 및 생체 내에서 PD 이종이식편 (NSCLC\_16325 및 NSCLC\_16384) 및 H460 이종이식편을 사용한 경우에도 관찰되었다 (도 3 및 4). NSCLC 시편 내의 SPARC 발현의 손실은 주로 SPARC 유전자의 프로모터 영역 내의 메틸화에 의한 것이다. 이들 결과는 SPARC 발현이 시험관 내에서 또는 생체 내에서 데시타빈에 대한 노출에 의해 상향조절될 수 있음을 보여준다.

[0366]

#### 실시예 10. 생체 내에서 아브락산®에 대한 내인성 종양 SPARC 발현 및 반응.

[0367]

본 연구는 상이한 SPARC 발현 상태를 갖는 일련의 PD NSCLC 이종이식편에서 아브락산®의 항종양 효능을 등가 독성 용량의 탁솔과 비교한다. 종양에서 SPARC 발현은 알부민-결합 약물의 수송을 용이하게 하는 것으로 밝혀

졌다 (Trieu V et al. Proc. Ann. AACR 2007 abstract 3480). 아브락산®은 알부민-결합된 파클리탁셀이다. NSCLC\_16372는 도 5A에 제시된 바와 같이 SPARC-양성 종양이고, NSCLC\_16372 이종이식편의 성장은 비히클 대조군에 비해 탁솔 또는 아브락산®을 사용한 치료에 의해 억제되었다. 아브락산®은 이종이식편 성장을 억제하는데 있어서 탁솔보다 더 효과적이었다 ( $p = 0.0239$ ). SPARC-중간 시편인 NSCLC\_15946에서 유사한 결과가 관찰되었다. 종양 성장은 비히클 대조군에 비해 탁솔 ( $p = 0.0004$ ) 또는 아브락산® ( $p < 0.0001$ )을 사용하여 유의하게 억제되었다. 다시, 아브락산®에 대한 노출은 탁솔보다 더 현저한 성장 억제를 보였다 ( $p < 0.0001$ ; 도 5B). NSCLC\_16465 및 NSCLC\_16591은 SPARC-음성 종양이다. 탁솔의 투여 및 아브락산®의 투여 중 어느 것도 NSCLC\_16,591에서 비히클 대조군에 비해 종양 성장에 대해 임의의 효과를 보이지 않았다 (비히클에 대한 탁솔의  $p = 0.3628$ ; 비히클에 대한 아브락산®의  $p = 0.1826$ ; 도 5D). 흥미롭게도, NSCLC\_16465 이종이식편에서, 아브락산®은 탁솔에 비해 유의하게 더 큰 항종양 효과를 나타냈는데( $p < 0.0001$ ), 탁솔은 비히클 대조군에 비해 차이를 보이지 않았다. 따라서, 아브락산®은 일반적으로 PD NSCLC 이종이식편의 성장을 억제하는데 있어서 등가 독성 용량의 탁솔보다 더 효과적이고, 상기 효과는 일관되게 종양 SPARC 발현 상태와 상호관련되지 않는다.

[0368] **시약**

[0369] 아브락산®은 아브락시스 바이오사이언스 (Abraxis BioScience)에서 제공받았다. 탁솔은 벤 베뉴 랩스 (Ben Venue Labs, 미국 오하이오주 베드포드)로부터 구입하였다. 데시타빈은 시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트루이스)로부터 구입하였다. 모든 약물을 제조하고 분취하고, 1주 이내의 사용을 위해  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다. 시험관 내에서 NSCLC 세포주를 사용한 데시타빈 실험을 위해, 세포를 제1 및 3일에 배지를 교환하면서 DEC ( $5 \mu\text{M}$ )를 함유하는 배지 내에서 5일 동안 배양하였다. 아브락산® 또는 탁솔을 제3일에 교환된 배지에 첨가하였다. 대조 세포는 1 ml의 배지 내의 1% DMSO의 비히클로만 처리하였다. 세포를 제5일에 RNA 추출, SPARC 발현 분석, 또는 세포 사멸을 평가를 위해 수거하였다.

[0370] **생체 내에서 종양 이종이식편을 사용한 실험**

[0371] 평균 체중이 대략 25 g인 6 내지 8주령 CB.17 중증 복합 면역결핍 (SCID)/SCID를 사용하여 실험 연구를 수행하였다. H460 ( $5 \times 10^6$  개 세포) 또는 작은 단편 (2-3 mm 크기)으로 절단한 PD NSCLC 이종이식편 (마우스-대-마우스 계대배양)을 옆구리 영역에 피하 이식하였다. 종양 성장을 이식 부위에서 주기적인 시각 검사에 의해 모니터링하고, 이종이식편의 치수를 2 내지 3일마다 측정하였다. 종양 부피를 다음 식을 이용하여 계산하였다:  $V = \text{LD} \times (\text{SD})^2 / 2$  (여기서, V는 종양 부피이고, LD는 최장 종양 직경이고, SD는 최단 종양 직경이다).

[0372] 데시타빈을 사용한 예비처리를 수반한 실험에 사용되는 최대 허용 용량을 확립하기 위해, H460 세포주를 이식한 마우스의 군을 단일 용량으로 복강내 투여된 데시타빈의 4가지 용량 수준, 즉, 0.75, 1.5, 2, 및 4 mg/kg에서 시험하고, 생존력 (체중 감소 및 사망)에 대해 모니터링하였다. 각각의 군으로부터 2마리의 마우스를 데시타빈 단독 치료 완료 48시간 후에 치사시키고, SPARC-발현 상태를 확인하기 위해 종양 이종이식편을 수거하였다. 조합 약물 치료를 위해, 아브락산®을 30 mg/kg/d로 5일 연속 꼬리 정맥 주사에 의해 투여하였다. 탁솔 및 데시타빈은 각각 13.4 mg/kg/d 및 1.5 mg/kg/d로 사용하였다. 아브락산® 및 탁솔의 용량은 이들 수준에서 등가 독성인 것으로 이전에 입증되었다 (Desai N et al. Clin Cancer Res 2006 12:1317-1324). 약물 치료 종료시에, 마우스를 치사시켰다. 이종이식편을 수거하고, SPARC 상태를 결정하기 위해 검정하였다.

[0373] **실시예 11. 아브락산® 또는 탁솔에 대한 종양 SPARC 재발현/상향조절 및 반응.**

[0374] 본 연구는 시험관 내에서 및 생체 내에서 데시타빈을 사용한 치료시에 종양 SPARC 발현 상향조절을 평가하였다. 생체내 실험에서 사용되는 허용 용량을 확립하기 위해, H460 세포주를 이식한 마우스의 군을 4가지 용량 수준의 데시타빈, 즉, 0.75, 1.5, 2, 및 4 mg/kg 각각에서 시험하였다. 이것은 5일 동안 매일 2회 복강내 투여된 데시타빈이 10 mg/kg/용량에서 독성이고, 2 mg/kg 용량은 약한 독성과 연관된 것을 보여주는 선행 문헌에 기초한 것이다 (Guo, ZS et al. Cancer Res 2006 22:1105-1113). 데시타빈을 사용한 치료 시에 H460 이종이식편에서 SPARC의 용량-의존성 재발현이 존재한다. 그럼에도 불구하고, 2 및 4 mg/kg의 데시타빈은 독성이었고, 단 1가지의 데시타빈 용량 투여 (아브락산® 치료 없이) 8 내지 12일 후에 6/8 (75%) 마우스가 사망하였다. 1.5 mg/kg의 데시타빈 용량을 후속적으로 조합 실험에서 사용하였다.

[0375] 생체 내에서 등가 독성 용량의 탁솔에 비해 아브락산®의 차별적인 항종양 효능에 대한 SPARC 발현 상태의 효과를 추가로 설명하기 위해, 2개의 SPARC-음성 PD NSCLC 1차 이종이식편 (NSCLC\_16325 또는 NSCLC\_16384) 및 1개의 SPARC 음성 확립된 NSCLC 세포주 (H460)에서 실험을 수행하였다. 먼저, 이종이식편에서 SPARC 발현은 데시타빈 (1.5 mg/kg; 도 4B)에 대한 노출 시에 상향조절되었다. 두 번째로, 비히클에 비해, 아브락산® 또는 탁솔

단독을 사용한 치료 시에, NSCLC\_16325에서 아브락산®의 투여만이 유의한 항종양 효능을 보였다 ( $p = 0.0065$ ). 그러나, 이들 SPARC-음성 PD 이종이식편의 성장을 억제하는 데 있어서 탁솔에 비해 아브락산® 사이에 유의한 차이는 없었다 (NSCLC\_16325에서  $p = 0.4577$  및 NSCLC\_16384에서  $p = 0.9897$ ; 도 6A, B). 세 번째로, 본 발명자들은 탁솔 및 아브락산® 둘 모두의 항종양 활성이 DEC를 사용한 예비처리에 의해 유사한 정도로 향상되었음을 발견하였지만; 상기 활성은 통계적 유의성에는 도달하지 않았다 (16,325에서 아브락산® + 데시타빈 대 아브락산®의  $p = 0.1374$  및 탁솔 + 데시타빈 대 탁솔의  $p = 0.4713$ ; NSCLC\_16,384에서 아브락산® + 데시타빈 대 아브락산®의  $p = 0.8844$  및 탁솔 + 데시타빈 대 탁솔의  $p = 0.7410$ ; 도 6A, B). 마지막으로, H460 이종이식편에서, 아브락산®은 비히클 또는 탁솔에 비해 뛰어난 성장-억제 활성을 보였다 ( $p = 0.0002$ ). 그럼에도 불구하고, 데시타빈 예비처리는 아브락산® 항종양 활성에 대해 최소 변화를 일으킨 반면, 탁솔과의 조합시에 상승작용적 효과가 보였다 ( $p = 0.0097$ ). 그럼에도 불구하고, 아브락산® 단독에 의해 달성된 종양 성장 억제는 통계상 유의하지 않지만, 등가 독성 용량의 탁솔과 조합된 데시타빈에 비해 더 큰 것으로 보였다 (아브락산®의 84% 대 데시타빈 + 탁솔의 66%,  $p = 0.5402$ ) (도 6C).

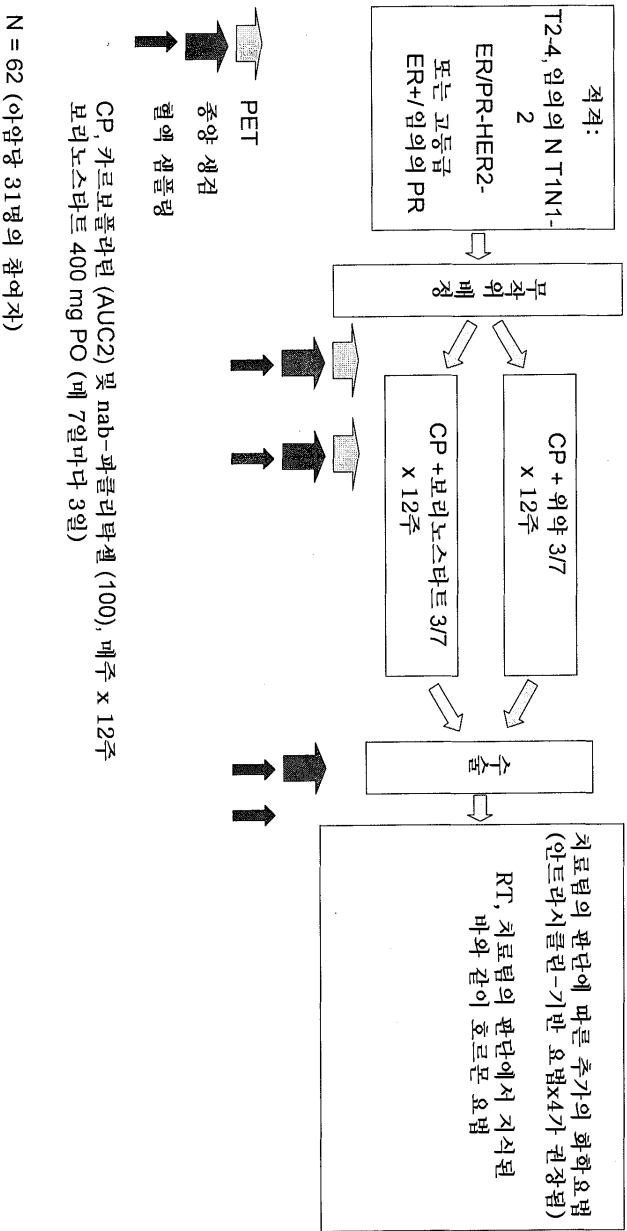
[0376] 탁솔 또는 아브락산®의 항종양 효능을 향상시키기 위해 데시타빈을 사용한 예비처리는 또한 시험관 내에서 SPARC-음성 NSCLC 세포주 A549 및 H460에서 입증되었다. 도 7에 제시된 바와 같이, 데시타빈은 광범한 용량 (2.5, 5, 10, 20, 및 50 nM)에서 탁솔 및 아브락산® 둘 모두의 세포독성을 향상시켰다. 등물 용량에서 탁솔과 아브락산® 사이에 항종양 활성의 차이는 없다.

#### [0377] 방법

[0378] 세포 사멸률 분석: NSCLC 세포를 24-웰 플레이트 내에 시딩(seeding)하고, DMSO 또는 작용제로 처리하였다. 이어서, 세포를 수거하고, 트리판 블루로 염색하고, 광학 현미경 하에서 관찰하였다. 처리된 세포를 수거하고, 트리판 블루/포스페이트-완충 염수 용액 내에 재현탁하였다. 죽은/비생존성 세포 (청색 세포) 및 생존성 세포 (백색 세포)의 수를 대표적인 무작위로 선택된 영역 내에서 계수하고, 청색 세포 대 백색 세포의 비를 세포 사멸률 (%)로서 계산하였다. 각각의 실험은 삼중으로 적어도 3회 수행하였다.

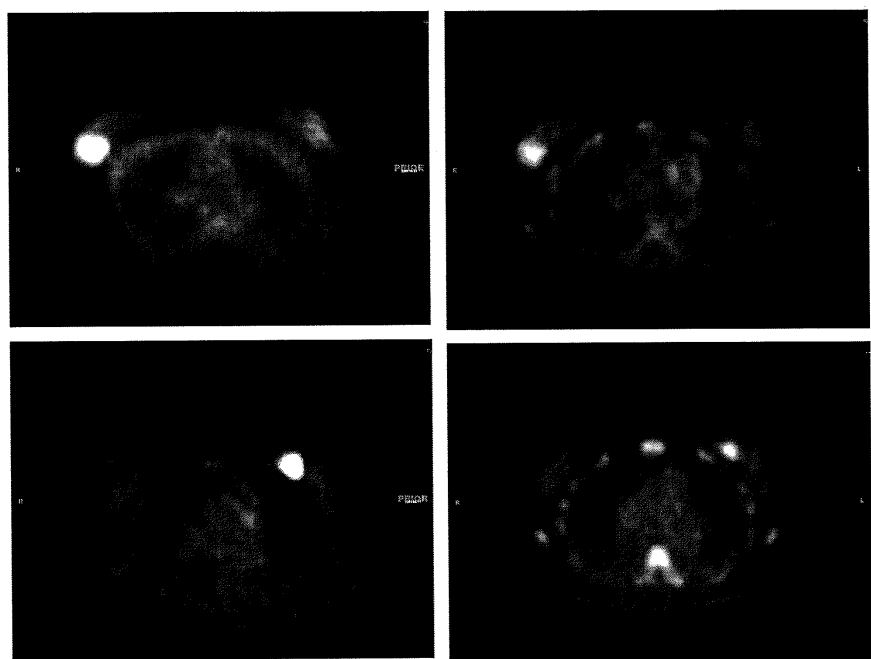
[0379] 통계 분석: 시험관내 연구로부터의 데이터를 배양액의 별개의 배치 (batch)로부터 유래한 세포를 사용하는 적어도 3회의 독립적인 실험으로부터의 결과를 나타내는 평균 및 표준 편차로서 표현하였다. 군들 사이의 차이에 대해 생체내 데이터 및 시험에서 관찰된 변동성을 설명하기 위해, 다변량 선형 모델을 각각의 종속 변수 (종양 부피)에 피팅하였다. 모든 시험은 양측 시험이었고, 0.05의 명목상 유의성 수준에서 시험하였다. SAS 버전 9.2 통계 소프트웨어 (미국 노쓰캐롤라이나주 캐리)를 모든 통계 분석을 위해 사용하였다. 계산된  $p$  값이 0.05 미만일 때 차이가 통계상 유의한 것으로 간주하였다.

도면  
도면1

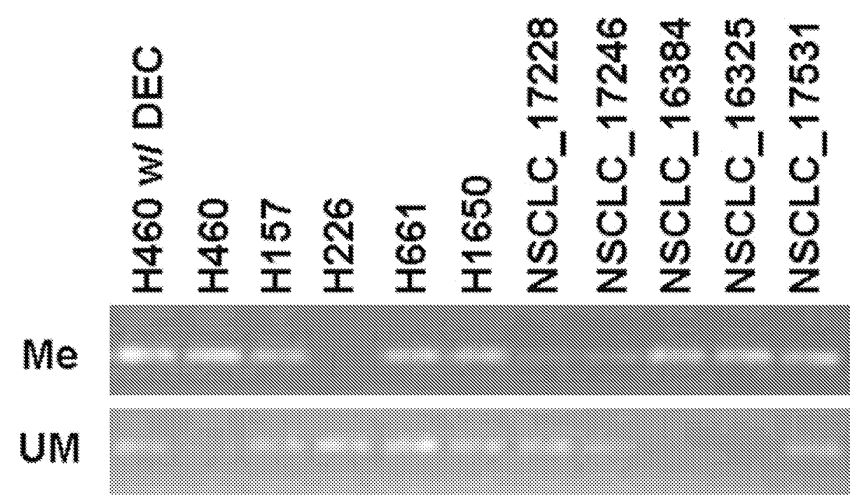




도면2

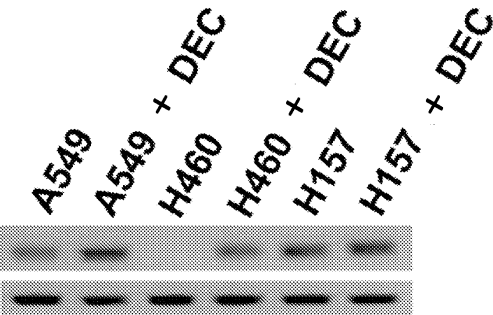


도면3

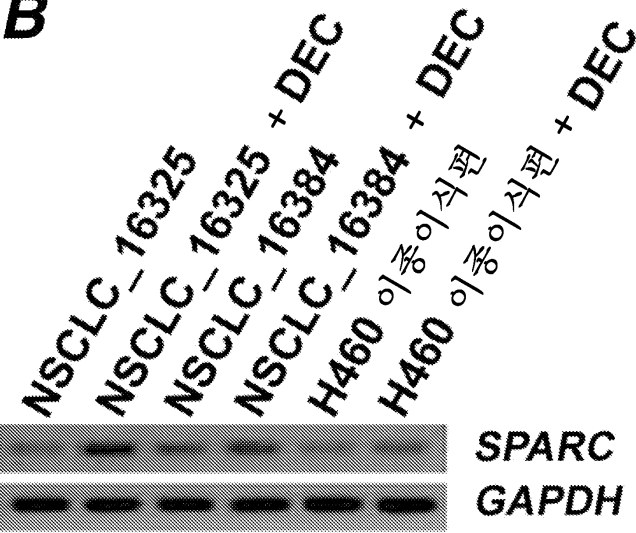


도면4

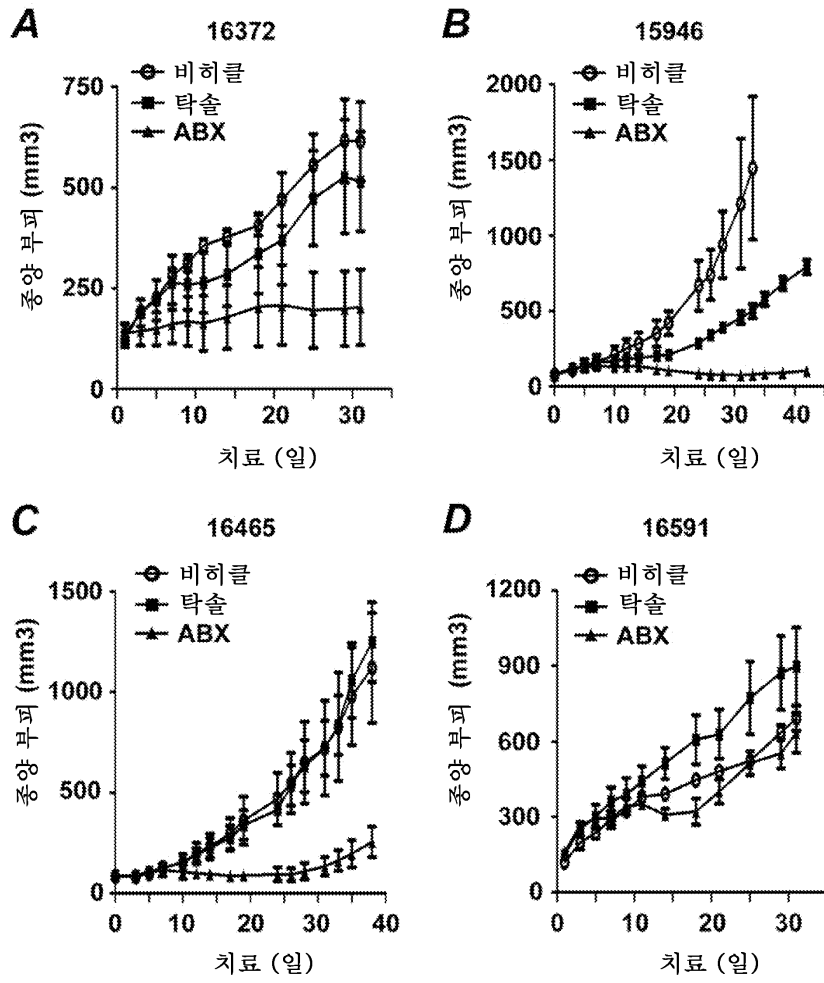
A



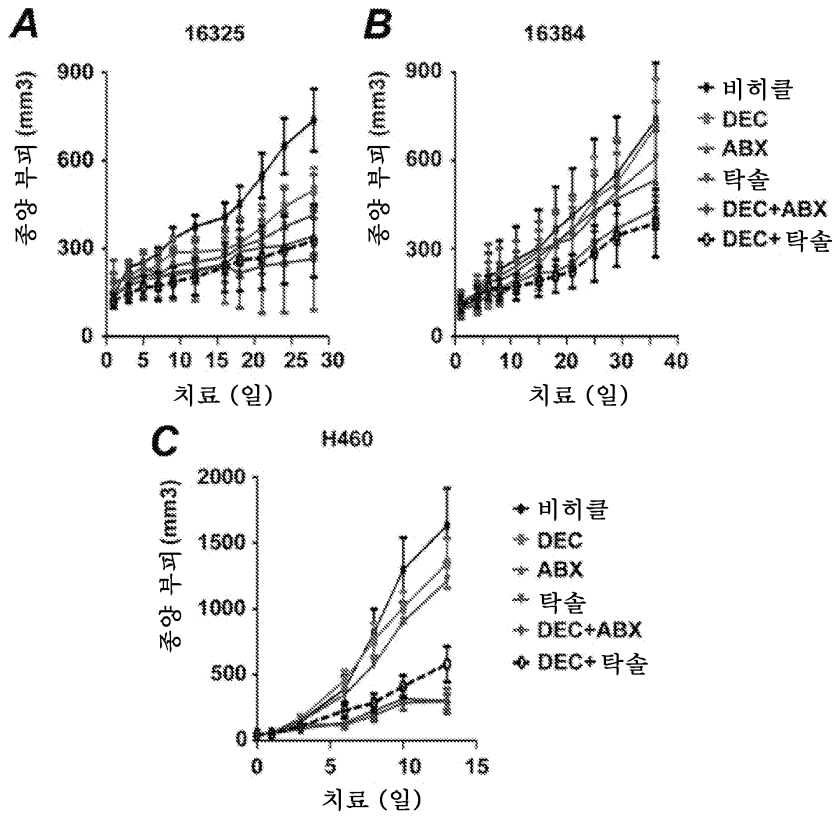
B



도면5



도면6



도면7

