



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월07일
(11) 등록번호 10-2450563
(24) 등록일자 2022년09월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 38/38 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01) C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7035171
(22) 출원일자(국제) 2015년06월12일
심사청구일자 2020년05월25일
(85) 번역문제출일자 2016년12월15일
(65) 공개번호 10-2017-0085955
(43) 공개일자 2017년07월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/035505
(87) 국제공개번호 WO 2015/191969
국제공개일자 2015년12월17일
(30) 우선권주장
62/012,190 2014년06월13일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02012154861 A2
W02014055415 A1*
W02008057561 A2
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
메이오 파운데이션 포 메디칼 에듀케이션 앤드 리
써치
미국 55905 미네소타주 록체스터 퍼스트 스트리트
에스.더블유. 200
(72) 발명자
마르코빅, 스페토미르 엔.
미국 미네소타 55902 로체스터 크릭 레인 에스.더
블유. 1320
네바라, 웬디 케이.
미국 미네소타 55906 로체스터 엔. 리버 코트
엔.이. 71
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 림프종의 치료

(57) 요약

본원은 림프종의 치료와 관련된 방법 및 물질을 제공한다. 예를 들어, 림프종을 치료하기 위한, 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물의 용도와 관련된 방법 및 물질이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/38 (2013.01)

A61K 47/643 (2017.08)

A61K 47/6803 (2017.08)

A61K 47/6849 (2017.08)

A61K 47/6929 (2017.08)

C07K 16/2887 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

항-CD20 폴리펩타이드 항체와 복합체화된, 알부민 및 파클리탁셀을 함유하는 나노입자 복합체를 포함하는, 포유동물에서 림프종을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 상기 조성물의 상기 복합체의 평균 직경이 0.1 μ m 내지 0.9 μ m이고, 상기 항체가 리투시맙인, 약학 조성물.

청구항 2

파클리탁셀 및 알부민 함유 나노입자/항체 복합체를 포함하는, 림프종을 갖는 포유동물에 투여하여 림프종을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물의 상기 복합체의 5% 이상의 평균 직경이 0.1 μ m 내지 0.9 μ m이고, 상기 항체가 리투시맙인, 약학 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 포유동물이 사람인, 약학 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 림프종이 호지킨 림프종인, 약학 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 림프종이 성숙 B 세포 종양(mature B-cell neoplasm) 또는 성숙 T 세포 종양인, 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 나노입자 복합체와 복합체화된 알킬화제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서, 상기 조성물 또는 상기 파클리탁셀 및 알부민 함유 나노입자/항체 복합체가 알킬화제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 알킬화제가 백금 화합물인, 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 백금 화합물이 카보플라틴(carboplatin)인, 약학 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 소염제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 주사에 의해 투여되는, 약학 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물의 투여가 무진행 생존율(progression-free survival)을 25% 이상 증가 시키기에 효과적인, 약학 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물의 투여가, 상기 림프종을 갖는 포유동물 집단에 대한 질병진행에 걸리

는 중간 시간(median time to progression)이 150일 이상인 조건하에서 수행되는, 약학 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 복합체의 평균 직경이 $0.1\mu\text{m}$ 내지 $0.3\mu\text{m}$ 인, 약학 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 복합체의 평균 직경이 $0.15\mu\text{m}$ 내지 $0.3\mu\text{m}$ 인, 약학 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 복합체의 평균 직경이 $0.1\mu\text{m}$ 내지 $0.6\mu\text{m}$ 인, 약학 조성물.

청구항 17

제2항에 있어서, 상기 조성물의 상기 복합체의 5% 이상의 평균 직경이 $0.2\mu\text{m}$ 내지 $0.6\mu\text{m}$ 인, 약학 조성물.

청구항 18

제2항에 있어서, 상기 조성물의 상기 복합체의 5% 이상의 평균 직경이 $0.2\mu\text{m}$ 내지 $0.4\mu\text{m}$ 인, 약학 조성물.

청구항 19

제2항에 있어서, 상기 조성물의 상기 복합체의 50% 이상의 평균 직경이 $0.1\mu\text{m}$ 내지 $0.9\mu\text{m}$ 인, 약학 조성물.

청구항 20

제2항에 있어서, 상기 조성물의 상기 복합체의 90% 이상의 평균 직경이 $0.1\mu\text{m}$ 내지 $0.9\mu\text{m}$ 인, 약학 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

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

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2014년 6월 13일에 출원된 미국 가출원 제62/012,190호를 우선권 주장한다. 상기 출원의 기재내용은 본원 기재내용의 일부로 간주되고 본원에 원용된다.

[0002] 본원은 림프종(예를 들어, 성숙 B 세포 종양(mature B-cell neoplasm), 성숙 T 세포 종양, 성숙 자연살해(natural killer) 세포 종양, 면역결핍 관련 림프증식증, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종)의 치료에 관련된 방법 및 물질에 관한 것이다. 예를 들어, 본원은 림프종을 치료하기 위한, 알부민 함유 나노입자(예를 들어, ABRAXANE[®] 나노입자) 및 항체(예를 들어, 리투시맙(Rituximab)과 같은 항-CD20 폴리펩타이드 항체)를 함유하는 복합체의 사용에 관련된 방법 및 물질에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 림프종은 B 또는 T 림프구가 암이 되는 경우 발생하는 혈액암이다. 림프종은 림프결절, 비장, 골수, 혈액 또는 다른 기관에서 발달되고 결국 암이 될 수 있다.

발명의 내용

- [0004] 본원은 림프종(예를 들어, 성숙 B 세포 종양, 성숙 T 세포 종양, 성숙 자연살해 세포 종양, 면역결핍 관련 림프 증식증, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종)의 치료에 관련된 방법 및 물질을 제공한다. 예를 들어, 본원은 림프종을 치료하기 위한, 알부민 함유 나노입자(예를 들어, ABRAXANE[®] 나노입자) 및 항체(예를 들어, 리툽시맙과 같은 항-CD20 폴리펩타이드 항체)를 함유하는 복합체의 사용을 위한 방법 및 물질을 제공한다.
- [0005] ABRAXANE[®]는 Celgene Corp.으로부터 구할 수 있고, 파클리탁셀과 사람 알부민을 배합한 나노입자 제제이다. 리툽시맙과 같은 항-CD20 폴리펩타이드 항체는 Genentech Inc., Roche 및 Aryogen Biopharma로부터 Rituxan[™], MabThera[™] 및 Zytux[™]와 같은 상표명으로 구할 수 있다. 리툽시맙은 림프구 세포의 표면에 존재하는 CD20 폴리펩타이드에 대한 키메라(chimeric) 단일클론 항체이다(예를 들어, 미국 특허 제5,736,137호 참조).
- [0006] 본원에 기재된 바와 같이, 알부민 함유 나노입자(예를 들어, ABRAXANE[®] 나노입자)와 항체(예를 들어, 리툽시맙)의 시험관내 혼합은 거대분자 복합체의 형성을 초래할 수 있고, 상기 복합체의 특성(예를 들어, 크기, 항체 함량 또는 화학요법제 함량)은 필요에 따라 원하는 대로 만들 수 있다. 일부의 경우, 이러한 거대분자 복합체는 항체 매개된 표적 결합 특이성을 유지할 수 있고, 증가된 화학요법 종양 세포 세포독성을 유지하거나 나타낼 수 있고, ABRAXANE[®] 나노입자 단독의 독성이상의 추가의 독성을 나타내지 않을 수 있다. 본원에도 기재된 바와 같이, 사람(예를 들어, 사람 림프종 암 환자)에게 투여하기 전에 ABRAXANE[®]와 항-CD20 폴리펩타이드 항체(예를 들어, 리툽시맙)를 접촉시키면, 복합체로서 투여하는 경우, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체를 형성하지 않는 방식으로 ABRAXANE[®]와 항-CD20 폴리펩타이드 항체를 따로따로 투여하는 것을 포함하는 치료 섭생에 비해 림프종을 치료하기 위한 상승된 능력을 갖는 복합체를 야기할 수 있다.
- [0007] 본원에 제공된 방법 및 물질은 림프종 환자의 무진행 생존율(progression-free survival)을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 무진행 생존율의 증가는 림프종 암 환자가 좀 더 생존할 수 있게 한다.
- [0008] 일반적으로, 본원의 한 양태는 림프종을 갖는 포유동물의 치료 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 상기 포유동물에 항-CD20 폴리펩타이드 항체와 복합체화된, 알부민 및 파클리탁셀을 함유하는 나노입자를 포함하는 조성물을 무진행 생존율(progression-free survival) 기간이 증가되는 조건하에서 투여하는 것을 포함하거나, 투여하는 것으로 필수적으로 이루어진다. 상기 포유동물은 사람일 수 있다. 상기 림프종은 호지킨 림프종일 수 있다. 상기 조성물은 나노입자와 복합체화된 리툽시맙을 포함할 수 있다. 상기 조성물은 나노입자와 복합체화된 알킬 화제를 포함할 수 있다. 상기 알킬화제는 백금 화합물일 수 있다. 상기 백금 화합물은 카보플라틴(carboplatin)일 수 있다. 상기 항-CD20 폴리펩타이드 항체는 인간화 항체일 수 있다. 상기 항-CD20 폴리펩타이드 항체는 키메라 항체일 수 있다. 상기 조성물은 주사에 의해 투여될 수 있다. 상기 무진행 생존율은 15% 증가될 수 있다. 상기 무진행 생존율은 25% 증가될 수 있다. 상기 무진행 생존율은 50% 증가될 수 있다. 상기 무진행 생존율은 75% 증가될 수 있다. 상기 무진행 생존율은 100% 증가될 수 있다. 상기 조성물은 질병진행에 걸리는 시간이 증가되는 조건하에서 투여될 수 있다.
- [0009] 다른 양태에서, 본원은 림프종을 갖는 포유동물의 치료 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 상기 포유동물에 알부민 함유 나노입자/항체 복합체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하거나, 투여하는 것으로 필수적으로 이루어지는데, 여기서 상기 복합체의 평균 직경은 0.1 μ m 내지 0.9 μ m이고 상기 항체는 항-CD20 항체이다. 상기 포유동물은 사람일 수 있다. 상기 림프종은 성숙 B 세포 종양일 수 있다. 상기 림프종은 성숙 T 세포 종양일 수 있다. 상기 림프종은 호지킨 림프종일 수 있다. 상기 알부민 함유 나노입자/항체 복합체는 ABRAXANE[®]/리툽시맙 복합체일 수 있다. 상기 조성물 또는 상기 알부민 함유 나노입자/항체 복합체는 알킬화제를 포함할 수 있다. 상기 알킬화제는 백금 화합물일 수 있다. 상기 백금 화합물은 카보플라틴일 수 있다. 상기 조성물은 소염제를 포함할 수 있다. 상기 항-CD20 폴리펩타이드 항체는 인간화 항체일 수 있다. 상기 항-CD20 폴리펩타이드 항체는 키메라 항체일 수 있다. 상기 조성물은 주사에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는 무진행 생존율을 25% 증가시키기에 효과적일 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는 무진행 생존율을 50% 증가시키기에 효과적일 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는 무진행 생존율을 75% 증가시키기에 효과적일 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는 무진행 생존율을 100% 증가시키기에 효과적일 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는, 상기 림프종을 갖는 포유동물 집단에 대한 질병진행에 걸리는 중간 시간(median time)이 150일 이상인 조건하에서 수행될 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는, 상기 림프종을 갖는 포유동물 집단에 대한 질병진행에 걸리는 중간 시간이

165일 이상인 조건하에서 수행될 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는, 상기 림프종을 갖는 포유동물 집단에 대한 질병진행에 걸리는 중간 시간이 170일 이상인 조건하에서 수행될 수 있다. 상기 복합체의 평균 직경은 0.1 μ m 내지 0.3 μ m일 수 있다. 상기 복합체의 평균 직경은 0.15 μ m 내지 0.3 μ m일 수 있다. 상기 복합체의 평균 직경은 0.2 μ m 내지 0.5 μ m일 수 있다. 상기 복합체의 평균 직경은 0.3 내지 0.5 μ m일 수 있다. 상기 복합체의 평균 직경은 0.2 μ m 내지 0.8 μ m일 수 있다. 상기 복합체의 평균 직경은 0.2 μ m 내지 0.7 μ m일 수 있다.

[0010] 다른 양태에서, 본원은 림프종을 갖는 포유동물의 치료 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 상기 포유동물에 알부민 함유 나노입자/항체 복합체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하거나, 투여하는 것으로 필수적으로 이루어지는데, 여기서 상기 조성물의 상기 복합체의 5% 이상의 평균 직경은 0.1 μ m 내지 0.9 μ m이고 상기 항체는 항-CD20 항체이다. 상기 포유동물은 사람일 수 있다. 상기 림프종은 성숙 B 세포 종양일 수 있다. 상기 림프종은 성숙 T 세포 종양일 수 있다. 상기 림프종은 호지킨 림프종일 수 있다. 43항의 방법에서 상기 알부민 함유 나노입자/항체 복합체는 ABRAXANE[®]/리툭시맵 복합체일 수 있다. 상기 조성물 또는 상기 알부민 함유 나노입자/항체 복합체는 알킬화제를 포함할 수 있다. 상기 알킬화제는 백금 화합물일 수 있다. 상기 백금 화합물은 카보플라틴일 수 있다. 상기 조성물은 소염제를 포함할 수 있다. 상기 항-CD20 폴리펩타이드 항체는 인간화 항체일 수 있다. 상기 항-CD20 폴리펩타이드 항체는 키메라 항체일 수 있다. 상기 조성물은 주사에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는 무진행 생존율을 25% 증가시키기에 효과적일 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는 무진행 생존율을 50% 증가시키기에 효과적일 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는 무진행 생존율을 75% 증가시키기에 효과적일 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는 무진행 생존율을 100% 증가시키기에 효과적일 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는, 상기 림프종을 갖는 포유동물 집단에 대한 질병진행에 걸리는 중간 시간이 150일 이상인 조건하에서 수행될 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는, 상기 림프종을 갖는 포유동물 집단에 대한 질병진행에 걸리는 중간 시간이 165일 이상인 조건하에서 수행될 수 있다. 상기 조성물의 상기 투여는, 상기 림프종을 갖는 포유동물 집단에 대한 질병진행에 걸리는 중간 시간이 170일 이상인 조건하에서 수행될 수 있다. 상기 조성물의 상기 복합체의 5% 이상은 평균 직경이 0.2 μ m 내지 0.9 μ m일 수 있다. 상기 조성물의 상기 복합체의 5% 이상은 평균 직경이 0.2 μ m 내지 0.8 μ m일 수 있다. 상기 조성물의 상기 복합체의 5% 이상은 평균 직경이 0.2 μ m 내지 0.7 μ m일 수 있다. 상기 조성물의 상기 복합체의 5% 이상은 평균 직경이 0.2 μ m 내지 0.6 μ m일 수 있다. 상기 조성물의 상기 복합체의 5% 이상은 평균 직경이 0.2 μ m 내지 0.5 μ m일 수 있다. 상기 조성물의 상기 복합체의 5% 이상은 평균 직경이 0.2 μ m 내지 0.4 μ m일 수 있다. 상기 조성물의 상기 복합체의 10% 이상은 평균 직경이 0.1 μ m 내지 0.9 μ m일 수 있다. 상기 조성물의 상기 복합체의 50% 이상은 평균 직경이 0.1 μ m 내지 0.9 μ m일 수 있다. 상기 조성물의 상기 복합체의 75% 이상은 평균 직경이 0.1 μ m 내지 0.9 μ m일 수 있다. 상기 조성물의 상기 복합체의 90% 이상은 평균 직경이 0.1 μ m 내지 0.9 μ m일 수 있다.

[0011] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업계의 기술자가 통상 이해하는 것과 같은 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 동일하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명을 수행하기 위해 사용되었지만, 적합한 방법 및 물질을 아래에 기재한다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허출원, 특허 및 다른 참조문헌은 그 전문이 본원에 인용된다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 본원 명세서가 조절할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 예는 단지 설명을 위한 것이며 제한하려는 것이 아니다.

[0012] 본 발명의 하나 이상의 실시양태의 상세내용은 첨부된 도면 및 아래 기재내용에 나타났다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 아래 기재내용 및 도면과 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 Mastersizer 2000E(Malvern Instruments Ltd., 영국 우스터셔)를 사용하여 측정된, 리툭산(Rituxan[®]: RIT)에 용해된 ABRAXANE[®](ABX)에 대한 입자 크기 분포를 플로팅한 그래프이다. ABX(10mg/mL)를 1mL의 제시된 양의 RIT로 재구성하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 배양하였다.

도 2는 PBS, 리툭산(RIT; 12mg/kg) 단독, ABRAXANE[®](30mg/kg) 단독, 리툭산(RIT; 12mg/kg) 처리한 지 하루 후 ABRAXANE[®](30mg/kg), 또는 AR160 복합체(0.159 μ m; ABRAXANE[®](10mg/mL)가 2mg/mL의 리툭산과 예비혼합되고 주사 전에 60분 동안 배양된 복합체)로 처리된 림프종(다우디(Daudi) 세포주) 종양을 갖는 누드 마우스의 기준선으로부터의 종양 크기의 7일 변화율(%)을 플로팅한 그래프이다.

도 3은 PBS, 리툭산(RIT; 12mg/kg) 단독, ABRAXANE[®](30mg/kg) 단독, 리툭산(RIT; 12mg/kg) 처리한 지 하루 후

ABRAXANE[®] (30mg/kg), 또는 AR160 복합체(0.159 μ m; ABRAXANE[®] (10mg/mL)가 2mg/mL의 리톡산과 예비혼합되고 주사 전에 60분 동안 배양된 복합체)로 처리된 림프종(다우디 세포주) 종양을 갖는 누드 마우스의 생존을 플로팅한 카플란 마이어 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 본원은 림프종(예를 들어, 성숙 B 세포 종양, 성숙 T 세포 종양, 성숙 자연살해 세포 종양, 면역결핍 관련 림프 증식증, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종)의 치료에 관련된 방법 및 물질을 제공한다. 예를 들어, 본원은 림프종을 치료하기 위한, 알부민 함유 나노입자(예를 들어, ABRAXANE[®] 나노입자) 및 항체(예를 들어, 리톡시맙과 같은 항-CD20 폴리펩타이드 항체)를 함유하는 복합체의 사용을 위한 방법 및 물질을 제공한다.
- [0015] 본원에 제공된 방법 및 물질은 임의 종류의 림프종을 치료하는 데에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 방법 및 물질은 성숙 B 세포 종양, 성숙 T 세포 종양, 성숙 자연살해 세포 종양, 면역결핍 관련 림프증식증, 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종을 치료하는 데에 사용될 수 있다. 일부의 경우, 본원에 제공된 방법 및 물질은 마우스, 래트, 개, 고양이 말, 소, 돼지, 원숭이 및 사람을 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 임의 종류의 포유동물에서의 림프종을 치료하는 데에 사용될 수 있다.
- [0016] 일부의 경우, 알부민 함유 나노입자(예를 들어, ABRAXANE[®] 나노입자) 및 항체(예를 들어, 리톡시맙과 같은 항-CD20 폴리펩타이드 항체)를 함유하는 복합체는 1 μ m가 넘는 평균 직경을 갖도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 1 μ m가 넘는 평균 직경을 갖는 복합체가 형성되도록 알부민 함유 나노입자 및 항체의 적합한 농도가 사용될 수 있다. 일부의 경우, 평균 직경이 1 μ m가 넘는, 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제를 형성시키는 데에 원심분리와 같은 조작이 사용될 수 있다. 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 1 μ m 내지 5 μ m(예를 들어, 1.1 μ m 내지 5 μ m, 1.5 μ m 내지 5 μ m, 2 μ m 내지 5 μ m, 2.5 μ m 내지 5 μ m, 3 μ m 내지 5 μ m, 3.5 μ m 내지 5 μ m, 4 μ m 내지 5 μ m, 4.5 μ m 내지 5 μ m, 1.1 μ m 내지 4.5 μ m, 1.1 μ m 내지 4 μ m, 1.1 μ m 내지 3.5 μ m, 1.1 μ m 내지 3 μ m, 1.1 μ m 내지 2.5 μ m, 1.1 μ m 내지 2 μ m 또는 1.1 μ m 내지 1.5 μ m)의 평균 직경을 가질 수 있다. 1 μ m 내지 5 μ m의 평균 직경을 갖는 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 포유동물의 생체 내에 위치한 림프종을 치료하기 위해 전신(예를 들어, 정맥내) 투여될 수 있다. 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 5 μ m 내지 50 μ m(예를 들어, 6 μ m 내지 50 μ m, 7 μ m 내지 50 μ m, 10 μ m 내지 50 μ m, 15 μ m 내지 50 μ m, 20 μ m 내지 50 μ m, 25 μ m 내지 50 μ m, 30 μ m 내지 50 μ m, 35 μ m 내지 50 μ m, 5 μ m 내지 45 μ m, 5 μ m 내지 40 μ m, 5 μ m 내지 35 μ m, 5 μ m 내지 30 μ m, 5 μ m 내지 25 μ m, 5 μ m 내지 20 μ m, 5 μ m 내지 15 μ m 또는 10 μ m 내지 30 μ m)의 평균 직경을 가질 수 있다. 5 μ m 내지 50 μ m의 평균 직경을 갖는 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 포유동물의 생체 내에 위치한 종양으로(예를 들어, 종양내) 또는 종양 영역에 투여될 수 있다.
- [0017] 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 1 μ m 내지 5 μ m(예를 들어, 1.1 μ m 내지 5 μ m, 1.5 μ m 내지 5 μ m, 2 μ m 내지 5 μ m, 2.5 μ m 내지 5 μ m, 3 μ m 내지 5 μ m, 3.5 μ m 내지 5 μ m, 4 μ m 내지 5 μ m, 4.5 μ m 내지 5 μ m, 1.1 μ m 내지 4.5 μ m, 1.1 μ m 내지 4 μ m, 1.1 μ m 내지 3.5 μ m, 1.1 μ m 내지 3 μ m, 1.1 μ m 내지 2.5 μ m, 1.1 μ m 내지 2 μ m 또는 1.1 μ m 내지 1.5 μ m)의 직경을 갖는 복합체를 60%보다 많이(예를 들어, 65, 70, 75, 80, 90, 95 또는 99%보다 많이) 가질 수 있다. 1 μ m 내지 5 μ m의 직경을 갖는 복합체를 60%보다 많이(예를 들어, 65, 70, 75, 80, 90, 95 또는 99%보다 많이) 갖는 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 포유동물의 생체 내에 위치한 림프종을 치료하기 위해 전신(예를 들어, 정맥내) 투여될 수 있다. 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 5 μ m 내지 50 μ m(예를 들어, 6 μ m 내지 50 μ m, 7 μ m 내지 50 μ m, 10 μ m 내지 50 μ m, 15 μ m 내지 50 μ m, 20 μ m 내지 50 μ m, 25 μ m 내지 50 μ m, 30 μ m 내지 50 μ m, 35 μ m 내지 50 μ m, 5 μ m 내지 45 μ m, 5 μ m 내지 40 μ m, 5 μ m 내지 35 μ m, 5 μ m 내지 30 μ m, 5 μ m 내지 25 μ m, 5 μ m 내지 20 μ m, 5 μ m 내지 15 μ m 또는 10 μ m 내지 30 μ m)의 직경을 갖는 복합체를 60%보다 많이(예를 들어, 65, 70, 75, 80, 90, 95 또는 99%보다 많이) 가질 수 있다. 5 μ m 내지 50 μ m의 직경을 갖는 복합체를 60%보다 많이(예를 들어, 65, 70, 75, 80, 90, 95 또는 99%보다 많이) 갖는 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 포유동물의 생체 내에 위치한 종양으로(예를 들어, 종양내) 또는 종양 영역에 투여될 수 있다.
- [0018] 일부의 경우, 알부민 함유 나노입자(예를 들어, ABRAXANE[®] 나노입자) 및 항체(예를 들어, 리톡시맙과 같은 항-CD20 폴리펩타이드 항체)를 함유하는 복합체는 1 μ m 미만의 평균 직경을 갖도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 1 μ m 미만의 평균 직경을 갖는 복합체가 형성되도록 알부민 함유 나노입자 및 항체(예를 들어, 리톡시맙)의 적합한 농도가 사용될 수 있다. 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 0.1 μ m 내지 1 μ m

(예를 들어, 0.1 μ m 내지 0.95 μ m, 0.1 μ m 내지 0.9 μ m, 0.1 μ m 내지 0.8 μ m, 0.1 μ m 내지 0.7 μ m, 0.1 μ m 내지 0.6 μ m, 0.1 μ m 내지 0.5 μ m, 0.1 μ m 내지 0.4 μ m, 0.1 μ m 내지 0.3 μ m, 0.1 μ m 내지 0.2 μ m, 0.2 μ m 내지 1 μ m, 0.3 μ m 내지 1 μ m, 0.4 μ m 내지 1 μ m, 0.5 μ m 내지 1 μ m, 0.2 μ m 내지 0.6 μ m, 0.3 μ m 내지 0.6 μ m, 0.2 μ m 내지 0.5 μ m 또는 0.3 μ m 내지 0.5 μ m)의 평균 직경을 가질 수 있다. 0.1 μ m 내지 0.9 μ m의 평균 직경을 갖는 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 포유동물의 생체 내에 위치한 림프종을 치료하기 위해 전신(예를 들어, 정맥내) 투여될 수 있다.

[0019] 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 0.1 μ m 내지 0.9 μ m(예를 들어, 0.1 μ m 내지 0.95 μ m, 0.1 μ m 내지 0.9 μ m, 0.1 μ m 내지 0.8 μ m, 0.1 μ m 내지 0.7 μ m, 0.1 μ m 내지 0.6 μ m, 0.1 μ m 내지 0.5 μ m, 0.1 μ m 내지 0.4 μ m, 0.1 μ m 내지 0.3 μ m, 0.1 μ m 내지 0.2 μ m, 0.2 μ m 내지 1 μ m, 0.3 μ m 내지 1 μ m, 0.4 μ m 내지 1 μ m, 0.5 μ m 내지 1 μ m, 0.2 μ m 내지 0.6 μ m, 0.3 μ m 내지 0.6 μ m, 0.2 μ m 내지 0.5 μ m 또는 0.3 μ m 내지 0.5 μ m)의 직경을 갖는 복합체를 60%보다 많이(예를 들어, 65, 70, 75, 80, 90, 95 또는 99%보다 많이) 가질 수 있다. 0.1 μ m 내지 0.9 μ m의 직경을 갖는 복합체를 60%보다 많이(예를 들어, 65, 70, 75, 80, 90, 95 또는 99%보다 많이) 갖는 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체 제제는 포유동물의 생체 내에 위치한 림프종을 치료하기 위해 전신(예를 들어, 정맥내) 투여될 수 있다.

[0020] 일반적으로, ABRAXANE[®]와 같은 알부민 함유 나노입자는 항-CD20 폴리펩타이드 항체(예를 들어, 리툭시맵)와, 사람에게 투여하기 전에 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 형성하기 위해 접촉될 수 있다. 임의의 적합한 알부민 함유 나노입자 제제 및 임의의 적합한 항체가 본원에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. 예를 들어, ABRAXANE[®] 나노입자가 본원에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 알부민 함유 나노입자/항체 복합체를 형성하기 위해 사용될 수 있는 항체의 예는 리툭시맵(예를 들어, Rituxan[™], MabThera[™] 또는 Zytux[™])을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, ABRAXANE[®]의 적합한 용량과 리툭시맵의 적합한 용량을 동일 용기 내에서 함께 혼합할 수 있다. 이 혼합물을 암 환자(예를 들어, 림프종 환자)에게 투여하기 전에 적합한 온도(예를 들어, 실온, 15 $^{\circ}$ C 내지 30 $^{\circ}$ C, 15 $^{\circ}$ C 내지 25 $^{\circ}$ C, 20 $^{\circ}$ C 내지 30 $^{\circ}$ C 또는 20 $^{\circ}$ C 내지 25 $^{\circ}$ C)에서 일정 기간(예를 들어, 약 30분, 또는 약 5분 내지 약 60분, 약 5분 내지 약 45분, 약 15분 내지 약 60분, 약 15분 내지 약 45분, 약 20분 내지 약 400분, 약 25분 내지 약 35분) 동안 배양할 수 있다. 일부의 경우, ABRAXANE[®]와 항-CD20 폴리펩타이드 항체를 개별적으로 또는 예비혼합된 배합물로서 IV 백 용액을 함유하는 IV 백에 주입함으로써 ABRAXANE[®]을 항-CD20 폴리펩타이드 항체와 접촉시킬 수 있다. ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체를 포함하는 IV 백의 내용물이 치료되는 환자에게 도입될 수 있다.

[0021] 일부의 경우, ABRAXANE[®]와 같은 알부민 함유 나노입자는 항-CD20 폴리펩타이드 항체(예를 들어, 리툭시맵)와 같은 항체와, 암 환자(예를 들어, 림프종 환자)에게 투여하기 전에 저장되는 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 형성하기 위해 접촉될 수 있다. 예를 들어, 알부민 함유 나노입자/항체 복합체를 함유하는 조성물을 본원에 기재된 바와 같이 형성할 수 있고, 암 환자에게 투여하기 전에 일정 기간(예를 들어, 수 일 또는 수 주) 동안 저장할 수 있다.

[0022] ABRAXANE[®]와 같은 알부민 함유 나노입자 및 항-CD20 폴리펩타이드 항체와 같은 항체를 획득하기 위해 임의의 적합한 방법을 사용할 수 있다. 예를 들어, ABRAXANE[®]은 Celgene Corp.으로부터 구할 수 있거나 다른 것에 기재된 바와 같이 획득할 수 있다(미국 특허 제6,537,579호). 리툭시맵은 Celgene Corp. 또는 Roche Corp.으로부터 구할 수 있거나 다른 것에 기재된 바와 같이 획득할 수 있다(미국 특허 제5,736,137호).

[0023] 일부의 경우, ABRAXANE[®]와 같은 알부민 함유 나노입자와 항-CD20 폴리펩타이드 항체와 같은 항체의 배합물은 알킬화제(예를 들어, 백금 화합물)와 같은 하나 이상의 다른 제제를 포함할 수 있다. 알킬화제로서 사용될 수 있는 백금 화합물의 예는 카보플라틴(Paraplatin[®]), 시스플라틴(cisplatin)(Platinol[®]), 옥살리플라틴(oxaliplatin)(Eloxatin[®]) 및 BBR3464를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체에 포함될 수 있는 다른 제제의 예는 아드리아마이신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손, 텍사메타손, 시타라빈, 메토티렉세이트, 티오테파, 이포스파미드, 클로람부실, 다카바진, 블레오마이신, 이브루티닙, 캄파트(campath)-B, 겐시타빈, 레블리미드, 시롤리무스, 템시롤리무스, 벅사르(bexxar), 브렌톡시

밥, 벤다무스틴 및 에토포시드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)는 상기 복합체의 일부로서 브렌톡시맵, 사이클로포스파미드, 아드리아마이신 또는 빈크리스틴을 포함할 수 있다.

[0024] 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 포유동물에게 투여하기 위해 임의의 적합한 방법을 사용할 수 있다. 예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체와 같은 알부민 함유 나노입자/항체 복합체를 함유하는 조성물을 주사(예를 들어, 피하 주사, 근육내 주사, 정맥내 주사 또는 척추 강내 주사)를 통해 투여할 수 있다.

[0025] 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 포유동물에게 투여하기 전에, 상기 포유동물이 림프종을 갖고 있는지의 여부를 측정하기 위해 상기 포유동물을 평가할 수 있다. 포유동물이 림프종을 갖고 있는지의 여부를 측정하기 위해 임의의 적합한 방법을 사용할 수 있다. 예를 들어, 표준 진단 기술을 사용하여 포유동물(예를 들어, 사람)이 림프종을 갖고 있는지를 확인할 수 있다. 일부의 경우, 포유동물이 림프종을 갖고 있는지의 여부를 측정하기 위해 조직 생검(예를 들어, 림프절 조직 샘플)을 수집하고 분석할 수 있다.

[0026] 포유동물이 림프종을 갖고 있다는 것을 확인한 후, 상기 포유동물에 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물을 투여할 수 있다. 예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체를 함유하는 조성물을 종양의 외과적 적출 전에 또는 이를 대체하여 투여할 수 있다. 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물을 종양 적출 후에 투여할 수 있다.

[0027] 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물을 포유동물에게 바람직한 결과(예를 들어, 무진행 생존율의 증가)를 달성하기에 효과적인 임의의 적합한 양 및 임의의 적합한 빈도로 임의의 적합한 기간 동안 투여할 수 있다. 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물을 림프종을 갖는 포유동물에게 림프종의 진행 속도를 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 100% 또는 그 이상 감소시키기 위해 투여할 수 있다. 예를 들어, 상기 진행 속도는 감소되어 추가의 암 진행이 탐지되지 않을 수 있다. 림프종의 진행 속도가 감소되는지의 여부를 측정하기 위해 임의의 적합한 방법을 사용할 수 있다. 예를 들어, 림프종의 진행 속도는 조직을 상이한 시점에서 영상화하고 존재하는 암세포의 양을 측정함으로써 평가할 수 있다. 진행 속도를 측정하기 위해 상이한 시점에서 조직 내에서 측정된 암세포의 양을 비교할 수 있다. 본원에 기재된 대로 처리한 후, 다른 시간 간격에 걸쳐 진행 속도를 다시 측정할 수 있다. 일부의 경우, 진행 속도가 감소되었는지의 여부를 측정하기 위해 치료 후 암(예를 들어, 림프종)의 단계를 측정하고 치료 전 단계와 비교할 수 있다.

[0028] 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물을, 미치료된 림프종을 갖는 상응하는 포유동물의 중간 무진행 생존율 또는 ABRAXANE[®]/항체 복합체의 생성 없이(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체의 생성 없이) ABRAXANE[®] 및 항체(예를 들어, 항-CD20 폴리펩타이드 항체)로 처리된 림프종을 갖는 상응하는 포유동물의 중간 무진행 생존율에 비해 무진행 생존율이 증가(예를 들어, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 100% 또는 그 이상)되는 조건 하에서 림프종을 갖는 포유동물에게 투여할 수 있다. 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물을, 림프종을 갖고 ABRAXANE[®] 또는 항체(예를 들어, 항-CD20 폴리펩타이드 항체)를 단독 수용한 상응하는 포유동물의 중간 무진행 생존율에 비해 무진행 생존율을 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 100% 또는 그 이상 증가시키기 위해 림프종을 갖는 포유동물에게 투여할 수 있다. 무진행 생존율은 임의의 기간(예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 또는 그 이상)에 걸쳐 측정할 수 있다.

[0029] 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물을 림프종을 갖는 포유동물에게 포유동물 집단의 8주 무진행 생존율이 본원에 제

공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물을 수용하지 못한 비교용 포유동물의 집단에서 관찰되는 것보다 65% 이상(예를 들어, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80% 또는 그 이상)인 조건하에서 투여할 수 있다. 일부의 경우, 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물을 림프종을 갖는 포유동물에게 포유동물 집단에 대한 질병진행에 걸리는 중간 시간이 150일 이상(예를 들어, 155일 이상, 160일 이상, 163일 이상, 165일 이상 또는 170일 이상)인 조건하에서 투여할 수 있다.

[0030] 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물의 유효량은 림프종의 진행 속도를 감소시키거나 무진행 생존율을 증가시키거나 포유동물에 유의한 독성을 생성시키지 않으면서 질병진행에 걸리는 중간 시간을 증가시키는 임의의 양일 수 있다. 일반적으로, ABRAXANE[®]의 유효량은 약 50mg/m² 내지 약 150mg/m²(예를 들어, 약 80mg/m²)일 수 있고, 리투시맙과 같은 항-CD20 폴리펩타이드 항체의 유효량은 약 5mg/kg 내지 약 20mg/kg(예를 들어, 약 10mg/kg 또는 375mg/m²)일 수 있다. 특정 포유동물이 특정 양에 반응하지 않으면, ABRAXANE[®] 또는 항-CD20 폴리펩타이드 항체의 양을, 예를 들어, 2배로 증가시킬 수 있다. 이러한 보다 높은 농도를 수용시킨 후, 포유동물을 치료에 대한 반응 및 독성 증상에 대해 관찰하고 이에 따라 조절한다. 유효량은 일정하게 유지될 수 있거나 치료에 대한 포유동물의 반응에 따라 차등적(sliding scale) 또는 다양한 용량으로 조절할 수 있다. 다양한 인자가 특별한 용도로 사용되는 실제 유효량에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 투여 빈도, 치료 기간, 다중 치료제의 사용, 투여 경로 및 림프종의 중증도가 투여되는 실제 유효량을 증가시키거나 감소시키는 데에 필요할 수 있다.

[0031] 투여 빈도는 림프종의 진행 속도를 감소시키거나 무진행 생존율을 증가시키거나 포유동물에 유의한 독성을 생성시키지 않으면서 질병진행에 걸리는 중간 시간을 증가시키는 임의의 빈도일 수 있다. 예를 들어, 투여 빈도는 한 달에 약 1회 내지 한 달에 약 3회, 또는 한 달에 약 2회 내지 한 달에 약 6회, 또는 두 달에 약 1회 내지 두 달에 약 3회일 수 있다. 투여 빈도는 일정하게 유지될 수 있거나 치료 기간 동안 변할 수 있다. ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체를 함유하는 조성물을 사용한 치료 과정은 휴약 기간을 포함할 수 있다. 예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체를 함유하는 조성물은 2주 기간에 걸쳐 투여된 후 2주 쉼 수 있고, 이러한 쉼은 다수회 반복될 수 있다. 유효량과 마찬가지로, 다양한 인자가 특별한 환자에 사용되는 실제 투여 빈도에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 유효량, 치료 기간, 다중 치료제의 사용, 투여 경로 및 림프종의 중증도가 투여 빈도를 증가시키거나 감소시키는 데에 필요할 수 있다.

[0032] 본원에 제공된 조성물의 투여를 위한 유효 기간은 림프종의 진행 속도를 감소시키거나 무진행 생존율을 증가시키거나 포유동물에 유의한 독성을 생성시키지 않으면서 질병진행에 걸리는 중간 시간을 증가시키는 임의의 기간일 수 있다. 따라서, 유효 기간은 수 일 내지 수 주, 수 개월 또는 수 년으로 변할 수 있다. 일반적으로 림프종의 치료를 위한 유효 기간은 수 주 내지 수 개월의 기간일 수 있다. 일부의 경우, 유효 기간은 개별 포유동물이 살아 있는 동안일 수 있다. 다수의 인자가 특별한 치료를 위해 사용되는 실제 유효 기간에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 유효 기간은 투여 빈도, 유효량, 다중 치료제의 사용, 투여 경로 및 림프종의 중증도에 따라 변할 수 있다.

[0033] 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)를 함유하는 조성물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 조성물은 주사용 현탁액을 만들기 위해 희석제를 사용하거나 사용하지 않는 용액 또는 분말의 형태일 수 있다. 조성물은 또한 약제학적으로 허용되는 비히클을 포함한, 그러나 이에 한정되지 않는, 추가의 성분을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 비히클은, 예를 들어, 염분, 물, 락트산, 만니톨 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0034] 본원에 제공된 조성물을 포유동물에 투여한 후, 림프종이 치료되었는지의 여부를 측정하기 위해 상기 포유동물을 관찰할 수 있다. 예를 들어, 포유동물을 치료 후 림프종의 진행 속도가 감소되었는지(예를 들어, 진행이 중지되었는지)의 여부를 측정하기 위해 평가할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 임의의 방법이 진행 속도 및 생존율을 평가하는 데에 사용될 수 있다.

[0035] 일부의 경우, 실시예 1에 기재된 ABRAXANE[®]/리투산 복합체 제형을 실시예 3에 나타난 방법에 기재된 바와 같이 사람 림프종 환자에게 투여할 수 있다.

- [0036] 일부의 경우, 알부민 함유 나노입자(예를 들어, 알부민 셸을 갖는 나노입자) 및 파클리탁셀 이외의 제제가 본원에 기재된 바와 같이 ABRAXANE[®] 대신에 또는 ABRAXANE[®]와의 조합으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 암 화학요법제를 갖도록 설계된 알부민 함유 나노입자가 본원에 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 ABRAXANE[®]/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체를 형성하는 데에 사용될 수 있다. 이러한 암 화학요법제의 예는 빈블라스틴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0037] 일부의 경우, 조성물은 림프종 치료용 복합체를 형성하기 위해, 항체, 제제 또는 이들의 조합에 결합하는 알부민 함유 나노입자(예를 들어, 알부민 셸을 갖는 나노입자) 및 제제를 포함하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 알부민 나노입자는 아드리아마이신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손, 텍사메타손, 시타라빈, 메토틱렉세이트, 티오테파, 이포스파미드, 클로람부실, 다카바진, 블레오마이신, 이브루티닙, 캄파트-B, 겐시타빈, 레블리미드, 시롤리무스, 템시롤리무스, 백사르, 브렌텍시맙, 벤다무스틴, 에토포시드 또는 이들의 조합을 리톡시맙과 함께 또는 리톡시맙없이 포함하도록 제형화될 수 있다.
- [0038] 일부의 경우, 알부민 함유 나노입자(예를 들어, 알부민 셸을 갖는 나노입자) 또는 본원에 기재된 복합체(예를 들어, ABRAXANE[®]/리톡시맙 복합체)가 암 환자에 존재하는 면역 결핍 및/또는 만성 염증의 포괄적 상태를 감소시키도록 설계된 항-만성 염증 치료제를 하나 이상 포함하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 스테로이드성 소염제(예를 들어, 프레드니손), 비스테로이드성 소염제(예를 들어, 나프록센), 림프구 감소 세포독성제(예를 들어, 사이클로포스파미드), 면역 세포 및/또는 사이토카인 표적화 항체(예를 들어, 인플릭시맙) 또는 이들의 조합이 알부민 함유 나노입자 또는 ABRAXANE[®]/리톡시맙 복합체에 도입될 수 있다. 일부의 경우, 항-IL-4 제제(예를 들어, 항-IL-4 항체), 항-IL-13 제제(예를 들어, 가용성 IL-13 수용체) 및 이들의 조합이 알부민 함유 나노입자 또는 ABRAXANE[®]/리톡시맙 복합체에 도입될 수 있다.
- [0039] 항-만성 염증 치료 후 면역 결핍 및/또는 만성 염증의 포괄적 상태가 감소되었는지의 여부를 평가하기 위해 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 면역 결핍 및/또는 만성 염증의 포괄적 상태가 감소되었는지의 여부를 측정하기 위해 항-만성 염증 치료 전 및 후에 혈액에 존재하는 사이토카인 프로파일(예를 들어, IL-4, IL-13, IL-4, IL-13, IL-5, IL-10, IL-2 및 인터페론 감마)을 평가할 수 있다.
- [0040] 본 발명을 아래의 실시예로 추가로 설명할 것이며, 아래의 실시예는 청구항에 기재된 발명의 범위를 제한하지 않는다.
- [0041] **실시예**
- [0042] 실시예 1 - ABRAXANE[®]/리톡산 복합체의 제조
- [0043] ABRAXANE[®]을 다양한 증가 농도의 리톡산(리톡시맙)과 배양하여 증가 직경의 ABRAXANE[®]/리톡산 복합체를 형성하였다. ABRAXANE[®] 10mg을 1mL 중 리톡산 0, 2, 4, 6, 8 및 10mg/mL로 재구성하고, 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 배양하였다. 배양 후, 입자 크기 분포를 Mastersizer 2000로 측정하였다. 중간 입자 크기는 0 및 10mg/mL 리톡산 각각에 대해 0.147 μ m 내지 8.286 μ m 범위였다(도 1). 이러한 결과는 ABRAXANE[®]가 배양된 항체 농도가 나노입자의 크기에 영향을 준다는 것을 나타낸다. 입자 크기의 조정은 약물 복합체의 약력학 및 이의 생물분포(bio-distribution)를 변화시킬 수 있고, 이는 결국 약물 복합체의 임상적 효능을 개선시킬 수 있다.
- [0044] 실시예 2 - ABRAXANE[®]/리톡산 복합체는 ABRAXANE[®] 단독, 리톡산 단독, 및 리톡산과 ABRAXANE[®]의 순차적 사용보다 종양 성장을 더 효과적으로 억제한다
- [0045] 암컷 무흉선 누드 마우스에 1 \times 10⁶개의 림프종 세포(다우디 세포주)를 주사하였다. 종양이 자라도록 하였고, 종양이 800 내지 1000mm³일 때 치료제를 투여하였다. 마우스를 (a) 0일에 PBS 100 μ L의 단일 용량, (b) 0일에 리톡산(12mg/kg)의 단일 용량, (c) 0일에 ABRAXANE[®](30mg/kg)의 단일 용량, (d) 0일에 리톡산(12mg/kg)의 단일 용량에 이어 1일에 ABRAXANE[®](30mg/kg)의 단일 용량, 또는 (e) 0일에 AR160(ABRAXANE[®] 30mg/kg에 동등)의 단일 용량으로 처리하였다. 종양 용적(mm³)을 관찰하고, 처리 후 7일의 종양 용적의 변화율(%)을 측정하였다.
- [0046] AR160 복합체는 다음과 같이 제조하였다: ABRAXANE[®] 10mg을 0.9% 염수 500 μ L 중의 리톡산 2mg으로 재구성하고

1시간 동안 실온에서 배양하였다. 배양 후, AR160을 0.9% 염수 1mL에 넣었다. AR160을 추가로 희석하고, 100 µL를 마우스에 리툭산 12mg/kg 및 ABRAXANE® 30mg/kg에 동등한 용량으로 투여하였다. AR160의 평균 입자 크기는 0.159µm였다.

[0047] 처리한 지 7일 후, AR160으로 처리된 마우스는 다른 처리 그룹과 비교해 현저리 작은 종양 크기를 나타냈다(도 2). 생존 데이터 역시 ABRAXANE®/리툭산 복합체로 처리된 마우스의 경우 개선된 것으로 드러났다(도 3). 이러한 결과는 본원에 제공된 알부민 함유 나노입자/항체 복합체(예를 들어, ABRAXANE®/항-CD20 폴리펩타이드 항체 복합체)가 림프종을 치료하는 데에 효과적으로 사용될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0048] 실시예 3 - 림프종에 대한 표적 요법으로서의 ABRAXANE®/리툭산 복합체

[0049] ABRAXANE®/리툭산 복합체에 대한 처리 스케줄을 매월(28일+/-3일 간격), 또는 제시된 용량 증가 스킴(표 2) 및 용량 제한 독성(표 3)에 따른 질환 진행, 환자 거부 또는 허용될 수 없는 독성이 있을 때까지 반복한다(표 1).

표 1

제제	용량	경로	일(days)	ReRx
ABRAXANE® / 리툭산 복합체	등록시 할당된 양	60분 동안 IV(첫 번째 용량만; 이후 용량은 30분 동안 주입)	1, 8 및 15	28일* 간격

* 1회 치료 주기 = 28일 +/- 3일

[0050]

표 2. 용량 증가 스킴

용량 수준	용량 (ABX)	용량 (RIT)
-2	75 mg/m ²	30 mg/m ²
-1	100 mg/m ²	40 mg/m ²
1*	125 mg/m ²	50 mg/m ²
2	150 mg/m ²	60 mg/m ²
3	175 mg/m ²	70 mg/m ²

* 출발 용량

[0051]

표 3. 용량 제한 독성 (DLT)

독성	DLT 정의
혈액	등급 4 ANC, 등급 4 Hgb, 또는 PLT <25,000
신장	혈청 크레아티닌 ≥ 기준선의 2배
다른 비혈액	≥ 등급 3 (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 에 따름)

[0052]

최대내약용량(Maximum Tolerated Dose: MTD)의 결정

[0053]

[0054] 최대내약용량은 6명의 환자 중 많아야 1명에서 두 번째 치료 주기가 시작되기 전에 DLT가 진행되는 시험된 용량 중 최대 용량 수준으로서 정의되고 다음의 최대 용량 수준은 이 용량 수준으로 치료된 6명의 환자 중 최대 2명에서 두 번째 치료 주기가 시작되기 전에 DLT가 진행되도록 하는 것이다.

[0054]

등록(enrollment) 및 MTD의 결정

[0055]

[0056] 최대 2명 또는 최대 6명의 환자에게 제시된 용량 수준이 제공된다. 용량 수준 1의 경우(및 용량 수준 -1 및 -2가 제공되는 경우), 첫 번째 치료 주기 동안의 급성 부작용 데이터를 수집하기 위해 각 환자를 등록한 후 등록을 일시적으로 중단한다. 용량 수준 2 및 3의 경우, 환자에게 상기 용량 수준을 제공하여 어떠한 제시된 시점에서 2명 이하의 환자에게 첫 번째 치료 주기가 수용되고 현재 용량 수준으로 치료된 다른 모든 환자에 대한 첫 번째 치료 주기 동안의 급성 부작용 데이터가 알려지도록 한다. 만약 등록 과정 중 임의 시점에서 현재 용량 수준으로 치료된 2명의 환자에서 첫 번째 치료 주기 동안 DLT가 진행된다면, 그 용량 수준으로 등록을 마감한다. 만약 6명보다 적은 환자가 그 용량 수준으로 치료된 경우 등록은 그 다음의 보다 낮은 용량으로 재개한다. 첫 번째 치료 주기 동안 제시된 용량 수준으로 치료된 첫 번째 3명의 환자 중 누구에게도 DLT가 진행되지 않으면, 그

[0056]

용량 수준의 등록을 마감하고 그 다음의 보다 높은 용량 수준으로 재개한다. 치료되는 다른 보다 높은 용량이 없으면, 3명의 추가 환자를 MTD 확인을 위해 현행 용량 수준으로 등록한다. 첫 번째 치료 주기 동안 제시된 용량 수준으로 치료된 첫 번째 3명의 환자 중 1명에게서 DLT가 진행된다면, 3명의 추가 환자를 (연속하여) 현행 용량 수준에 등록한다. 만약 이들 3명의 추가 환자가 등록되는 임의의 시점에서, 환자에게서 DLT가 진행된다면, 이 용량 수준으로 등록을 마감한다. 만약 6명 미만의 환자가 그 용량 수준으로 처리되는 경우 그 다음의 보다 낮은 용량 수준으로 등록을 재개한다. 만약 이들 3명의 추가 환자 중 누구에게도 첫 번째 치료 주기 동안 DLT가 진행되지 않으면, 이 용량 수준의 등록을 마감하고 그 다음의 보다 높은 용량 수준으로 등록을 재개한다. 치료되는 다른 보다 높은 용량이 없으면, 이를 MTD로 간주한다.

[0057] 이 프로토콜의, 환자를 스케줄에 따라 다시 평가 및 재치료(적어도 28+/-3일 간격)한다. 만약 어떤 환자가 독성 이외의 이유로 첫 번째 치료 주기를 완료하지 못하면, 추가의 환자를 이 환자 대신 등록한다.

[0058] **부작용을 기초로 한 투여량 수정**

[0059] 개체의 치료 내성이 확인될 때까지 표 4의 수정을 따른다. 다중 부작용이 관찰되면(표 5), 용량은 관찰된 임의의 단일 부작용에 필요한 최대 감소를 기초로 투여한다. 용량 변경은 선행 주기에 제시된 치료에 적용되고 선행 용량 때부터 관찰된 부작용을 기초로 한다.

표 4. 부작용을 기초로 한 용량 수준

용량 수준	ABRAXANE® / 리톡산 복합체 - 두 약물 모두 감소됨	
	ABX 용량	수반되는 RIT 용량 (ABX 용량의 40%)
2	175 mg/m ²	70 mg/m ²
-1	150 mg/m ²	60 mg/m ²
1	125 mg/m ²	50 mg/m ²
-2	100 mg/m ²	40 mg/m ²
-2	75 mg/m ²	30 mg/m ²

* 용량 수준 1은 출발 용량을 말함.

[0060]

표 5.

달리 특정되지 않는한 부작용 표준 용어 기준(CTCAE) v. 4.0* 사용		
CTCAE 카테고리	부작용	용량 감소
조사	ANC <1000 또는 PLT <75,000	1일: 갯수가 이 수준을 넘을 때까지 유지. 8일: 이날의 용량을 생략하고 갯수가 회복되면 15일에 동일 용량 수준으로 재치료함 15일: 이날 용량을 생략함. 주: 연속 2개의 치료 주기에 용량 생략이 필요하면, 후속 치료 주기를 다음의 보다 낮은 용량으로 시작해야 함(1일)
	AST 또는 알칼리 포스파타제 ≥ 등급 2	1일: 등급 2 미만으로 될 때까지 유지한 다음 용량 수준 1로 용량을 감소시킴. 치료를 4주 넘게 유지해야 하면, 연구 치료를 중단하고 부작용 모니터링을 함
신경병 장애	신경병증 ≥ 등급 2	1일: 등급 2 미만으로 될 때까지 유지한 다음 용량 수준 1로 용량을 감소시킴. 8일 또는 15일: 이날의 용량을 생략함. 다음 스케줄 용량에 의해 등급 2 미만으로 되면, 용량 수준 1로 용량을 감소시킴. 치료를 4주 넘게 유지해야 하면, 연구 치료를 중단하고 부작용 모니터링을 함

[0061]

모든 다른 비혈액 부작용	≥ 등급 3	1일: 등급 2 이하가 될 때까지 유지한 다음, 용량 수준 1로 용량을 감소시킴. 8일: 이날의 용량을 생략함. 15일까지 등급 2 이 하로 되면, 용량 수준 1로 용량을 감소시키고 재 치료함. 15일: 이날의 용량을 생략함. 주: 연속 2개의 치료 주기에 용량 생략이 필요하다면, 후속 치료 주기를 다음의 보다 낮은 용량으로 시작해야 함(1일) 치료를 4주 넘게 유지해야 하면, 연구 치료를 중단하고 부작용 모니터링 진행
위장관 장애	장 천공	모든 연구 치료를 중단하고 부작용 모니터링 진행
	장 폐색 등급 1	의학적 조정이 필요없는 부분 장 폐색에 대한 연구를 환자에서 계속함
	등급 2	의학적 조정이 필요한 부분 장 폐색의 경우 유지. 4주 내 에 등급 0이 되면, 치료를 재시작할 수 있음. 치료를 4주 넘게 유지해야 하면, 모든 연구 치료를 중단하고 부작용 모니터링을 함.
	등급 3 또는 4	완전 장 폐색의 경우, 연구 치료를 중단하고 부작용 모니터링 진행
심장 장애	고혈압 ≥ 등급 3	고혈압은 일반 관례에 따라 치료되어야 함. 치료에도 불 구하고 고혈압(150/100 이상)이 유지되면, 혈압이 이 수 준보다 낮게 될 때까지 치료를 유지함. 비제어된 고혈압으로 인해 치료를 4주 넘게 유지해야 하면, 연구 치료를 중단하고 부작용 모니터링을 함.

[0062]

	좌심실 수축 기능 등급 3 등급 4	등급이 1 이하가 될 때까지 유지. 치료를 4주 넘게 유지해야 하면, 모든 연구 치료를 중단하고 부작용 모니터링을 함 치료를 중단하고 부작용 모니터링을 진행
호흡기, 가슴 및 중격동 장애	기관지폐 출혈 ≥ 등급 2	모든 연구 치료를 중단하고 부작용 모니터링을 진행
응고	출혈 등급 3 등급 4	다음 기준을 모두 충족할 때까지 유지: 1. 출혈이 해소되고 Hb가 안정함. 2. 치료 위험이 증가될 수 있는 출혈소질 없음. 3. 출혈 재발을 증가시킬 수 있는 해부학적 또는 병리학적 병태 없음. 치료를 4주 넘게 유지해야 하면, 연구 치료를 중단하고 부작용 모니터링을 진행 등급 3 출혈의 재발을 경험한 환자는 모든 연구 치료를 중단하고 부작용 모니터링을 진행해야함 연구 치료 중단 및 부작용 모니터링 진행
	출혈소질 등급 3 또는 4	연구 치료 중단 및 부작용 모니터링 진행
혈관 장애	정맥 혈전증 등급 3 또는 무증상 등급 4	<ul style="list-style-type: none"> • 치료 유지. 정상용량 항응고의 계획된 기간이 2주 미만이면, 정상용량 항응고 기간이 끝날때 까지 치료를 유지해야 함. • 정상용량 항응고의 계획된 기간이 2주가 넘으면

[0063]

	<p>증상 등급 4</p>	<p>아래 기준을 모두 충족시키는 경우 정상용량 항응고의 기간 동안 치료를 재개할 수 있음</p> <ul style="list-style-type: none"> - 대상체는 치료의 재시작 전에 와파린의 안정한 용량 또는 헤파린의 안정한 용량으로 범위내 INR(보통 2-3)을 가져야 함 - 대상체는 출혈의 높은 위험을 수반하는 병리학적 병태(예를 들어, 주요 혈관과 관련된 중앙 또는 다른 병태)를 갖지 않아야 함 - 대상체는 연구 동안 혈전증을 갖지 않아야 함 <p>• 연구 요법의 개재시 혈전증이 악화/재발되면 치료를 중단함</p> <p>치료 중단 및 부작용 모니터링 진행</p>
	<p>동맥혈전증(협심증, 심근경색, 일과성 뇌허혈증, 뇌중풍, 또는 임의의 다른 동맥혈전증) 어느 등급이든지</p>	<p>치료 중단 및 부작용 모니터링 진행</p>

[0064]

[0065] **보조 치료/지지 요법(supportive care)**

[0066] 콜로니 자극 인자(G-CSF 또는 GM-CSF)의 통상의 사용은 권장되지 않는다. 연구 동안 콜로니 자극 인자의 예방적 사용은 허용되지 않는다. 조직 감염, 폐혈증 증상, 진균 감염 등과 같은 심각한 호중구 감소성 복합증을 갖는 환자에서의 치료학적 사용이 의사의 재량으로 고려될 수 있다. 적절한 헤모글로빈 수준을 유지하고 농축 적혈구 수혈을 피하기 위한 제조함 에리트로포이에틴이 허용된다.

[0067] 환자는 이 연구 동안 완전한 지지 요법을 받아야 한다. 이는 혈액 체제 지지, 항생제 치료 및 다른 새로운 진단된 또는 공존하는 의학적 병태의 치료를 포함한다. 모든 혈액 체제 및 연구 약물의 첫 번째 투여부터 최종 용량 후 30일까지 받은 지사제, 진통제 및 항구토제와 같은 수반되는 약물이 의학 기록에 기록되어야 한다. 상 I 프로그램 임상 실험에 참가한 환자들은 증상 제어든 치료 목적이든 약리학적 체제(약물, 생물체제, 면역요법 접근, 유전자 요법)와 관련된 다른 연구에 등록되는 것이 고려되지 않는다.

[0068] **과민성 반응**

[0069] 환자는 ABRAXANE®/리툽산 복합체의 투여 전에 예비약물이 필요없다. 과민성 반응의 흔치 않은 경우에, 항히스타민, H2 차단제 및 코르티코스테로이드를 사용한 치료가 권장된다. 환자는 후속 주기를 위한 파클리탁셀 섭생을 위해 일반적 섭생으로 예비약물이 투여되어야 한다. 중간 정도의 과민성 반응의 흔치 않은 경우에, 일반적으로 기관이 용매계 파클리탁셀을 위해 사용하는, 예비약물 섭생을 사용하여 예비약물이 투여될 수 있다.

[0070] **ABRAXANE®/리툽산 복합체**

[0071] ABRAXANE®/리툽산 복합체는 위험도가 낮은 제제로서 제조된다. ABRAXANE®은 100mg의 파클리탁셀 및 안정화제로서 대략 900mg의 사람 알부민 USP(HA)를 함유하는 백색 내지 회백색의 동결건조된 분말로서 50mL 단일용도 바이알로 공급된다. 동결건조된 제제의 각각의 바이알은 아래 제시된 바와 같이 재구성된다. 재구성되지 않은 ABRAXANE®은 제어된 실온에서 본래의 통 속에서 저장된다. 재구성된 ABRAXANE®은 즉시 사용된다. 리툽산은 항-CD20 단일클론 항체로서 분류된다.

- [0072] 용량에 적합한 수의 리톡산 바이알을 구하고, 각각의 바이알을 다음 지시에 따라 4mg/mL로 추가로 희석한다. 용량에 적합한 수의 ABRAXANE® (파클리탁셀) 100mg 바이알을 구하고 각각의 바이알을 다음 지시에 따라 나노입자 알부민 결합된(nanoparticle albumin-bound: nab) 파클리탁셀 10mg/mL를 함유하는 최종 농도로 재구성한다. 투여 준비시 필터 니들이나 투여 동안 인라인 필터를 사용할 필요가 없다. 또한, 공극 크기가 15 μ m 미만인 필터는 피해야 한다.
- [0073] 다른 세포독성 항암제와 마찬가지로, ABRAXANE®를 조심해서 다루야 한다. 장갑의 사용이 권장된다.
- [0074] 살균 3mL 주사기를 사용하여, 1.6mL(40mg)의 리톡산 25mg/mL를 빼내서 최대 1분에 걸쳐 ABRAXANE® 100mg을 함유하는 각각의 바이알의 내벽에 천천히 주사한다. 25mg/mL 바이알에 남아 있는 미사용된 리톡산은 이것이 보존제를 함유하지 않으므로 버린다. 리톡산 용액을 동결건조된 케이크로 직접 주사하는 것은 이것이 발포체를 형성할 것이기 때문에 피한다. 살균 12mL 주사기를 사용하여, 0.9% 염화나트륨 주사액(USP) 8.4mL를 빼내서 최대 1분에 걸쳐 ABRAXANE® 100mg 및 리톡산 40mg을 함유하는 각각의 바이알의 내벽에 천천히 주사한다. 각각의 바이알 내로의 리톡산 1.6mL 및 0.9% 염화나트륨 주사액(USP) 8.4mL의 첨가가 끝나면, 적어도 2분 동안 케이크/분말이 완전히 용해될 때까지 각각의 바이알을 부드럽게 돌리고/돌리거나 천천히 뒤집는다. 발포체가 생성되지 않도록 한다. 각각의 바이알의 농도는 ABRAXANE® 100mg/10mL 및 리톡산 40mg/10mL 이다. ABRAXANE® 및 리톡산을 함유하는 바이알을 60분 동안 정치시킨다. 바이알을 10분마다 부드럽게 돌리고/돌리거나 뒤집어 복합체를 계속 혼합한다. 60분이 지난 후, 살균 60mL 내지 100mL 주사기(투여되는 부피에 적합한 크기)를 사용하여 계산된 용량 부피의 ABRAXANE® 및 리톡산을 각각의 바이알로부터 빼낸다. 충분한 양의 0.9% 염화나트륨 주사액(USP)을 첨가하여 ABRAXANE® 5mg/10mL 및 리톡산 2mg/10mL의 최종 농도를 만든다. 1분 동안 상기 주사기를 부드럽게 돌리고/돌리거나 천천히 뒤집어 혼합한다. 최종 희석 후 실온에서 4시간 동안 저장하고 안정화한다.
- [0075] **투여**
- [0076] IV 초기 복합체 용량을 60분에 걸쳐 주사기 펌프를 통해 주입한다. 초기 주입을 잘 견디면 주입이 30분으로 단축될 수 있다. 주입 반응의 징후/증상을 위해 주입 과정 동안 주입을 면밀히 모니터링한다. 0/9% 염화나트륨 20mL를 투여한 후 환자의 라인을 씻는다. 예시적 계산 및 제제는 다음과 같다:
- [0077] 용량 수준 1: ABRAXANE® 125mg/m²/리톡산 50mg/m²
- [0078] BSA = 2m²
- [0079] 필요 용량: ABRAXANE® 250mg/리톡산 100mg
- [0080] ABRAXANE® 100mg 바이알 3개 수득.
- [0081] 리톡산 25mg/mL 100mg 바이알 1개 수득.
- [0082] 리톡산 25mg/mL 1.6mL(40mg)를 빼내고 ABRAXANE® 100mg 바이알 중 1개의 내벽에 1분에 걸쳐 천천히 주사. 이 과정을 남은 2개의 ABRAXANE® 100mg 바이알 각각에 대해 반복.
- [0083] 0.9% 염화나트륨 주사액(USP) 8.4mL를 ABRAXANE® 및 리톡산을 함유하는 바이알 중 1개의 내벽에 첨가. 이 과정을 남은 2개의 ABRAXANE® 및 리톡산 바이알 각각에 대해 반복.
- [0084] 혼합물을 60분 동안 정치시킴(10분 간격으로 돌림). 각 바이알의 최종 농도는 ABRAXANE®/10mL 100mg 및 리톡산/10mL 40 mg이어야 함.
- [0085] ABRAXANE® 및 리톡산 함유 바이알로부터 25mL를 빼내 100mL 살균 주사기에 넣음. 최종의 ABRAXANE® 농도 5mg/mL 및 리톡산 농도 2mg/mL를 위해 0.9% 염화나트륨 주사액(USP) 25mL를 첨가. 주사기 펌프를 통해 60분에 걸쳐 주입(첫 번째 용량, 30분 후의 용량).
- [0086] **ABRAXANE®/리톡산 복합체 치료에 대한 반응**

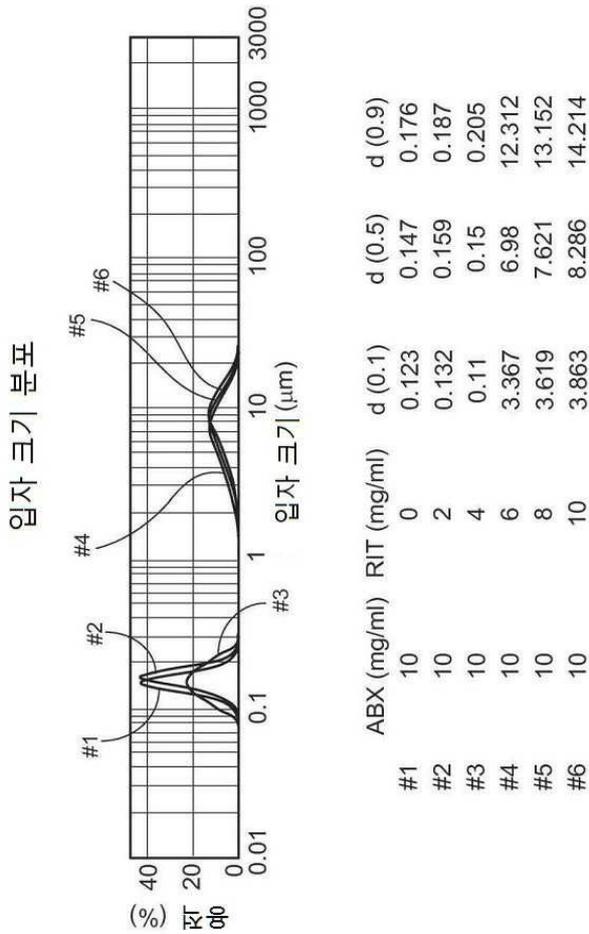
[0087] ABRAXANE[®]/리튬산 복합체 제제를 사용한 치료에 대한 각 환자의 반응을 모니터링한다.

[0088] 다른 실시양태

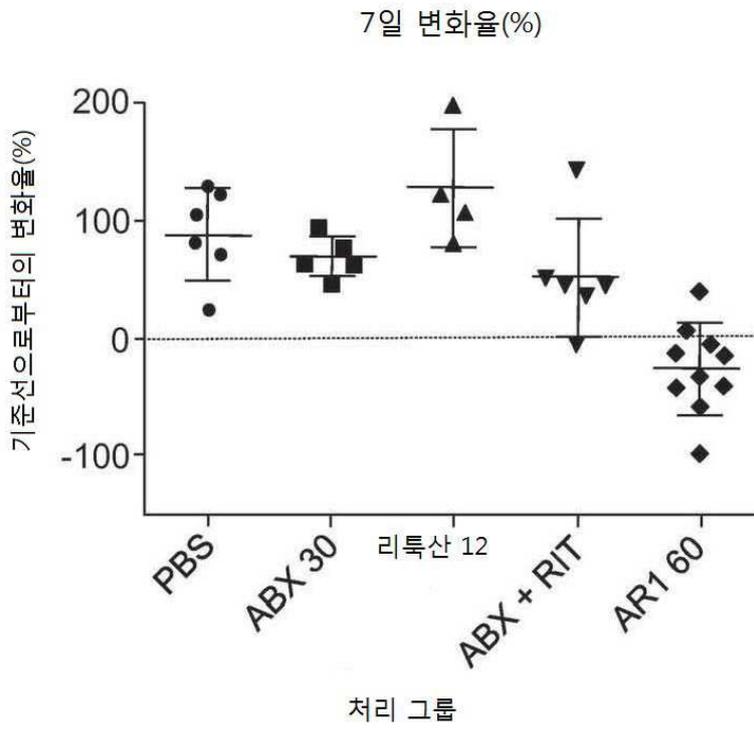
[0089] 본 발명을 이의 상세한 설명과 함께 기재하였지만, 위의 기재내용은 첨부된 청구항의 범위에 의해 정의된 본 발명의 범위를 설명하기 위한 것이지 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다. 다른 양태, 이점 및 변경이 아래의 청구항의 범위 내에 있다.

도면

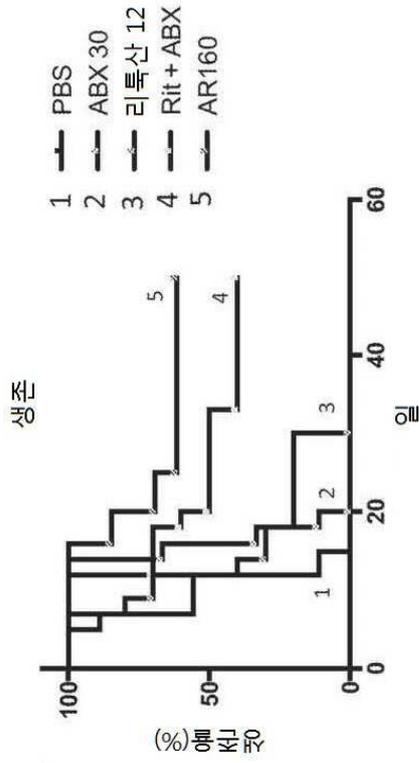
도면1



도면2



도면3



중간값 생존	PBS	ABX 30	리튬산 12	Rit + ABX	AR160
	12	16	12	26.5	확실치 않음