



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0027548
(43) 공개일자 2020년03월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7068 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 31/4412 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7003627
(22) 출원일자(국제) 2018년07월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년02월06일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/000852
(87) 국제공개번호 WO 2019/012328
국제공개일자 2019년01월17일
(30) 우선권주장
62/530,213 2017년07월09일 미국(US)

(71) 출원인
바이오사이트 리미티드
이스라엘 로드 7019802 피.오.박스 1083 에어포트
시티 3 하야르덴 스트리트
(72) 발명자
벤 야카르 루스
이스라엘 쇼함 32 하야르덴 스트리트
젠그리노비치 스텔라
이스라엘 크파르 하나니아 하엘라 208
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 82 항

(54) 발명의 명칭 병용 암 요법

(57) 요약

본 발명은 암 세포 성장을 억제하기 위한, 사이타라빈 콘주게이트 및 하나 이상의 항-신생물성 제제의 병용 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 혈액암의 치료에 사용하기 위한, 사이타라빈 및 아스파르트산(BST-236)의 콘주게이트 및 하나 이상의 추가의 항-신생물성 제제와의 병용에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/704 (2013.01)

A61K 31/706 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/542 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

테슬러 쇼시

이스라엘 지크론 야코브 24 하노트림 스트리트

플레이손 리앗

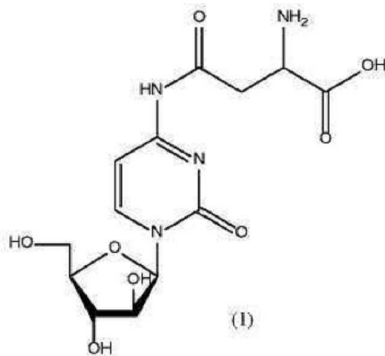
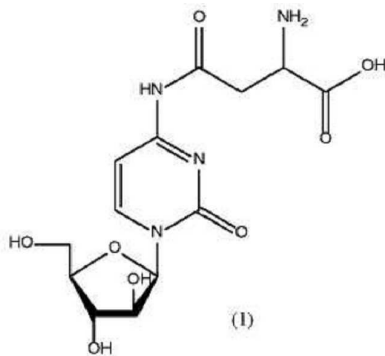
이스라엘 라마트간 22번 로젠 스트리트

명세서

청구범위

청구항 1

암 세포 증식을 감소시키는 데 사용되는 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물로서, 상기 제1 약제학적 조성물은 식 (1)의 구조로 나타내어지는 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량, 및

약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고;

상기 제2 약제학적 조성물은 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량(상기 적어도 하나의 항-신생물성 제제는 피리미딘 유사체, fms 유사 키나제-3(FLT-3) 억제제, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 또는 이소시트레이트 탈수소효소(IDH) 억제제임), 및

약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하며;

상기 제1 및 제2 약제학적 조성물은 동시에 또는 어느 하나의 투여 후 4시간 내에 사용되는, 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 아세트산, 염산, 메탄설폰산, 인산, 시트르산, 락트산, 석신산, 타르타르산, 붕산, 벤조산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 아스코르브산, 황산, 말레산, 포름산, 말론산, 니코틴산 또는 옥살산인 유기 또는 무기 산의 염인, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 아세트산의 염인, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 4

청구항 2에 있어서, 상기 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 염산의 염인, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 피리미딘 유사체는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈(SGI-110), 켄시타빈, 또는 지도부딘인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 피리미딘 유사체는 아자시티딘인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 Bcl-2 억제제는 베네토클락스(ABT-199)인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 FLT-3 억제제는 소라페닙, 미도스타우린, 퀴자르티닙, 크레놀라닙, 또는 길러티닙인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신, 또는 독소루비신인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, AG- 120(인보시데닙), AG221(에나시데닙), IDH305, 또는 FT-2102인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, 또는 AG- 120(인보시데닙)인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 암의 치료하는 용도를 추가로 포함하고, 상기 암은 혈액암 또는 비-혈액암인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 혈액암은 백혈병, 림프종, 골수종 또는 골수이형성 증후군(MDS)인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 또는 만성 림프아구성 백혈병(CLL)인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 AML은 새로 진단된 AML, 이차 AML, 또는 재발/불응성 AML인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 16

청구항 13에 있어서, 상기 림프종은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 17

청구항 1에 있어서, 상기 대상체는 포유동물인, 제1 및 제2 억제학적 조성물.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 19

청구항 17 또는 18에 있어서, 상기 포유동물은 의학적으로 위태로운 포유동물 또는 상기 인간은 의학적으로 위태로운 인간인, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 의학적으로 위태로운 포유동물 또는 인간은 나이든 포유동물 또는 인간, 간 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 신장 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 심장 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 골수 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 소뇌 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 면역학적 장애를 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 불응성 또는 재발성 혈액암을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 또는 이들의 임의의 조합인, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 노인은 70세 이상인, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 22

청구항 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (1)의 콘주게이트를 포함하는 약제학적 조성물은 비경구로 투여되는, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 23

청구항 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 약제학적 조성물은 정맥내로 투여되는, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 하루 당 대상체의 체표면적 m^2 당 약 0.3 g 내지 약 6 g의 범위인, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 25

청구항 23에 있어서, 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 하루 당 대상체의 체표면적 m^2 당 약 0.8 g 내지 약 6 g의 범위인, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 약제학적 조성물은 상기 제1 약제학적 조성물 전에, 동시에 또는 후에 투여되는, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

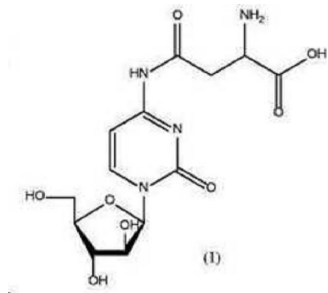
청구항 27

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 약제학적 조성물은 상기 제1 약제학적 조성물과 동시에 투여되는, 제1 및 제2 약제학적 조성물.

청구항 28

암 세포 증식을 감소시키는 데 사용되는 약제학적 조성물로서 하기를 포함하는, 약제학적 조성물:

(i) 식 (1)의 구조로 나타내어지는 화합물



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량;

(ii) 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량(상기 적어도 하나의 항-신생물성 제제는 피리미딘 유사체, FLT-3 억제제, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 또는 이소시트레이트 탈수소효소 (IDH) 억제제임); 및

(iii) 약제학적으로 허용가능한 부형제.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 유기 또는 무기 산의 염이되, 상기 유기 또는 무기 산은 아세트산, 염산, 메탄설폰산, 인산, 시트르산, 락트산, 석신산, 타르타르산, 붕산, 벤조산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 아스코르브산, 황산, 말레산, 포름산, 말론산, 니코틴산, 또는 옥살산인, 약제학적 조성물.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 아세트산의 염인, 약제학적 조성물.

청구항 31

청구항 29에 있어서, 상기 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 염산의 염인, 약제학적 조성물.

청구항 32

청구항 28에 있어서, 상기 피리미딘 유사체는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈(SGI-110), 젠시타빈, 또는 지도부딘인, 약제학적 조성물.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 피리미딘 유사체는 아자시티딘인, 약제학적 조성물.

청구항 34

청구항 28에 있어서, 상기 Bcl-2 억제제는 베네토클락스(ABT-199)인, 약제학적 조성물.

청구항 35

청구항 28에 있어서, 상기 FLT-3 억제제는 소라페닙, 미도스타우린, 퀴자르티닙, 크레놀라닙, 또는 길러티닙인, 약제학적 조성물.

청구항 36

청구항 28에 있어서, 상기 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신, 또는 독소루비신인, 약제학적 조성물.

청구항 37

청구항 28에 있어서, 상기 IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, AG-120(인보시데닙), AG221(에나시데닙),

IDH305, 또는 FT-2102인, 약제학적 조성물.

청구항 38

청구항 28에 있어서, 상기 IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, 또는 AG-120(인보시테닙)인, 약제학적 조성물.

청구항 39

청구항 28에 있어서, 암 세포 증식의 감소는 암의 치료를 추가로 포함하되, 상기 암은 혈액암 또는 비-혈액암인, 약제학적 조성물.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 혈액암은 백혈병, 림프종, 골수종 또는 골수이형성 증후군(MDS)인, 약제학적 조성물.

청구항 41

청구항 40에 있어서, 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 또는 만성 림프아구성 백혈병(CLL)인, 약제학적 조성물.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 AML은 새로 진단된 AML, 이차 AML, 또는 재발/불응성 AML인, 약제학적 조성물.

청구항 43

청구항 40에 있어서, 상기 림프종은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종인, 약제학적 조성물.

청구항 44

청구항 28 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 포유동물인, 약제학적 조성물.

청구항 45

청구항 44에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 약제학적 조성물.

청구항 46

청구항 44 또는 45에 있어서, 상기 포유동물은 의학적으로 위태로운 포유동물 또는 상기 인간은 의학적으로 위태로운 인간인, 약제학적 조성물.

청구항 47

청구항 46에 있어서, 상기 의학적으로 위태로운 포유동물 또는 인간은 나이든 포유동물 또는 인간, 간 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 신장 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 체장 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 골수 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 소뇌 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 면역학적 장애를 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 불응성 또는 재발성 혈액암을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 또는 이들의 임의의 조합인, 약제학적 조성물.

청구항 48

청구항 46에 있어서, 상기 노인은 70세 이상인, 약제학적 조성물.

청구항 49

청구항 28 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, 비경구로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 50

청구항 49에 있어서, 정맥내로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 하루 당 대상체의 체표면적 m^2 당 약 0.3 g 내지 약 6 g의 범위인, 약제학적 조성물.

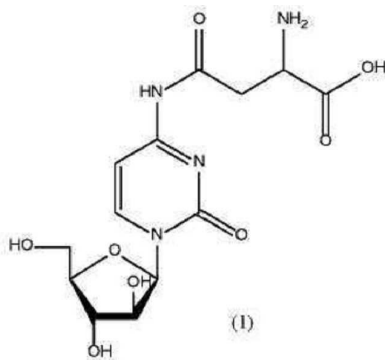
청구항 52

청구항 50에 있어서, 상기 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 하루 당 대상체의 체표면적 m^2 당 약 0.8 g 내지 약 6 g의 범위인, 약제학적 조성물.

청구항 53

암에 걸린 대상체에서 암 세포 증식을 감소시키는 방법으로서,

(a) 식 (1)의 구조로 나타내어지는 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량,

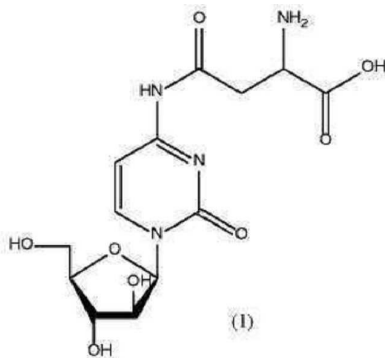
또는 상기 식 (1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약제학적 조성물을 투여하는 단계; 및

(b) 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제 또는 상기 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제를 포함하는 제2 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계로서, 상기 적어도 하나의 항-신생물성 제제는 피리미딘 유사체, fms 유사 키나제-3 (FLT-3) 억제제, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 또는 이소시트레이트 탈수소효소 (IDH) 억제제인, 단계를 포함하되,

상기 제1 및 제2 약제학적 조성물은 동시에 또는 어느 하나의 투여 후 4시간 내에 상기 대상체에게 투여됨으로써, 상기 대상체에서 암 세포 증식을 감소시키는, 방법.

청구항 54

암에 걸린 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, (a) 식 (1)의 구조로 나타내어지는 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염

또는 상기 식 (1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약제학적 조성물의 치료 유효량

효량을 투여하는 단계; 및

(b) 적어도 하나의 추가의 항신생물성 제제 또는 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제를 포함하는 제2 억제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계로서, 상기 적어도 하나의 항-신생물성 제제는 피리미딘 유사체, fms 유사 키나제-3(FLT-3) 억제제, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 또는 이소시트레이트 탈수소효소(IDH) 억제제인, 단계를 포함하되,

상기 제1 및 제2 억제학적 조성물은 동시에 또는 어느 하나의 투여 후 4시간 내에 상기 대상체에게 투여됨으로써, 상기 대상체에서 상기 암을 치료하는, 방법.

청구항 55

청구항 53 또는 54에 있어서, 상기 제2 억제학적 조성물은 상기 제1 억제학적 조성물의 투여 전에, 동시에, 또는 후에 투여되는, 방법.

청구항 56

청구항 53 또는 54에 있어서, 상기 제2 억제학적 조성물은 상기 제1 억제학적 조성물과 동시에 투여되는, 방법.

청구항 57

청구항 53 내지 56 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (1)의 콘주게이트의 억제학적으로 허용가능한 염은 아세트산, 염산, 메탄설폰산, 인산, 시트르산, 락트산, 석신산, 타르타르산, 붕산, 벤조산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 아스코르브산, 황산, 말레산, 포름산, 말론산, 니코틴산 또는 옥살산인 유기 또는 무기 산의 염인, 방법.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 상기 억제학적으로 허용가능한 염은 아세트산의 염인, 방법.

청구항 59

청구항 57에 있어서, 상기 식 (1)의 콘주게이트의 억제학적으로 허용가능한 염은 염산의 염인, 방법.

청구항 60

청구항 53 내지 59 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피리미딘 유사체는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈(SGI-110), 젬시타빈, 또는 지도부딘인, 방법.

청구항 61

청구항 60에 있어서, 상기 피리미딘 유사체는 아자시티딘인, 방법.

청구항 62

청구항 53 내지 59 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Bcl-2 억제제는 베네토클락스(ABT-199)인, 방법.

청구항 63

청구항 53 내지 59 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FLT-3 억제제는 소라페닙, 미도스타우린, 퀴자르티닙, 크레놀라닙, 또는 길러티닙인, 방법.

청구항 64

청구항 53 내지 59 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신, 또는 독소루비신인, 방법.

청구항 65

청구항 53 내지 59 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, AG-120(인보시데닙), AG221(에나시테닙), IDH305, 또는 FT-2102인, 방법.

청구항 66

청구항 53 내지 59 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, 또는 AG-120(인보시테닙)인, 방법.

청구항 67

청구항 53 내지 66 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 혈액암 또는 비-혈액암인, 방법.

청구항 68

청구항 67에 있어서, 상기 혈액암은 백혈병, 림프종, 골수종 또는 골수이형성 증후군(MDS)인, 방법.

청구항 69

청구항 68에 있어서, 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 또는 만성 림프아구성 백혈병(CLL)인, 방법.

청구항 70

청구항 69에 있어서, 상기 AML은 새로 진단된 AML, 이차 AML, 또는 재발/불응성 AML인, 방법.

청구항 71

청구항 68에 있어서, 상기 림프종은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종인, 방법.

청구항 72

청구항 53 내지 71 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 포유동물인, 방법.

청구항 73

청구항 72에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

청구항 74

청구항 72에 있어서, 상기 포유동물은 의학적으로 위태로운 포유동물인, 방법.

청구항 75

청구항 73에 있어서, 상기 인간은 의학적으로 위태로운 인간인, 방법.

청구항 76

청구항 74 또는 75에 있어서, 상기 의학적으로 위태로운 포유동물 또는 인간은 나이든 포유동물 또는 인간, 간 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 신장 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 심장 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 골수 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 소뇌 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 면역학적 장애를 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 불응성 또는 재발성 혈액암을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 77

청구항 76에 있어서, 상기 노인은 70세 이상인, 방법.

청구항 78

청구항 53 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (1)의 콘주게이트를 포함하는 억제학적 조성물은 비경구로 투여되는, 방법.

청구항 79

청구항 78에 있어서, 상기 제1 억제학적 조성물은 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 80

청구항 53 내지 79 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 하루 당 대상체의 체표면적 m^2 당 약 0.3 g 내지 약 6 g의 범위인, 방법.

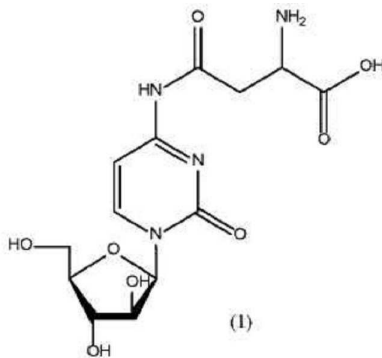
청구항 81

청구항 53 내지 79 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 하루 당 대상체의 체표면적 m^2 당 약 0.8 g 내지 약 6 g의 범위인, 방법.

청구항 82

암으로 시달리는 대상체에서 암 세포 증식을 감시시키는 방법으로서,

(a) 식 (1)의 구조로 나타내어지는 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염,

또는 상기 식 (1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계; 및

(b) 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제 또는 상기 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제를 포함하는 제2 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계로서, 상기 적어도 하나의 항-신생물성 제제는 피리미딘 유사체, fms 유사 키나제-3(FLT-3) 억제제, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 또는 이소시트레이트 탈수소효소 (IDH) 억제제인, 단계를 포함하되,

상기 제1 및 제2 약제학적 조성물은 동시에 또는 어느 하나의 투여 후 4시간 내에 상기 대상체에게 투여됨으로써, 상기 대상체에서 암 세포 증식을 감소시키고;

상기 투여는 결과적으로 대상체에서 부작용을 감소시키고, 상기 부작용은 사이타라빈 및 상기 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제로 치료받거나 또는 상기 사이타라빈과 상기 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제를 포함하는 제2 약제학적 조성물로 치료받은 대상체에서 관측된 부작용에 관해, 점막염, 설사, 또는 탈모증 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 미국 가출원 번호 62/530,213(2017년 7월 9일 출원)의 우선권을 주장하며, 그의 전체는 모든 목적을 위해 참고로 본 명세서에 편입되어 있다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 암 세포 성장을 억제하기 위한, 사이타라빈 콘주게이트와 하나 이상의 추가의 항-신생물성 제제의 병용 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 혈액암의 치료에 사용하기 위한, 사이타라빈 및 아스파르트산과 하나

이상의 추가의 항-신생물성 제제와의 콘주게이트에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 항-신생물성 제제
- [0006] 항-증식성 약물, 항-대사물 또는 공유 DNA 결합 약물로도 알려져 있는 항-신생물성 제제는, 필수적인 대사 경로를 억제함으로써 작용하고, 악성 질환의 치료에 통상적으로 사용된다. 그러나, 정상 세포에 대한 그것의 높은 독성 및 심한 부작용은 치료제로서 그의 용도를 제한한다. 바람직하지 않은 부작용은 정상 세포, 예컨대 골수의 줄기 세포, 장관의 상피 세포, 모낭세포, 등을 빠르게 분열시키는 세포독성 효과로 인해 빈혈, 구토 및 머리벗겨짐을 포함한다.
- [0007] 항-증식성 약물과 연관된 또 다른 주요 문제는 약물에 대한 종양의 고유한 또는 획득된 저항이다. 예를 들어, L-아스파라기나제에 의한 치료 다음의 초기 차도 속도가 급성 림프아구성 백혈병 (ALL) 환자에서 아주 높지만, 재발 및 연관된 약물 내성은 상당한 임상 문제를 제기한다. 연구는 아스파라기나제-저항성 세포에서 증가된 아스파라긴 합성효소 (AS) 발현을 실증했는데, 이는 상승된 AS 활성이 악성 세포의 약물 내성 생존을 허용 가설로 이어진다.
- [0008] 뉴클레오타이드/뉴클레오사이드 유사체
- [0009] 뉴클레오사이드 유사체는 핵산으로의 편입을 위해 그것의 생리적 대응물과 경쟁하고 급성 백혈병의 치료에서 중요한 위치를 차지했다. 이들 중 가장 중요한 것은 아라비노오스 뉴클레오사이드; 스펜지 크립토테티아 크립타로부터 본래 단리되지만 현재는 합성으로 생산된 독특한 부류의 항대사물질이다. 시토신과 아라비노시드 당 사이의 N-글리코실 결합에 비해 시스 배치형태에서 2'-OH 기의 존재에 의해 생리적 데옥시리보뉴클레오사이드와 상이하다. 몇 개의 아라비노오스 뉴클레오사이드는 유용한 항종양 및 항바이러스 효과를 갖는다. 이러한 부류의 가장 활동적인 세포독성 약물은 시토신 아라비노시드 (사이타라빈 또는 ara-C)이다. 사이타라빈은 백혈구의 압예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 림프아구성 백혈병 (CLL), 및 골수이형성 증후군 (MDS)을 치료하기 위해 현재 사용된다. 그러나, 사이타라빈은 심각한 부작용 예컨대 소뇌 독성 및 골수 억제를 갖는 고독성이 있다. 사이타라빈 치료는 따라서 제한되고, 그리고 나이든 환자에서 그리고 간, 신장, 또는 소뇌 기능 이상을 갖는 환자에서 종종 제한된다.
- [0010] 시티딘 항대사물질의 영역에서 유사체 개발의 하나의 목적은 사이타라빈보다 더 안정하고 더 높은 생체이용률을 나타내는 사이타라빈의 억제 활성의 보유하는 화합물을 발견하는 것이었다. 일부 임상시험에서 항-백혈병성 활성을 나타내지만 바람직하지 않은 부작용을 갖는 사이클로-시티딘 및 N⁴-베헤노일 ara-C를 포함하는 수많은 데아미나제-저항성 유사체가 개발되었다. 다른 대표적인 화합물은 폴리-H⁵ (2-하이드록시에틸)-L-글루타민, 디하이드로-5-아자시티딘, 엘라사이타라빈으로 지정된 사이타라빈의 지질 접합된 유도체, 및 아미노산 콘주게이트 발사이타라빈과 접합된 사이타라빈 이다 (Chhikara et al. Expert. Opin. Drug Deliv. 7: 1399-1414, 2010).
- [0011] 뉴클레오타이드 유사체는 비-암 적용에서 또한 사용되었다. 예를 들어, 플루시토신, 플루오르화된 시토신 유사체는 항진균제로서 사용된다.
- [0012] 암 치료와 연관된 부작용이 일반적으로 심각하고 쇠약해질 수 있다는 점에서, 제한된 독성 및 부작용을 갖는 치료적으로 효과적인 용량의 항-암 약물을 제공하는 개선된 암 요법에 대한 미충족 욕구가 있다.
- [0013] 발명의 요약
- [0014] 본 발명은 암 세포 성장의 억제에서 사용되는 사이타라빈 및 아스파르트산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 콘주게이트, 및 하나 이상의 추가의 항-신생물성 제제의 병용 요법을 제공한다. 본 발명의 방법은 암 세포 증식을 감소시키고, 암 부담을 감소시키고/거나 혈액암을 치료하는데 특히 유용하다.
- [0015] 본 발명은, 아스파르트산의 측쇄의 카복실기에 공유결합되는, 아스파르트산 및 아래의 Asp-사이타라빈 (또한 본 명세서에서 일명 Asp-Cyt 또는 BST-236)으로 지정된 사이타라빈의 콘주게이트와 함께 시험관내 혈액암 세포의 인큐베이션은, 또 다른 항-신생물성 약물, 예를 들어, 피리미딘 유사체 아자시티딘와 함께, 혈액암 세포의 증식 및 생존에 대한 상승작용 억제성 효과를 얻었다는 예기치 못한 발견을 부분적으로 기초로 한다. 유사한 효과는 복수의 혈액암 세포 유형으로 수득되었다.
- [0016] 상기에 추가하여, 인간 백혈병의 동물 모델, 즉 인간 백혈병이 도입된 면역저하된 마우스의 치료는, Asp-사이타

라빈과 아자시티딘의 조합이 조합으로 처리된 마우스의 (비장 크기의 감소에 의해 반영된 바와 같은) 비장의 암 세포의 수의 상당한 감소에 의해 입증된 바와 같이 상승작용 효과를 나타내는 것을 실증했다. Asp-사이타라빈 또는 아자시티딘으로 처리된 마우스는 또한 감소된 비장 중량을 나타내지만, 2 종의 제제의 조합의 효과는 단리에서 각각의 부가적 효과를 초과했다.

[0017] Asp-사이타라빈 및 아자시티딘의 투여를 포함하는 병용 요법은 암으로 시달리는 임의의 대상체의 치료를 위해 구상된다. 특정 구현예에서 상기 암은 혈액암이다. 그것의 특정 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 바와 같은 병용 요법은 급성 림프구성 백혈병 (ALL) 또는 급성 골수성 백혈병 (AML) 으로 시달리는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 더 많은 특정 구현예에서, 상기 대상체는 의료적으로 절충된 대상체. 더욱더 특정 구현예에서, 의료적 타협 대상체는 대상체의 신체 조건 및/또는 그와 같은 치료에 대한 알려진 또는 의심되는 감수성으로 인해 표준 사이타라빈 화학요법 또는 다른 표준 화학치료적 처치를 수용할 수 없다. 고-용량의 Asp-사이타라빈 및, 예를 들어, 아자시티딘의 조합이, 따라서, 의료적으로 절충된 대상체를 치료하는데 적합한 것은, 본 명세서에 기재된 것과 같은 병용 요법이 내성있는 부작용을 가지며 생명유지 기관 및 조직에 대한 더 적은 손상을 야기하기 때문이다. 나아가, Asp-사이타라빈 및 아자시티딘의 병용 치료는 각각의 치료 단독과 비교하여, 치료된 환자의 차도 기간 및 수명을 지속하는데 효과적인 것으로 보인다.

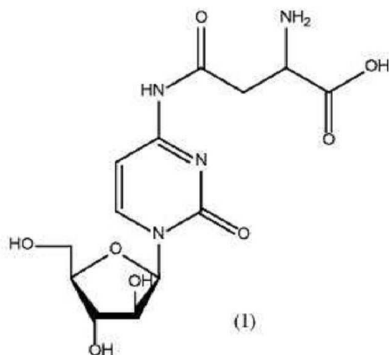
발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 따라서, 본 발명은 암 환자 일반적으로 암 환자를 위해, 그리고 화학요법에 대한 그것의 낮은 내성으로 인해 표준 화학치료 레지메니 전형적으로 궁핍한 의료적으로 절충된 혈액암 환자를 위해 Asp-사이타라빈과 다른 항-신생물성 약물(들)과의 효과적인 병용 요법을 제공한다. 본 발명은 따라서, 암 환자를 위해 아주 유효한 화학요법적 병용 치료를 제공하고 예를 들어, 사이타라빈을 다른 항-신생물성 약물과 함께 포함하는 다른 병용 암 치료의 용량 제한 독성의 장애를 극복한다는 점에서 미충족 욕구를 충족시킨다.

과제의 해결 수단

[0019] 일 양태에 따르면, 암 세포 증식을 감소시키는데 사용되는 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물은 제시되되, 상기 제1 약제학적 조성물은 식 (1)의 구조에 의해 제시된 화합물:



[0020] ,

[0021] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량, 및

[0022] 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고;

[0023] 그리고 상기 제2 약제학적 조성물은 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량을 포함하되, 상기 적어도 하나의 항신생물성 제제는 피리미딘 유사체, 키나제-3 (FLT-3) 억제제, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 또는 이소시트레이트 탈수소효소 (IDH) 억제제와 같은 fms인, 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량, 및

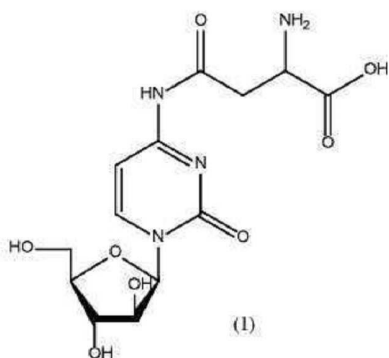
[0024] 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고; 그리고

[0025] 상기 제1 및 제2 약제학적 조성물은 동반하여 또는 서로 4시간 내에 사용된다.

[0026] 추가로 또는 대안적으로, 상기 제1 약제학적 조성물 및 제2 암 세포 증식을 감소시키는데 사용되는 약제학적 조성물은 하기 특징 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 포함할 수 있다: 유기 또는 무기 산의 식 (1)의 콘주게

이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 염은 아세트산, 염산, 메탄설폰산, 인산, 시트르산, 락트산, 석신산, 타르타르산, 붕산, 벤조산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 아스코르브산, 황산, 말레산, 포름산, 말론산, 니코틴산 또는 옥살산이고; 약제학적으로 허용가능한 염은 아세트산의 염이고; 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 염산의 염이고; 피리미딘 유사체는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈 (SGI-110), 켄시타빈, 또는 지도부딘이고; 피리미딘 유사체는 아자시티딘이고; Bcl-2 억제제는 베네토클락스 (ABT-199)이고; FLT-3 억제제는 소라페닙, 미도스타우린, 퀴자르티닙, 크레놀라닙, 또는 길러티닙이고; 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신, 또는 독소루비신이고; IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, 인보시데닙 (AG-120), 에나시데닙 (AG221), IDH305, 또는 FT-2102이고; IDH 억제제는 IDH1 억제제 (예를 들어, AG-120), 또는 IDH2 억제제이고; 용도는 추가로, 암을 치료하는 용도를 포함하고; 상기 암은 혈액암 또는 비-혈액암이고; 혈액암은 백혈병, 림프종, 골수종 또는 골수이형성 증후군 (MDS)이고; 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 또는 만성 림프아구성 백혈병 (CLL)이고; AML은 새로 진단된 AML, 이차 AML, 또는 재발/불응성 AML이고; 림프종은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종이고; 상기 대상체는 포유동물이고; 포유동물은 인간이고; 포유동물은 의료적으로 절충된 포유동물 또는 상기 인간은 의료적으로 절충된 인간이고; 의료적으로 절충된 포유동물 또는 인간은 나이든 포유동물 또는 인간, 간 기능이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 신장 기능이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 체장 기능이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 골수 기능이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 소뇌 기능이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 면역학적 장애를 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 불응성 또는 재발성 혈액암을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 또는 이들의 임의의 조합이고; 상기 노인은 70세 이상이고; 식 (1)의 콘주게이트를 포함하는 약제학적 조성물은 비경구로 투여되고; 상기 제1 약제학적 조성물은 정맥내로 투여되고; 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트는 r약 0.3 g/m² 내지 약 6 g/m²의 대상체의 체표면적/일의 범위이고; 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 약 0.8 g/m² 내지 약 6 g/m²의 대상체의 체표면적/일의 범위이고; 상기 제2 약제학적 조성물은 상기 제1 약제학적 조성물 전에, 함께 또는 후에 투여되고/거나; 상기 제2 약제학적 조성물은 상기 제1 약제학적 조성물과 함께 투여된다.

[0027] 또 다른 양태에 따르면, 암 세포 증식을 감소시키는데 사용되는 약제학적 조성물이 제시되며, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: (i) 식 (1)의 구조에 의해 제시된 화합물:



[0028]

[0029] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량:

[0030] (ii) 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량으로서, 상기 적어도 하나의 항-신생물성 제제는 피리미딘 유사체, FLT-3 억제제, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 또는 이소시트레이트 탈수소효소 (IDH) 억제제인, 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량; 및

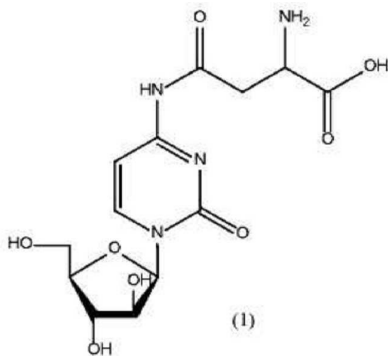
[0031] (iii) 약제학적으로 허용가능한 부형제.

[0032] 추가로 또는 대안적으로, 상기 암 세포 증식을 감소시키는데 사용되고, (i), (ii), 및 (iii)를 포함하는 약제학적 조성물은 하기 특징 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 포함할 수 있다: 유기 또는 무기 산의 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 염이되, 상기 유기 또는 무기 산은 아세트산, 염산, 메탄설폰산, 인산, 시트르산, 락트산, 석신산, 타르타르산, 붕산, 벤조산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 아스코르브산, 황산, 말레산, 포름산, 말론산, 니코틴산, 또는 옥살산이고; 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 아세트산의 염이고; 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 염산의 염이고; 피리미딘 유사체는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈 (SGI-110), 켄시타빈, 또는 지도부딘이고; 피리미딘 유사체는 아자시티딘이

고; Bcl-2 억제제는 베네토클락스 (ABT-199)이고; FLT-3 억제제는 소라페닙, 미도스타우린, 퀴자르티닙, 크레놀라닙, 또는 길러티닙이고; 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신, 또는 독소루비신이고; IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, AG-120 (인보시데닙), AG221 (에나시데닙), IDH305, 또는 FT-2102이고; IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, 또는 AG-120 (인보시데닙)이고; 암 세포 증식의 감소는 암의 치료를 추가로 포함하되, 상기 암은 혈액암 또는 비-혈액암이고; 혈액암은 백혈병, 림프종, 골수종 또는 골수이형성 증후군 (MDS)이고; 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 또는 만성 림프아구성 백혈병 (CLL)이고; AML는 새로 진단된 AML, 이차 AML, 또는 재발/불응성 AML이고; 림프종은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종이고; 상기 대상체는 포유동물이고; 포유동물은 인간이고; 포유동물은 의료적으로 절충된 포유동물 또는 상기 인간은 의료적으로 절충된 인간이고; 의료적으로 절충된 포유동물 또는 인간은 나이든 포유동물 또는 인간, 간 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 신장 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 췌장 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 골수 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 소뇌 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 면역학적 장애를 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 불응성 또는 재발성 혈액암을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 또는 이들의 임의의 조합이고; 노인은 70세 이상이고; 사용되는 약제학적 조성물은 비경구로 투여되고; 사용되는 약제학적 조성물은 정맥내로 투여되고; 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 약 0.3 g/m^2 내지 약 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적/일의 범위이고; 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 약 0.8 g/m^2 내지 약 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적/일의 범위이다.

[0033] 또 다른 양태에 따르면, 암으로 시달리는 대상체에서 암 세포 증식을 감소시키는 방법은 제시되되, 상기 방법은 하기를 포함한다:

[0034] (a) 식 (1)의 구조에 의해 제시된 화합물:



[0035]

[0036] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

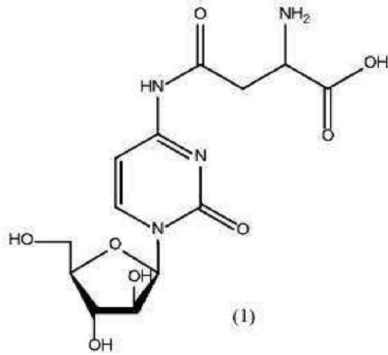
[0037] 또는 상기 식 (1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계; 및

[0038] (b) 적어도 하나의 추가의 항신생물성 제제 또는 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제를 포함하는 제2 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계로서, 적어도 하나의 항-신생물성 제제는 피리미딘 유사체, 키나제-3 (FLT-3) 억제제, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 또는 이소시트레이트 탈수소효소 (IDH) 억제제와 같은 fins인, 단계,

[0039] 상기 제1 및 제2 약제학적 조성물은 동반하여 또는 서로 4시간 내에 상기 대상체에게 투여됨으로써, 상기 대상체에서 암 세포 증식을 감소시킨다.

[0040] 또 다른 양태에 따르면, 하기를 포함하는, 암으로 시달리는 대상체에서 암을 치료하는 방법:

[0041] (a) 식 (1)의 구조에 의해 제시된 화합물:



[0042]

[0043] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염,

[0044] 또는 상기 식 (1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계; 및

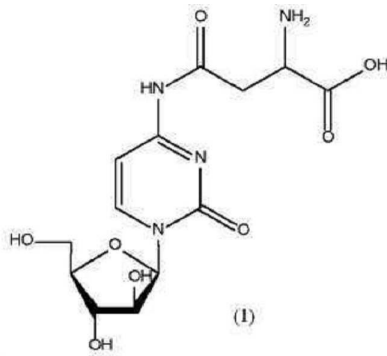
[0045] (b) 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제 또는 상기 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제를 포함하는 제2 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계로서, 적어도 하나의 항-신생물성 제제는 피리미딘 유사체, 키나제-3 (FLT-3) 억제제, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 또는 이소시트레이트 탈수소효소 (IDH) 억제제와 같은 fins인, 단계,

[0046] 상기 제1 및 제2 약제학적 조성물은 동반하여 또는 서로 4시간 내에 상기 대상체에게 투여됨으로써, 상기 대상체에서 상기 암을 치료한다.

[0047] 추가로 또는 대안적으로, 상기 암 세포 증식을 감소시키는 방법 또는 암을 치료하는 상기 방법은 하기 특징 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 포함할 수 있다: 상기 제2 약제학적 조성물은 상기 제1 약제학적 조성물의 투여 전에, 함께, 또는 후에 투여되고; 상기 제2 약제학적 조성물은 상기 제1 약제학적 조성물과 함께 투여되고; 유기 또는 무기 산의 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 염은 아세트산, 염산, 메탄설폰산, 인산, 시트르산, 락트산, 석신산, 타르타르산, 붕산, 벤조산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 아스코르브산, 황산, 말레산, 포름산, 말론산, 니코틴산 또는 옥살산이고; 약제학적으로 허용가능한 염은 아세트산의 염이고; 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 염산의 염이고; 피리미딘 유사체는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈 (SGI-110), 잼시타빈, 또는 지도부딘이고; 피리미딘 유사체는 아자시티딘이고; Bcl-2 억제제는 베네토클라크스 (ABT-199)이고; FLT-3 억제제는 소라페닙, 미도스타우린, 퀴자르티닙, 크레놀라닙, 또는 길러티닙이고; 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신, 또는 독소루비신이고; IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, AG-120 (인보시테닙), AG221 (에나시테닙), IDH305, 또는 FT-2102이고; IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, 또는 AG-120 (인보시테닙)이고; 상기 암은 혈액암 또는 비-혈액암이고; 혈액암은 백혈병, 림프종, 골수종 또는 골수이형성 증후군 (MDS)이고; 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 또는 만성 림프아구성 백혈병 (CLL)이고; AML은 새로 진단된 AML, 이차 AML, 또는 재발/불응성 AML이고; 림프종은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종이고; 상기 대상체는 포유동물이고; 포유동물은 인간이고; 포유동물은 의료적으로 절충된 포유동물이고; 상기 인간은 의료적으로 절충된 인간이고; 의료적으로 절충된 포유동물 또는 인간은 나이트 포유동물 또는 인간, 간 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 신장 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 체장 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 골수 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 소뇌 기능 이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 면역학적 장애를 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 불응성 또는 재발성 혈액암을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 또는 이들의 임의의 조합이고; 노인은 70세 이상이고; 식 (1)의 콘주게이트를 포함하는 약제학적 조성물은 비경구로 투여되고; 상기 제1 약제학적 조성물은 정맥내로 투여되고; 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 약 0.3 g/m^2 내지 약 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적/일의 범위이고; 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 약 0.8 g/m^2 내지 약 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적/일의 범위이다.

[0048] 또 다른 양태에 따르면, 암으로 시달리는 대상체에서 암 세포 증식을 감소시키는 방법은 제시되되, 상기 방법은 하기를 포함한다:

[0049] (a) 식 (1)의 구조에 의해 제시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



[0050]

[0051] 또는 상기 식 (1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약제학적 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계; 및

[0052] (b) 적어도 하나의 추가의 항신생물성 제제 또는 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제를 포함하는 제2 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계로서, 상기 적어도 하나의 항-신생물성 제제는 피리미딘 유사체, 키나제-3 (FLT-3) 억제제, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 또는 이소시트레이트 탈수소효소 (IDH) 억제제와 같은 fms인, 단계,

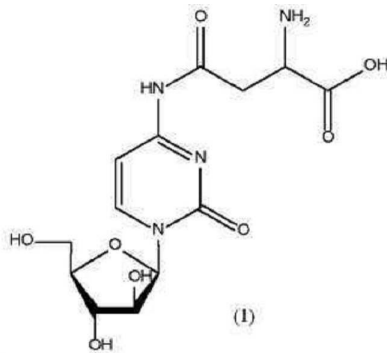
[0053] 상기 제1 및 제2 약제학적 조성물은 동반하여 또는 서로 4시간 내에 상기 대상체에게 투여됨으로써, 상기 대상체에서 암 세포 증식을 감소시키고; 그리고

[0054] 상기 투여는 대상체에서 부작용의 감소를 초래하고, 상기 부작용은 사이타라빈 및 적어도 하나의 추가의 항신생물성 제제 또는 상기 사이타라빈과 상기 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제를 포함하는 제2 약제학적 조성물로 치료된 대상체에서 관측된 부작용에 비해, 점막염, 설사, 또는 탈모증 중 적어도 하나를 포함한다.

[0055] 추가로 또는 대안적으로, 암 세포 증식을 감소시키는 상기 방법, 상기 투여는 대상체에서 부작용의 감소를 초래하고 하기 특징 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 포함할 수 있다: 상기 제2 약제학적 조성물은 상기 제1 약제학적 조성물의 투여 전에, 함께, 또는 후에 투여되고; 상기 제2 약제학적 조성물은 상기 제1 약제학적 조성물과 함께 투여되고; 유기 또는 무기 산의 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 염은 아세트산, 염산, 메탄설폰산, 인산, 시트르산, 락트산, 석신산, 타르타르산, 붕산, 벤조산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 아스코르브산, 황산, 말레산, 포름산, 말론산, 니코틴산 또는 옥살산이고; 약제학적으로 허용가능한 염은 아세트산의 염이고; 식 (1)의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 염산의 염이고; 피리미딘 유사체는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈 (SGI- 110), 젬시타빈, 또는 지도부딘이고; 피리미딘 유사체는 아자시티딘이고; Bcl-2 억제제는 베네토클락스 (ABT-199)이고; FLT-3 억제제는 소라페닙, 미도스타우린, 퀴자르티닙, 크레놀라닙, 또는 길러티닙이고; 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신, 또는 독소루비신이고; IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, AG-120 (인보시데닙), AG221 (에나시데닙), IDH305, 또는 FT-2102이고; IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, 또는 AG-120 (인보시데닙)이고; 상기 암은 혈액암 또는 비-혈액암이고; 혈액암은 백혈병, 림프종, 골수종 또는 골수이형성 증후군 (MDS)이고; 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 또는 만성 림프아구성 백혈병 (CLL)이고; AML는 새로 진단된 AML, 이차 AML, 또는 재발/불응성 AML이고; 림프종은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종이고; 상기 대상체는 포유동물이고; 포유동물은 인간이고; 포유동물은 의료적으로 절충된 포유동물이고; 상기 인간은 의료적으로 절충된 인간이고; 의료적으로 절충된 포유동물 또는 인간은 나이든 포유동물 또는 인간, 간 기능이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 신장 기능이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 췌장 기능이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 골수 기능이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 소뇌 기능이상을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 면역학적 장애를 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 불응성 또는 재발성 혈액암을 가지고 있는 포유동물 또는 인간, 또는 이들의 임의의 조합이고; 노인은 70세 이상이고; 식 (1)의 콘주게이트를 포함하는 약제학적 조성물은 비경구로 투여되고; 상기 제1 약제학적 조성물은 정맥내로 투여되고; 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 약 0.3 g/m^2 내지 약 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적/일의 범위이고; 상기 대상체에게 투여된 식 (1)의 콘주게이트의 투약량은 약 0.8 g/m^2 내지 약 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적/일의 범위이다.

[0056] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에서 암 세포 성장을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은, 상기

대상체에게 하기를 부여하는 것을 포함한다: (a) 아스파르트산 및 아래의 Asp-사이타라빈으로 지정된 사이타라빈, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 콘주게이트의 치료 유효량을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 사이타라빈은 식 (1)의 구조에 의해 제시된 상기 아스파르트산의 측쇄 작용기를 통해 아스파르트산에 부착되는, 상기 약제학적 조성물:



[0057]

[0058]

및 (b) 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량을 포함하는 약제학적 조성물. 특정 구현예에서, 사이타라빈에 접합된 Asp는 L 이성질체이다. 또 다른 특정 구현예에서, 사이타라빈에 접합된 Asp는 D 이성질체이다.

[0059]

일부 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈의 약제학적으로 허용가능한 염은 유기 또는 무기 산 또는 산의 잔기의 염이다. 추가의 구현예에 따르면, 산은 아세트산, 염산, 메탄설폰산, 인산, 시트르산, 락트산, 석신산, 타르타르산, 붕산, 벤조산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 아스코르브산, 황산, 말레산, 포름산, 말론산, 니코틴산 및 옥살산으로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.

[0060]

일 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 염은 아세트산의 염이다. 또 다른 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 염은 염산의 염 (HCl)이다.

[0061]

추가의 구현예에 따르면, 항-신생물성 제제는 작은 화학적 독립체이다.

[0062]

추가 구현예에 따르면, 작은 화학적 독립체는 저메틸화제/DNA 메틸전달효소 (D MT) 억제제, 이소시트레이트 탈수소효소 (IDH) 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 억제제, 브로모도메인 및 말단외 (BET) 억제제, 텔로머 침묵화-1 유사 교란물질 (DOTIL) 억제제, 라이신-특이적 탈메틸효소-1 (LSD1) 억제제, 및 제스테 동족체 2 (EZH2) 억제제의 향상제로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.

[0063]

일부 구현예에 따르면, 저메틸화제/DNA 메틸전달효소 (DNMT) 억제제는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈 (SGI-110), 켄시타빈, 및 지도부딘으로 구성된 군으로부터 선택된 피리미딘 유사체이다.

[0064]

추가의 구현예에 따르면, IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, AG-120 (인보시테닙), AG221 (에나시테닙), IDH305, 및 FT-2102로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0065]

추가 구현예에 따르면, HDAC 억제제는 벨리노스타트, 파노비노스타트, 보리노스타트, 엔티노스타트, 프라시노스타트, 레날리도마이드, 및 로미렙신으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0066]

또 추가 구현예에 따르면, BET 억제제는 OTX015, TEN-010, GSK525762, 및 CPI-0610로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0067]

추가의 구현예에 따르면, DOTIL 억제제는 피노메토스타트이다.

[0068]

추가의 구현예에 따르면, LSD1 억제제는 트라닐사이프로마이드 (TCP), GSK2879552, ORY-1001, 및 EVIG-7289로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0069]

추가 구현예에 따르면, EZH2 억제제는 GS I26 또는 타제메토스타트이다. 추가의 구현예에 따르면, 작은 화학적 독립체는 항-대사물, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 안트라센디온, 항-미세소관 제제, 알킬화제, 시스플라틴 및 시스플라틴 유사체, 항-종양 항생제, 토포이소머라제 억제제, 탈리도마이드 및 탈리도마이드 유사체, 혈관신생 억제제, 프로테아솜 억제제, 소닉 헤지혹 경로 억제제, 키나제 억제제, 단백질 번역 억제제, 열충격 단백질 억제제, 사이토카인 경로 억제제, 텔로머 침묵화 억제제, 세포 주기 억제제, 췌장 이중 분-2 (Mdm-2) 억제제, 코르티코스테로이드, 올-트랜스 레틴산, 펜레티나이드, 삼산화 비소, 및 하이드록시우레아로 구성된 군으로부터

터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.

- [0070] 추가 구현예에 따르면, 항-대사물은 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체, 퀴놀론 유도체, 및 항엽산제로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0071] 또 추가의 구현예에 따르면, 피리미딘 유사체는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈 (SGI-110), 켄시타빈, 및 지도부딘으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0072] 또 추가 구현예에 따르면, 퓨린 유사체는 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 벨라라빈, 펜토스타틴, 6-머캅토피린, 및 강시클로비르로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0073] 추가 구현예에 따르면, 퀴놀론 유도체는 보사록신이다.
- [0074] 또 추가의 구현예에 따르면, 항엽산제는 메토틱세이트 및 프랄라트렉세이트로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0075] 또 다른 구현예에 따르면, Bcl-2 억제제는 베네토클락스 (ABT-199)이다.
- [0076] 또 추가 구현예에 따르면, 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신, 및 독소루비신으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0077] 또 다른 구현예에 따르면, 안트라센디온은 미톡산트론이다.
- [0078] 추가의 구현예에 따르면, 항-미세소관 제제는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 및 비노렐빈으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0079] 추가 구현예에 따르면, 알킬화제는 사이클로포스파마이드, 벤다무스틴, 클로르암부실, 및 이포스파마이드로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0080] 또 추가 구현예에 따르면, 시스플라틴 유사체는 옥살리플라틴 및 카보플라틴으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0081] 또 추가의 구현예에 따르면, 항종양 항생제는 사이클로스포린, 블레오마이신, 시롤리무스 (라파마이신), 및 에버롤리무스로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0082] 추가 구현예에 따르면, 토포이소머라제 억제제는 에토포시드, 보사록신, 및 토포테칸으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0083] 추가 구현예에 따르면, 탈리도마이드 유사체는 레날리도마이드 및 포말리도마이드로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0084] 또 추가의 구현예에 따르면, 혈관신생 억제제는 이트라코나졸, 카복시아미도트리아졸, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 탈리도마이드, 및 레날리도마이드로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0085] 또 추가 구현예에 따르면, 프로테아솜 억제제는 보르테조미, 익사조미, 페보네디스타트, 카르필조미, 및 파노비노스타트로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0086] 또 다른 구현예에 따르면, 소닉 헤지혹 경로 억제제는 글라스데깅이다.
- [0087] 또 추가 구현예에 따르면, 키나제 억제제는 티로신 키나제 억제제, 세린/트레오닌 키나제 억제제, 포스포이노시티드 키나제 억제제, 및 사이클린 의존적 키나제 억제제로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0088] 또 추가의 구현예에 따르면, 티로신 키나제 억제제는 fms-유사 티로신 키나제 억제제 3 (FLT3), 성장 인자 티로신 키나제 억제제, Bcr-Abl 티로신 키나제 억제제, 비장 티로신 키나제 억제제, 야누스 키나제 (jak) 억제제, 브루톤 티로신 키나제 억제제, 및 역형성 림프종 키나제 (Aik) 억제제로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0089] 또 추가 구현예에 따르면, FLT3 억제제는 미도스타우린, 길테리티닙, 퀴자르티닙, 보르테조미, 레스타우르티닙, 카보잔티닙, 수니티닙 및 크레놀라닙로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0090] 또 다른 구현예에 따르면, 성장 인자 티로신 키나제 억제제는 소라페닙이다.
- [0091] 일부 구현예에 따르면, Bcr-Abl 티로신 키나제 억제제는 이마티닙 (글리벡), 포나티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 보수티닙, 및 에시미닙로 구성된 군으로부터 선택된다.

- [0092] 추가 구현예에 따르면, 비장 티로신 키나제 억제제는 엔토스플레티닙 및 포스타마티닙 로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0093] 다른 구현예에 따르면, 야누스 키나제 (Jak) 억제제는 토파시티닙, 록솔리티닙, 오클라시티닙, 이타시티닙, 및 바리시티닙 로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0094] 일부 구현예에 따르면, 브루톤 티로신 키나제 억제제는 이브루티닙, 티라브루티닙, 및 스펜브루티닙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0095] 추가의 구현예에 따르면, 역형성 림프종 키나제 (Aik) 억제제는 브리가티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 및 알렉티닙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0096] 추가 구현예에 따르면, 세린/트레오닌 키나제 억제제는 베무라페닙 및 볼라셀팁으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0097] 또 추가 구현예에 따르면, 포스포이노시티드 키나제 억제제는 이텔라십, 두벨리십, 페리포신, 움브랄리십, 코판리십, 및 부파클리십으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0098] 또 추가의 구현예에 따르면, 사이클린 의존적 키나제 억제제는 팔보시클립, 알보시딕, 및 디나시클립으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0099] 또 다른 구현예에 따르면, 단백질 번역 억제제는 오마세탁신이다. 추가 구현예에 따르면, 열충격 단백질 억제제는 가네테스윙 및 가미트리딕으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0100] 추가 구현예에 따르면, 사이토카인 경로 억제제는 울로쿠플루맙이다.
- [0101] 또 추가 구현예에 따르면, 텔로머 침묵화 억제제는 EPZ- 5676이다.
- [0102] 또 추가의 구현예에 따르면, 세포 주기 억제제는 p27Kip1이다.
- [0103] 또 다른 구현예에 따르면, Mdm-2 억제제는 이다사누틀린이다.
- [0104] 또 추가의 구현예에 따르면, 코르티코스테로이드는 프레드니손, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 및 하이드로코르티손으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0105] 일부 구현예에 따르면, 항-신생물성 제제는 항-신생물성 활성을 갖는 펩타이드, 단백질, 또는 항체이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0106] 추가 구현예에 따르면, 항-신생물성 활성을 갖는 펩타이드는 펩타이드 항생제, 펩타이드 길항제, 또는 펩타이드 모사체 약물이다.
- [0107] 일 구현예에 따르면, 펩타이드 항생제는 블레오마이신이다.
- [0108] 또 다른 구현예에 따르면, 펩타이드 길항제는 BL-8040 (CXCR4 길항제)이다.
- [0109] 추가 구현예에 따르면, 펩타이드모사체 약물은 TL32711이다.
- [0110] 추가의 구현예에 따르면, 항-신생물성 활성을 갖는 단백질은 사이토카인 또는 이의 융합 단백질, 인터페론 또는 이의 융합 단백질, 에리트로포이에틴 유사체, 및 아스파라기나제로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0111] 추가 구현예에 따르면, 사이토카인, 인터페론, 또는 이의 융합 단백질은 과립구 집락 자극 인자 (G-CSF/CSF-3), 인터페론-알파, 및 인터페론의 융합 단백질, CD123 억제제 (예를 들어, SL-401)로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0112] 또 다른 구현예에 따르면, 에리트로포이에틴 유사체는 다베포에틴이다.
- [0113] 추가 구현예에 따르면, 항-신생물성 활성을 갖는 항체는 항 CD 19 항체, 항 CD20 항체, 항 CD22 항체, 항 CD30 항체, 항 CD33 항체, 항 CD37 항체, 항 CD38 항체, 항 CD47 항체, 항 CD52 항체, 항 CD79 항체, 항 CD80 항체, 항 CD123 (IL3) 항체, 면역 관문 억제제, 항 CXCR 항체, 항 성장 인자 항체 또는 성장 인자 수용체 항체, 항-메탈로프로테이나제 항체, 항-셀렉틴 항체, 및 항체-약물 콘주게이트로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0114] 또 추가 구현예에 따르면, 항 CD 19 항체는 블리나투모맙 및 콜톡시맙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0115] 또 추가의 구현예에 따르면, 항 CD20 항체는 리톡시맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 벨투주맙, 오키라투주맙, 및

우블리톡시맵으로 구성된 군으로부터 선택된다.

- [0116] 또 추가 구현예에 따르면, 항 CD22 항체는 에프라투주맵 및 이노투주맵으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0117] 일 구현예에 따르면, 항 CD30 항체는 브렌톡시맵이다.
- [0118] 추가의 구현예에 따르면, 항 CD33 항체는 켄투주맵이다.
- [0119] 추가 구현예에 따르면, 항 CD37 항체는 오텔레르투주맵이다.
- [0120] 또 추가 구현예에 따르면, 항 CD38 항체는 다라투무맵 및 이사톡시맵으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0121] 추가 구현예에 따르면, 항 CD47 항체는 Hu5F9 및 CC-90002로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0122] 또 추가 구현예에 따르면, 항 CD52 항체는 알렘투주맵이다.
- [0123] 또 다른 구현예에 따르면, 항 CD79 항체는 폴라투주맵이다.
- [0124] 추가 구현예에 따르면, 항 CD80 항체는 갈릭시맵이다.
- [0125] 또 추가 구현예에 따르면, 항 CD123 항체는 CSL362 및 탈라코투주맵으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0126] 추가 구현예에 따르면, 면역 관문 억제제는 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 및 항 세포독성 T-림프구-연관된 단백질 (CTLA) 항체로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0127] 또 추가의 구현예에 따르면, 항 PD-1 항체는 니블루맵, 펌브롤리주맵, 및 피딜리주맵으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0128] 또 추가 구현예에 따르면, 항 PD-L1 항체는 더발루맵, 및 아테졸리주맵으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0129] 일 구현예에 따르면, 항 CTLA 항체는 이필리무맵이다.
- [0130] 추가의 구현예에 따르면, 항 CXCR 항체는 울로쿠플루맵이다.
- [0131] 추가 구현예에 따르면, 항-성장 인자 항체 또는 성장 인자 수용체 항체는 베바시주맵 (아바스틴) 또는 파니투맵 (항 EGFR 항체) 각각이다.
- [0132] 일 구현예에 따르면, 항-메탈로프로테이나제 항체는 안테칼릭시맵 (항 MMP9 항체)이다.
- [0133] 추가의 구현예에 따르면, 항-셀렉틴 항체는 크리잔리투맵 (항 p-셀렉틴 항체)이다.
- [0134] 추가 구현예에 따르면, 항체-약물 콘주게이트는 켄투주맵-오조가마이신, 이노투주맵-오조가마이신, 콜톡시맵-라브탄신, 폴라투주맵-베도틴, 바다스톡시맵-탈리린, 및 테니노투주맵-마포도틴으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0135] 일부 구현예에 따르면, 항-신생물성 제제는 암 세포 성장을 억제할 수 있는 면역 세포에 결합 또는 부착된다.
- [0136] 추가 구현예에 따르면, 면역 세포는 키메라 항원 수용체 T 세포 (CART)이다. 일 구현예에 따르면, CART는 CART 123이다.
- [0137] 추가의 구현예에 따르면, 암 세포 성장을 억제하는 방법은 추가로, 혈액암 및 비-혈액암으로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는 것을 포함한다.
- [0138] 추가 구현예에 따르면, 혈액암은 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 및 골수이형성 증후군 (MDS)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0139] 또 추가 구현예에 따르면, 백혈병은 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 및 만성 림프아구성 백혈병 (CLL)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0140] 또 추가의 구현예에 따르면, AML는 새로 진단된 AML, 이차 AML, 및 재발/불응성 AML으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0141] 추가 구현예에 따르면, 림프종은 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종 (NHL) 으로부터 선택된다.
- [0142] 일부 구현예에 따르면, 상기 대상체는 사이타라빈의 표준 용량 또는 다른 표준 화학치료적 처치에 의한 치료를 잘 받아들이지 않는 의료적으로 절충된 대상체이다.
- [0143] 일부 구현예에 따르면, 의료적으로 절충된 대상체는 나이든 대상체, 간 기능이상을 가지고 있는 대상체, 신장

기능이상을 가지고 있는 대상체, 췌장 기능이상을 가지고 있는 대상체, 골수 기능이상을 가지고 있는 대상체, 소뇌 기능이상을 가지고 있는 대상체, 면역적 장애를 가지고 있는 대상체, 사이타라빈의 사용을 제한하는 임의의 다른 장기 기능이상을 가지고 있는 대상체, 재발성 또는 불응성 혈액암을 가지고 있는 대상체, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.

[0144] 추가의 구현예에 따르면, 노인 대상체는 70세 이상, 예컨대 75 또는 85세 이상의 대상체이다.

[0145] 추가 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈을 포함하는 약제학적 조성물 및 항-신생물성 제제를 포함하는 약제학적 조성물 각각은 비경구, 경구, 비강, 국소, 경피, 질, 및 직장 투여 경로로 구성된 군으로부터 선택된 경로에 의해 독립적으로 투여된다.

[0146] 또 추가 구현예에 따르면, 비경구 투여 경로는 정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 진피내, 및 경피 투여 경로로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈을 포함하는 약제학적 조성물은 정맥내로 투여된다. 예시적인 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈을 포함하는 약제학적 조성물은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 또 다른 예시적인 구현예에 따르면, 항-신생물성 제제는 경구로, 피하로 또는 정맥내로 투여되는 아자시티딘이다. 또 다른 예시적인 구현예에 따르면, 항-신생물성 제제는 피하로 또는 정맥내로 투여된 ABT-199이다.

[0147] 또 추가의 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈은 약 0.3 g/m^2 내지 약 10 g/m^2 의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량, 예컨대 약 0.3 g/m^2 , 0.5 g/m^2 , 0.8 g/m^2 , 1 g/m^2 , 1.5 g/m^2 , 2 g/m^2 , 2.3 g/m^2 , 2.5 g/m^2 , 3 g/m^2 , 3.5 g/m^2 , 4 g/m^2 , 4.5 g/m^2 , 또는 6 g/m^2 의 대상체의 표면적의 일일 용량 또는 개재하는 임의의 용량으로 투여된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.

[0148] 추가의 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈을 포함하는 약제학적 조성물은 적어도 3일 동안, 예컨대 4, 5, 6, 8, 10, 12일, 또는 15 연속 일 또는 개재하는 임의의 정수 동안 하루에 1회 투여된다. 추가 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈을 포함하는 약제학적 조성물은 매일 1회 또는 2회6 연속 일 동안 하루에 1회 투여된다.

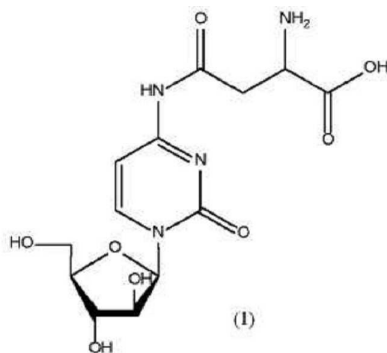
[0149] 또 추가 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈을 포함하는 약제학적 조성물은 적어도 1 주, 적어도 2 주, 3 주 또는 적어도 1개월 동안 격일로 1회 투여된다.

[0150] 추가 구현예에 따르면, 추가의 항-신생물성 제제를 포함하는 약제학적 조성물은 적어도 3 일 동안, 예컨대 4 일, 5, 6, 8, 10, 12, 또는 20 연속 일 또는 그 사이의 임의의 정수 동안 하루에 1회 또는 2회 투여된다.

[0151] 또 추가 구현예에 따르면, 추가의 항-신생물성 제제를 포함하는 약제학적 조성물은 매일 1회 또는 2회3 내지 15 연속 일 동안 하루에 1회 또는 2회 투여된다.

[0152] 추가의 구현예에 따르면, 추가의 항-신생물성 제제를 포함하는 약제학적 조성물은 Asp-사이타라빈을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 전에, 그것과 함께 및/또는 후에 투여된다.

[0153] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에서 암 세포 성장을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 하기를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다: (i) 아스파르트산 및 아래의 Asp-사이타라빈으로 지정된 사이타라빈, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 콘주게이트의 치료 유효량을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 사이타라빈은 식 (1)의 구조에 의해 제시된 상기 아스파르트산의 측쇄 작용기를 통해 아스파르트산에 부착되는, 상기 약제학적 조성물:



[0154] 및 (ii) 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량.

- [0156] 일부 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈의 약제학적으로 허용가능한 염은 유기 또는 무기 산 또는 산의 잔기의 염이다. 추가의 구현예에 따르면, 산은 로 구성된 군으로부터 선택되고 아세트산, 염산, 메탄설폰산, 인산, 시트르산, 락트산, 석신산, 타르타르산, 붕산, 벤조산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 아스코르브산, 황산, 말레산, 포름산, 말론산, 니코틴산 및 옥살산. 특정 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 염은 아세트산의 염이다. 또 다른 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 염은 염산의 염이다.
- [0157] 추가의 구현예에 따르면, 항-신생물성 제제는 작은 화학적 독립체이다.
- [0158] 추가 구현예에 따르면, 작은 화학적 독립체는 저메틸화제/DNA 메틸전달효소 (DMT) 억제제, 이소시트레이트 탈수소효소 (IDH) 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 억제제, 브로모도메인 및 말단외 (BET) 억제제, 텔로머 침묵화-1 유사의 교란물질 (DOTIL) 억제제, 라이신-특이적 탈메틸효소-1 (LSD1) 억제제, 및 제스테 동족체 2 (EZH2) 억제제의 향상제로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0159] 일부 구현예에 따르면, 저메틸화제/DNA 메틸전달효소 (DNMT) 억제제는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈 (SGI-110), 켄시타빈, 및 지도부딘으로 구성된 군으로부터 선택된 피리미딘 유사체이다.
- [0160] 추가의 구현예에 따르면, IDH 억제제는 IDH1 억제제, IDH2 억제제, AG-120 (인보시테닙), AG221 (에나시테닙), IDH305, 및 FT-2102로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0161] 추가 구현예에 따르면, HDAC 억제제는 벨리노스타트, 파노비노스타트, 보리노스타트, 엔티노스타트, 프라시노스타트, 레날리도마이드, 및 로미덱신로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0162] 또 추가 구현예에 따르면, BET 억제제는 OTX015, TEN-010, GSK525762, 및 CPI-0610 로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0163] 추가의 구현예에 따르면, DOT1L 억제제는 피노메토스타트이다.
- [0164] 추가의 구현예에 따르면, LSD1 억제제는 트라닐사이프로마이드 (TCP), GSK2879552, ORY-1001, 및 EVIG-7289 로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0165] 추가 구현예에 따르면, EZH2 억제제는 GSK126 또는 타제메토스타트이다.
- [0166] 추가의 구현예에 따르면, 작은 화학적 독립체는 항-대사물, Bcl-2 억제제, 안트라사이클린, 안트라센디온, 항-미세소관 제제, 알킬화제, 시스플라틴 및 시스플라틴 유사체, 항-종양 항생제, 토포이소머라제 억제제, 탈리도마이드 및 탈리도마이드 유사체, 혈관신생 억제제, 프로테아솜 억제제, 소닉 헤지혹 경로 억제제, 키나제 억제제, 단백질 번역 억제제, 열충격 단백질 억제제, 사이토카인 경로 억제제, 텔로머 침묵화 억제제, 세포 주기 억제제, 쫓과 이중 분-2 (Mdm-2) 억제제, 코르티코스테로이드, 올-트랜스 레틴산, 펜레티나이드, 삼산화 비소, 및 하이드록시우레아 로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0167] 추가 구현예에 따르면, 항-대사물은 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체, 퀴놀론 유도체, 및 항염산제로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0168] 또 추가의 구현예에 따르면, 피리미딘 유사체는 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈 (SGI- 110), 켄시타빈, 및 지도부딘로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0169] 또 추가 구현예에 따르면, 퓨린 유사체는 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 넬라라빈, 펜토스타틴, 6-머캅토피린, 및 강시클로비르 로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0170] 추가 구현예에 따르면, 퀴놀론 유도체는 보사록신이다.
- [0171] 또 추가의 구현예에 따르면, 항염산제는 메토크세이트 및 프랄라트렉세이트 로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0172] 또 다른 구현예에 따르면, Bcl-2 억제제는 베네토클락스 (ABT-199)이다.
- [0173] 또 추가 구현예에 따르면, 안트라사이클린은 다우노루비신, 이다루비신, 및 독소루비신로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0174] 또 다른 구현예에 따르면, 안트라센디온은 미톡산트론이다.
- [0175] 추가의 구현예에 따르면, 항-미세소관 제제는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 및 비노렐빈으 로 구성된 군으로부터 선택된다.

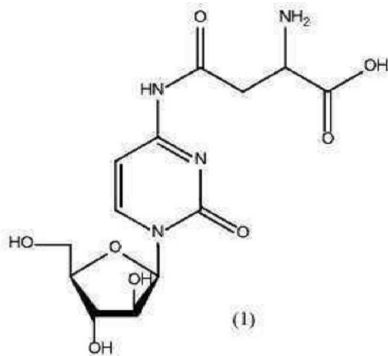
- [0176] 추가 구현예에 따르면, 알킬화제는 사이클로포스포마이드, 벤다무스틴, 클로르암부실, 및 이포스포마이드 로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0177] 또 추가 구현예에 따르면, 시스플라틴 유사체는 옥살리플라틴 및 카보플라틴으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0178] 또 추가의 구현예에 따르면, 항-종양 항생제는 사이클로스포린, 블레오마이신, 시롤리무스 (라파마이신), 및 에버롤리무스 로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0179] 추가 구현예에 따르면, 토포이소머라제 억제제는 에토포시드, 보사록신, 및 토포테칸으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0180] 추가 구현예에 따르면, 탈리도마이드 유사체는 레날리도마이드 및 포말리도마이드 로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0181] 또 추가의 구현예에 따르면, 혈관신생 억제제는 이트라코나졸, 카복시아미도트리아졸, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 탈리도마이드, 및 레날리도마이드로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0182] 또 추가 구현예에 따르면, 프로테아솜 억제제는 보르테조밐, 익사조밐, 페보네디스타트, 카르필조밐, 및 파노비노스타트로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0183] 또 다른 구현예에 따르면, 소닉 헤지혹 경로 억제제는 글라스데깁이다.
- [0184] 또 추가 구현예에 따르면, 키나제 억제제는 티로신 키나제 억제제, 세린/트레오닌 키나제 억제제, 포스포이노시티드 키나제 억제제, 및 사이클린 의존적 키나제 억제제로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0185] 또 추가의 구현예에 따르면, 티로신 키나제 억제제는 fms-유사 티로신 키나제 억제제 3 (FLT3), 성장 인자 티로신 키나제 억제제, Bcr-Abl 티로신 키나제 억제제, 비장 티로신 키나제 억제제, 야누스 키나제 (jak) 억제제, 브루톤 티로신 키나제 억제제, 및 역형성 림프종 키나제 (Aik) 억제제로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0186] 또 추가 구현예에 따르면, FLT3 억제제는 미도스타우린, 길테리티닙, 퀴자르티닙, 보르테조밐, 레스타우르티닙, 카보잔티닙, 수니티닙 및 크레놀라닙로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0187] 또 다른 구현예에 따르면, 성장 인자 티로신 키나제 억제제는 소라페닙이다.
- [0188] 일부 구현예에 따르면, Bcr-Abl 티로신 키나제 억제제는 이마티닙 (글리벡), 포나티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 보수티닙, 및 애시미닙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0189] 추가 구현예에 따르면, 비장 티로신 키나제 억제제는 엔토스플레티닙 및 포스타마티닙로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0190] 다른 구현예에 따르면, 야누스 키나제 (Jak) 억제제는 토파시티닙, 록솔리티닙, 오클라시티닙, 이타시티닙, 및 바리시티닙로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0191] 일부 구현예에 따르면, 브루톤 티로신 키나제 억제제는 이브루티닙, 티라브루티닙, 및 스페브루티닙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0192] 추가의 구현예에 따르면, 역형성 림프종 키나제 (Aik) 억제제는 브리가티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 및 알렉티닙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0193] 추가 구현예에 따르면, 세린/트레오닌 키나제 억제제는 베무라페닙 및 볼라셀팁으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0194] 또 추가 구현예에 따르면, 포스포이노시티드 키나제 억제제는 이텔라십, 두벨리십, 페리포신, 움브랄리십, 코판리십, 및 부파를리십으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0195] 또 추가의 구현예에 따르면, 사이클린 의존적 키나제 억제제는 팔보시클립, 알보시딕, 및 디나시클립으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0196] 또 다른 구현예에 따르면, 단백질 번역 억제제는 오마세탁신이다.
- [0197] 추가 구현예에 따르면, 열충격 단백질 억제제는 가네테스윙 및 가미트리닙로 구성된 군으로부터 선택된다.

- [0198] 추가 구현예에 따르면, 사이토카인 경로 억제제는 울로쿠플루맙이다.
- [0199] 또 추가 구현예에 따르면, 텔로머 침묵화 억제제는 EPZ-5676이다.
- [0200] 또 추가의 구현예에 따르면, 세포 주기 억제제는 p27Kip1이다.
- [0201] 또 다른 구현예에 따르면, Mdm-2 억제제는 이다사누틀린이다.
- [0202] 또 추가의 구현예에 따르면, 코르티코스테로이드는 프레드니손, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 및 하이드로코르티손으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0203] 일부 구현예에 따르면, 항-신생물성 제제는 항-신생물성 활성을 갖는 펩타이드, 단백질, 또는 항체이다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0204] 추가 구현예에 따르면, 항-신생물성 활성을 갖는 펩타이드는 펩타이드 항생제, 펩타이드 길항제, 또는 펩타이드 모사제 약물이다.
- [0205] 일 구현예에 따르면, 펩타이드 항생제는 블레오마이신이다.
- [0206] 또 다른 구현예에 따르면, 펩타이드 길항제는 BL-8040 (CXCR4 길항제)이다.
- [0207] 추가 구현예에 따르면, 펩타이드모사제 약물은 TL32711이다.
- [0208] 추가의 구현예에 따르면, 항-신생물성 활성을 갖는 단백질은 사이토카인 또는 이의 융합 단백질, 인터페론 또는 이의 융합 단백질, 에리트로포이에틴 유사체, 및 아스파라기나제로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0209] 추가 구현예에 따르면, 사이토카인, 인터페론, 또는 이의 융합 단백질은 과립구 집락 자극 인자 (G-CSF/CSF-3), 인터페론-알파, 및 인터페론의 융합 단백질, CD123 억제제 (예를 들어, SL-401)로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0210] 또 다른 구현예에 따르면, 에리트로포이에틴 유사체는 다베포에틴이다.
- [0211] 추가 구현예에 따르면, 항-신생물성 활성을 갖는 항체는 항 CD 19 항체, 항 CD20 항체, 항 CD22 항체, 항 CD30 항체, 항 CD33 항체, 항 CD37 항체, 항 CD38 항체, 항 CD47 항체, 항 CD52 항체, 항 CD79 항체, 항 CD80 항체, 항 CD123 (IL3) 항체, 면역 관문 억제제, 항 CXCR 항체, 항 성장 인자 항체 또는 성장 인자 수용체 항체, 항-메탈로프로테이나제 항체, 항-셀렉틴 항체, 및 항체-약물 콘주게이트로 구성된 군으로부터 선택된다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0212] 또 추가 구현예에 따르면, 항 CD 19 항체는 블리나투맙 및 콜특시맙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0213] 또 추가의 구현예에 따르면, 항 CD20 항체는 리툭시맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 벨투주맙, 오키라투주맙, 및 우블리투시맙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0214] 또 추가 구현예에 따르면, 항 CD22 항체는 에프라투주맙 및 이노투주맙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0215] 일 구현예에 따르면, 항 CD30 항체는 브렌투시맙이다.
- [0216] 추가의 구현예에 따르면, 항 CD33 항체는 꺾투주맙이다.
- [0217] 추가 구현예에 따르면, 항 CD37 항체는 오틀레르투주맙이다.
- [0218] 또 추가 구현예에 따르면, 항 CD38 항체는 다라투무맙 및 이사투시맙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0219] 추가 구현예에 따르면, 항 CD47 항체는 Hu5F9 및 CC-90002로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0220] 또 추가 구현예에 따르면, 항 CD52 항체는 알렘투주맙이다.
- [0221] 또 다른 구현예에 따르면, 항 CD79 항체는 플라투주맙이다.
- [0222] 추가 구현예에 따르면, 항 CD80 항체는 갈릭시맙이다.
- [0223] 또 추가 구현예에 따르면, 항 CD123 항체는 CSL362 및 탈라코투주맙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0224] 추가 구현예에 따르면, 면역 관문 억제제는 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 및 항 세포독성 T-림프구-연관된 단백질 (CTLA) 항체로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0225] 또 추가의 구현예에 따르면, 항 PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 및 피딜리주맙으로 구성된 군으로부터 선택

택된다.

- [0226] 또 추가 구현예에 따르면, 항 PD-L1 항체는 더발루맙, 및 아테졸리주맙으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0227] 일 구현예에 따르면, 항 CTLA 항체는 이필리무맙이다.
- [0228] 추가의 구현예에 따르면, 항 CXCR 항체는 울로쿠플루맙이다. 추가 구현예에 따르면, 항-성장 인자 항체 또는 성장 인자 수용체 항체는 베바시주맙(아바스틴) 또는 파니투무맙(항 EGFR 항체) 각각이다.
- [0229] 일 구현예에 따르면, 항-메탈로프로테이나제 항체는 안테칼릭시맙(항 MMP9 항체)이다.
- [0230] 추가의 구현예에 따르면, 항-셀렉틴 항체는 크리잔리투맙(항 p-셀렉틴 항체)이다.
- [0231] 추가 구현예에 따르면, 항체-약물 콘주게이트는 켄투주맙-오조가마이신, 이노투주맙-오조가마이신, 콜록시맙-라브탄신, 폴라투주맙-베도틴, 바다스톡시맙-탈리린, 및 데니노투주맙-마포도틴으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0232] 일부 구현예에 따르면, 항-신생물성 제제는 암 세포 성장을 억제할 수 있는 면역 세포에 결합 또는 부착된다.
- [0233] 추가 구현예에 따르면, 면역 세포는 키메라 항원 수용체 T 세포(CART)이다. 일 구현예에 따르면, CART는 CART 123이다.
- [0234] 추가의 구현예에 따르면, 암 세포 성장을 억제하는 방법은 추가로, 혈액암 및 비-혈액암으로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는 것을 포함한다.
- [0235] 추가 구현예에 따르면, 혈액암은 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 및 골수이형성 증후군(MDS)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0236] 또 추가 구현예에 따르면, 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 및 만성 림프아구성 백혈병(CLL)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0237] 또 추가의 구현예에 따르면, AML는 새로 진단된 AML, 이차 AML, 및 재발/불응성 AML으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0238] 추가 구현예에 따르면, 림프종은 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종(NHL) 으로부터 선택된다.
- [0239] 일부 구현예에 따르면, 상기 대상체는 사이타라빈의 표준 용량 또는 다른 표준 화학치료적 처치에 의한 치료를 잘 받아들이지 않는 의료적으로 절충된 대상체이다.
- [0240] 추가 구현예에 따르면, 의료적으로 절충된 대상체는 나이든 대상체, 간 기능이상을 가지고 있는 대상체, 신장 기능이상을 가지고 있는 대상체, 췌장 기능이상을 가지고 있는 대상체, 골수 기능이상을 가지고 있는 대상체, 소뇌 기능이상을 가지고 있는 대상체, 면역적 장애를 가지고 있는 대상체, 사이타라빈의 사용을 제한하는 임의의 다른 장기 기능이상을 가지고 있는 대상체, 재발성 또는 불응성 혈액암을 가지고 있는 대상체, 및 이들의 임의의 조합로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0241] 추가의 구현예에 따르면, 노인 대상체는 70세 이상, 예컨대 75, 80, 또는 85세 이상의 대상체이다.
- [0242] 또 추가의 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈은 g 약 0.3 g/m^2 내지 약 10 g/m^2 의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량, 예컨대 약 0.3 g/m^2 , 0.5 g/m^2 , 0.8 g/m^2 , 1 g/m^2 , 1.5 g/m^2 , 2 g/m^2 , 2.3 g/m^2 , 2.5 g/m^2 , 3 g/m^2 , 3.5 g/m^2 , 4 g/m^2 , 4.5 g/m^2 , 또는 6 g/m^2 의 대상체의 표면적의 일일 용량 또는 개재하는 임의의 용량으로 투여된다.
- [0243] 또 추가의 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 비경구로 투여된다. 추가 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 정맥내, 복강내, 근육내, 피하, 척추강내, 진피내, 경피, 또는 방광내 투여 경로에 의해 투여된다. 특정 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 정맥내로, 바람직하게는 주입에 의해 투여된다.
- [0244] 추가의 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 적어도 3 일, 예컨대 4일 동안, 5, 6, 8, 10, 12, 또는 20 연속 일 동안 또는 개재하는 임의의 정수 동안 하루에 1회 투여된다. 추가 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 6 연속 일 동안 매일 1회 또는 2회 하루에 1회 투여된다. 또 추가 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 적어도 1 주, 적어도 2개의 주, 3 주 또는 적어도 1개월 동안 격일로 1회 투여된다.
- [0245] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 암 세포 성장을 억제하기 위한, 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물을 제공하고, 상기 제1 약제학적 조성물은 아스파르트산 및 사이타라빈, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한

염의 콘주게이트의 치료 유효량을 포함하되, 상기 사이타라빈은 식 (1)의 구조에 의해 제시된 상기 아스파르트산의 측쇄 작용기를 통해 아스파르트산에 부착되고:



[0246]

[0247]

그리고 상기 제2 약제학적 조성물은 본 발명의 원리에 따른 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량을 포함한다.

[0248]

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 암 세포 성장을 억제하는데 사용되는 약제학적 조성물을 제공하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: (i) 치료 아스파르트산 및 식 (1)의 사이타라빈, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 콘주게이트의 치료 유효량; 및 (ii) 본 발명의 원리에 따른 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량.

[0249]

본 발명의 이들 및 다른 구현에는 뒤따르는 도면, 설명 및 청구항들과 공조하여 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0250]

도 1은 시험관내 U937 세포의 증식 및 생존에 대한 Asp-사이타라빈 (Asp-Cyt) 및 아자시티딘 (AZA)의 조합의 억제 효과를 도시한다.

도 2는 Molt-4 세포 시험관내의 증식에 대한 Asp-사이타라빈 (Asp-Cyt) 및 아자시티딘 (AZA)의 조합의 억제 효과를 도시한다.

도 3은 시험관내 U937 세포의 증식 및 생존에 대한 Asp-사이타라빈 (Asp-Cyt) 및 ABT-199 (ABT)의 조합의 억제 효과를 도시한다.

도 4는 BST-236 (BST; Asp-사이타라빈) 및 아자시티딘 (AZA)의 조합의 생체내 데이터를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0251]

본 발명은 대상체에서 암 세포 증식을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 아스파르트산에 공유결합된 사이타라빈 (본 명세서에서 일명 BST-236, Asp-사이타라빈, 또는 Asp-Cyt)과 하나 이상의 추가의 항-신생물성 제제와의 콘주게이트를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법은 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는데 특히 유용하다. 하나 이상의 추가의 항-신생물성 제제와의 상승작용 BST-236의 효과는 이들의 조합으로 치료된 대상체에 대한 치료적 이점을 제공함으로써, 이환율 및/또는 사망률과 관련하여 개선된 결과를 갖는 그와 같은 대상체에 대한 개선된 치료적 레지멘을 제공한다.

[0252]

특정 구현예에서, 상기 대상체는 의료적으로 약화된 대상체이다. 그와 같은 대상체/환자는 전형적으로 중증 역효과로 인해 다른 항-신생물성 제제와 조합으로 비-접합된 고-용량 사이타라빈으로 치료될 수가 없고, 따라서 충분히 효과적이지 않은 저용량 사이타라빈이 주어지거나, 또는 지지적 요법만이 주어진다.

[0253]

따라서, 이 구현예에서, 본 발명은 혈액암을 갖는 것으로 진단된 의료적으로 약화된 환자 치료에 대하여 오랫동안 느낀 필요성을 충족시키지만, 아직 고-용량 사이타라빈으로 치료될 수 없다. 본 발명의 콘주게이트는, 그것의 비-접합된 형태로 투여되면, 구체적으로 1, 2 또는 그 초과 추가의 항-신생물성 제제와 조합되면, 독성이 있었던 용량에서 사이타라빈으로 이들 암 환자의 병용 요법을 가능하게 한다.

[0254]

아미노산 및 증식성 질환

[0255]

아스파라긴은 세포를 빠르게 증식시킴으로써 요구되는 비-필수 아미노산이다. 포유동물 세포는 ATP-의존적 효소 아스파라긴 합성효소 (EC 6.3.5.4)를 사용하여 아스파르트산으로부터 아스파라긴을 합성할 수 있으며, 상기 효

소는 하기로서 제시될 수 있는 반응에서 글루타민의 아미드로부터 아스파르테이트의 β -카복실까지 아미노기를 이송시킨다: 글루타민 + 아스파르테이트 + ATP + H₂O = 글루타메이트 + 아스파라긴 + AMP + PPi.

[0256] 악성 세포는 종종, 그것의 대사 및 증식을 지지하기 위해, 아스파라긴을 포함하는, 아미노산의 더 많은 양을 요구한다. 아미노산의 다량에 대한 필요성을 충족시키기 위해, 악성 세포는 아미노산을 그것의 환경으로부터 활동적으로 이동시키는 능력을 개발시킨다. 나아가, 아스파라긴 합성효소 결핍은 특정 종양에서 발생시켜, 이들을 다른 공급원, 예컨대 혈청으로부터 아스파라긴의 외부 공급에 의존하게 만든다. 이러한 관찰은 화학치료제로서 효소 L-아스파라기나제 (CE 3.5.1.1)의 개발로 이어졌다. L-아스파라기나제는 L-아스파라긴을 아스파르테이트 및 암모니아로 가수분해시키고, 따라서 L-아스파라긴을 혈청으로부터 고갈시키고 종양 성장을 억제시킨다. L-아스파라기나제는 급성 림프아구성 백혈병 (ALL)의 치료에서 주로 사용되고 급성 비-림프구성 백혈병을 포함하는 다른 혈액암에 대해 일부 활성을 나타낸다.

[0257] 임상에서 사용된 L-아스파라기나제는 박테리아 공급원으로부터 정제된 2개의 비변형된 (천연) 형태로, 그리고 폐결화된 화합물로서 1개의 변형된 형태로 이용가능하다. 미국 특허 번호 4, 179,337은 폐결화된 L-아스파라기나제를 교시하되, 여기에서 효소는 약 500 내지 20,000 달톤의 분자량을 갖는 PEG에 커플링된다.

[0258] 아스파라긴 합성효소의 생체내 하향-조절은 종양 성장 억제를 위하여 효율적인 기전을 제공할 수 있다. 그러나, 세포는 아스파라긴 합성효소 mRNA, 단백질에서 합당한 증가에 의한 아미노산 박탈, 그리고 아스파라긴 합성효소 유전자의 전사 제어를 포함하는 효소적 활성에 반응한다.

[0259] 본 발명의 발명자들 중 일부에 대한 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2005/072061은 아미노산 측쇄의 작용기에 공유결합된 약물을 포함하는 화합물을 개시하고, 그와 같은 화합물은 약물의 신생물성 세포에의 표적화에 유용하다.

[0260] 본 발명의 발명자들 중 일부에 대한 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2017/094011은 세포독성, 세포증식억제성 또는 화학치료 제제, 예컨대 시티딘 유사체 약물, 및 아미노산, 바람직하게는 아스파르트산, 글루탐산, 아스파라긴 또는 글루타민의 콘주게이트의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 암의 치료를 위한 이의 용도를 개시한다.

[0261] 본 발명의 발명자들 중 일부에 대한 국제 출원 공개 번호 WO 2017/093993은 의료적으로 절충된 환자에서 암의 치료를 위해 사이타라빈과 아스파르트산, 글루탐산, 아스파라긴 및 글루타민으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산과의 콘주게이트를 개시한다.

[0262] 암의 병용 요법

[0263] 대부분의 항암 약물은 독립형 치료가 아니고 다른 항-암 약물과 병용 요법에서 전형적으로 투여된다.

[0264] AML의 치료에서, 표준 용량의 사이타라빈 (100-200 mg/m²의 체표면)은 3일 동안 이다루비신 또는 다우노루비신 (50-60 mg/m²)와 조합으로 7 일 동안 투여된다. 이러한 표준 레지멘은, 제8일부터 제21일까지, 매 12 시간 미도스타우린 (50 mg/m²)의 경구 투여와, 또는 5 일 동안 클라드리빈 (5 mg/m²)와 또는 15 일 동안 올-트랜스 레틴산 (ATRA; 45 mg/m²)와 조합될 수 있다. 7 일 동안 투여된 사이타라빈 (100-200 mg/m²)는 또한 3일 동안 미토산트론 (12 mg/m²)와 조합으로 투여될 수 있다. 고용량의 사이타라빈 (연령 <50의 환자에 대하여 2 g/m²; 및 연령 50-60세의 환자 1.5 g/m²)가 5 일 동안 매 12 시간 투여되는 경우 AML 폐조직경화에서, 조합은 3일 동안 다우노루비신 45 mg/m²의 용량으로 제한된다 (NCCN Guidelines, Acute Myeloid, Version 3.2017).

[0265] 의료적으로 적합한 나이가 많은 환자 (>60 세)에 대하여, NCCN은 안트라사이클린 및 표준 용량 사이타라빈의 조합으로 치료를 추천하고, 반면 불량한 신체 조건이거나 간, 심장, 또는 신장 기능이상이 있는 의료적으로 미적합한 나이가 많은 환자에 대하여, NCCN은 DNA 저메틸화제 (예를 들어, 아자시티딘, 데시타빈)으로 덜 집중적인 화학요법, 즉 저-용량 사이타라빈 투여, 또는 지지적 관리만을 추천한다.

[0266] ALL 환자의 치료는, 고-용량 메토트렉세이트 및 사이타라빈과 교대하는 초-CVAD (사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 독소루비신, 및 텍사메타손)과 조합으로, 티로신 키나제 억제제 (TKIs), 예컨대 포나티닙, 이마티닙, 또는 다사티닙을 포함한다. ALL에 대한 다른 조합 레지멘은, 선택적으로 리톡시맙 면역요법과, 이다루비신, 텍사메타손, 빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 및 사이타라빈을 포함할 수 있다 (NCCN Guidelines, Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2017).

- [0267] B-세포 림프종 1차 레지멘은 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손 (CHOP 레지멘)과 리톡시맙과의 조합을 포함한다. 공격적인 1차 레지멘은 고-용량 메토틱렉세이트, 사이타라빈 및 리톡시맙과 교대하는 초-CVAD를 포함한다. 2차 요법 유도 레지멘은 에토포시드, 사이타라빈, 및 리톡시맙, 또는 텍사메타손, 시스플라틴, 사이타라빈, 및 리톡시맙을 포함할 수 있다 (NCCN Guidelines, B-cell Lymphoma, Version 3.2017). T-세포 림프종 바람직한 1차 레지멘은 초-CVAD와 또는 고-용량 메토틱렉세이트 및 사이타라빈과 교대하는 (에토포시드 포함) CHOP, CHOEP이다. 2차 치료는 텍사메타손, 시스플라틴, 및 사이타라빈이다 (NCCN Guidelines, T-cell Lymphoma, Version 2.2017).
- [0268] 암의 치료를 위하여 다양한 약물 조합체가 이용가능하였고, 효과적인 조합은 저 효능, 용량 제한 독성 및 약물-약물 상호작용으로 인해 제한된다.
- [0269] 따라서, 제한된 독성 및 부작용을 가진 항암 약물의 치료적으로 효과적인 용량 투여를 가능하게 하는 개선된 암 병용 요법에 대한 필요성은 충족되지 않는다.
- [0270] 정의
- [0271] 편의상 및 명료성을 위하여 명세서, 실시예, 및 청구항에서 이용된 특정 용어들은 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0272] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "비-접합된 사이타라빈"은 자유이고 아미노산에 공유결합되지 않는 사이타라빈을 지칭한다. 비-접합된 사이타라빈은 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐 "사이타라빈"으로서 지정된다.
- [0273] 사이타라빈으로 치료는 "집중적인" 치료로서 알려진다. 용어 사이타라빈으로 "집중적인" 치료는 사이타라빈의 "표준 용량", 및 선택적으로 사이타라빈의 "고용량"으로 치료를 의미하고, 이는 $100\text{--}200\text{ mg/m}^2/\text{일}$, 및 $>1\text{ g/m}^2/\text{일}$, 각각을 지칭한다. 전형적으로, 젊은 및 의료적으로 적합한 성인 환자 (18-75 세)는 사이타라빈의 표준 용량 ($100\text{--}200\text{ mg/m}^2/\text{일}$)로 치료된다. 높은 사이타라빈 용량 ($>1\text{ g/m}^2$)는 또한, 유도 또는 폐조직경화 요법으로서, 의료적으로 적합한 환자에 투여될 수 있다. 그러나, 사이타라빈의 높은 독성으로 인해, 75세 이상의 대부분의 대상체는 사이타라빈의 집중적인 치료로 치료될 수 없고 대상체의 표면적의 20 mg/m^2 의 사이타라빈의 ("저-용량" 사이타라빈으로서 알려진) 일일 용량으로 치료될 수 있다. 75세 이상의 일부 대상체는 그것의 중증 유해 사례로 인해 사이타라빈 치료로부터 전혀 유익하지 않다.
- [0274] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "의료적으로 약화된" 대상체는 이들이 그것의 중증 유해 사례로 인해 사이타라빈의 고용량 ($>1\text{ g/m}^2/\text{일}$) 또는 심지어 표준 용량 ($100\text{--}200\text{ mg/m}^2/\text{일}$) (집중적인 요법)을 용인할 수 없도록 의료적으로 손상된 또는 약화되고/되거나 나이트 대상체의 하위-모집단을 지칭한다. 따라서, 이들 대상체는 전형적으로 저-용량 사이타라빈 ($20\text{ mg/m}^2/\text{일}$)로 치료된다. 일부 구현예에 따르면, 의료적으로 약화된 대상체는 비-접합된 사이타라빈을 전혀 용인할 수 없다. 의료적으로 약화된 대상체는, 비제한적으로, 그것의 심각한 부작용으로 인해, 사이타라빈의 사용을 제한하는 신장 기능이상, 간 기능이상, 췌장 기능이상, 골수 기능이상, 소뇌, 기능이상, 면역적 장애, 임의의 다른 장기, 조직 또는 시스템 기능이상, 및 이들의 조합을 앓고 있는 또는 갖는 대상체를 포함한다.
- [0275] 본 발명의 명세서 전체에 걸쳐 개시된 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0276] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "나이트 대상체"는 70세 이상, 및 더 상세하게는 75세 이상의 대상체를 지칭한다.
- [0277] 용어들 "신장 기능이상", "간 기능이상", "췌장 기능이상", "골수 기능이상" 및 "소뇌 기능이상"은 장기/조직 기능, 예를 들어, 신장, 간, 췌장, 골수, 및 소뇌가 건강한 개체의 것(정상/대조군 상태)에 비해 줄어든 상태를 지칭한다. 일반적으로, 장기/조직 기능 이상은 장기 기능에 대한 점검 항목의 임의의 하나 이상의 측정 값이 건강한 개체에 대하여 결정된 정상 값 (기준값)의 범위에서 이탈한다는 점에서 특성규명된 상태이다.
- [0278] 사이타라빈에 의해 야기된 부 사건이 일부 구현예에서 추가의 항-신생물성 약물(들)과 사이타라빈의 병용 요법을 이용하는 경우 더욱 중증임을 이해해야 한다.
- [0279] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 어구 "병용 요법" 및 "병용 치료"는 2종 이상의 요법의 사용을 지칭한다. 상이한 종류의 요법은 순서대로, 동시에, 또는 다양한 타이밍 포맷으로 사용될 수 있다. 요법은 화학요법, 방사선 요법 및/또는 수술을 포함한다. 본 발명의 원리에 따르면, 병용 요법은 Asp-사이타라빈 및 임의의 다른 항-신생

물성 약물의 투여를 지칭한다. Asp-사이타라빈 및 사이타라빈의 조합은, 그러나, 본원에 기재된 병용 요법에서 배제된다.

- [0280] 용어 "용량 제한 독성"은 Common Terminology Criteria of Adverse Events Version 3.0 (CTCAE)에 따라 정의된다. 용량 제한 독성은 임의의 하기 사건이 약물 치료 주기 내에서 관측되면 대상체에 화합물의 투여시 발생한다: 등급 4 5 연속 일 이상 동안 호중구감소증 (즉, 절대적인 중성구 수 (ANC) < 500 세포/mm³) 또는 열병 호중구감소증 (즉, ANC < 1000 세포/mm³로 고열 < 38.5 ° C); 등급 4 혈소판감소증 (즉, < 25,000 세포/mm³ 또는 혈소판 수혈을 요구하는 출혈 에피소드); 등급 4 피로, 또는 ECOG 성능 상태에서 2-점 쇄퇴; 등급 3 이상 적절한/최대 의료 개입의 사용에도 불구하고 메스꺼움, 설사, 구토, 및/또는 근육통; 등급 3 이상 비-혈액학적 독성 (피로 제외); 화합물로 치료에 관련된 독성으로부터 지연된 회복으로 인한 2 주 초과 재치료 지연; 등급 2 이상 임상 유의성의 심장 독성 (예를 들어, 40% - < 50%로의 비활동 박출률 또는 15% - < 24%로의 분획 단축률에서 쇄퇴; 심장 트로포닌 T>0.05 ng/mL).
- [0281] 용어 "암"은, 세포의 모집단이 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서 생리적 병태를 지칭한다. 암의 예는, 비제한적으로, 백혈병, 림프종, 암종, 모세포종, 및 육종을 포함한다.
- [0282] "종양" 및 "신생물"은 전-암성 병변을 포함하는, 양성 (암이 없는) 또는 악성 (암성) 과도한 세포 성장 또는 증식으로부터 유래하는 조직의 임의의 질량을 지칭한다.
- [0283] 용어들 "암 세포" 또는 "종양 세포"는 종양 세포 모집단, 및 종양형성 줄기 세포 (암 줄기 세포)의 벌크를 포함하는 종양 또는 전-암성 병변으로부터 유래된 세포의 총 모집단을 지칭한다.
- [0284] 명세서 및 청구항들 전체에 걸쳐 교환가능한 용어들 "암 세포 성장을 억제하는" 또는 "암 세포의 증식을 억제하는" 또는 "암 세포 생존을 억제하는"은 암 세포, 신생물 또는 종양의 성장, 증식 및/또는 생존을 예방, 감소 또는 정지시키는 능력을 지칭한다. 따라서, 암 세포 성장의 억제는 치료제, 또는 Asp-사이타라빈과 적어도 하나의 다른 항-신생물성 제제를 포함하는 병용 요법의 부재에서의 암 세포 성장과 비교하여 적어도 10%까지, 또는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%까지, 또는 바람직하게는 100%까지 암 세포 성장의 감소로서 정의된다.
- [0285] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "항-신생물성 활성"은 지 신생물 또는 종양의 성장을 억제, 예방 또는 정지하는 제제의 능력을 지칭한다. 환언하면, 항-신생물성 활성을 갖는 제제는 상기 항-신생물성 제제의 부재에서의 종양 성장과 비교하여 적어도 10%까지, 또는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%까지, 또는 바람직하게는 100%까지 종양 성장을 억제할 수 있다.
- [0286] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "부작용의 감소"는, 치료제 또는 치료제의 조합이, 상이한 치료제 또는 이들의 조합으로 관측된 것과 비교할 때 더 적은 유해한 부작용 및/또는 덜 심각한 부작용과 연관된다는 관찰을 지칭한다. 부작용의 그와 같은 감소는 상이한 치료제 또는 이들의 조합과 연관된 부작용과 비교하여 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%의 감소일 수 있다.
- [0287] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "후성유전적 개질제"는 게놈의 화학적 마킹을 변경하여 유전자 발현 및 기능에 영향을 주는 제제를 지칭한다. 후성유전적 마크는, 예를 들어, DNA 메틸화 뿐만 아니라 DNA와 연관된 단백질, 예컨대 히스톤의 메틸화 및 아세틸화를 포함한다. 후성유전적 개질제의 효과는 DNA 서열의 변화를 수반하지 않는다.
- [0288] 화합물의 용어 "치료 유효량"은, 화합물이 투여된 대상체에게 유의한 효과를 제공하는데 충분한 화합물의 양이다. 화합물의 유효량은 인자 예컨대 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중에 따라 변할 수 있다.
- [0289] 용어들 "치료", "치료하다", "치료하는" 및 동종의 것은 암 질환의 진행을 느리게 하고, 정지시키거나 역전시키는 것을 포함하는 것을 의미한다. 이들 용어들은 또한, 질환이 실제로 제거되지 않고 질환의 진행이 자체로 느려지거나 역전되지 않을지라도, 암 질환의 하나 이상의 증상을 경감, 개선, 감소, 제거 또는 감소시키는 것을 포함한다. 대상체는 포유동물, 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0290] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "동반상승효과" (또는 "상승작용")은, 본 개시내용의 방법 및 조합으로 달성된 효과가 개별 제제 단독을 사용하여, 예를 들어, BST-236 (또는 이의 염) 단독 및 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제 (예를 들어, 아자시티딘) 단독을 사용하여 얻은 효과의 합보다 더 크다는 것을 의미한다. 예를 들어, BST-236 (또는 이의 염) 및 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제 (예를 들어, 아자시티딘)의 조합

으로 달성된 효과 (예를 들어, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포의 세포자멸사, 세포 생존력의 감소, 세포 독성, 세포 증식의 감소, 암 세포 생존의 감소, 종양 성장의 억제, 종양 부피의 감소, 종양 정제, 전체 생존, 및/또는 질환 진행까지의 시간, 등)는 BST-236 (또는 이의 염) 단독 또는 적어도 하나의 추가의 항신생물성 제제 (예를 들어, 아자시티딘) 단독을 사용하여 얻은 효과의 합의 약 1.1 배, 약 1.2 배, 약 1.3 배, 약 1.4 배, 약 1.5 배, 약 1.6 배, 약 1.7 배, 약 1.8 배, 약 1.9 배, 약 2 배, 약 2.5 배, 약 3 배, 약 3.5 배, 약 4 배, 약 4.5 배, 약 5 배, 약 5.5 배, 약 6 배, 약 6.5 배, 약 7 배, 약 8 배, 약 9 배, 약 10 배, 약 12 배, 약 15 배, 약 20 배, 약 25 배, 약 30 배, 약 50 배, 약 100 배, 적어도 약 1.2 배, 적어도 약 1.5 배, 적어도 약 2 배, 적어도 약 2.5 배, 적어도 약 3 배, 적어도 약 3.5 배, 적어도 약 4 배, 적어도 약 4.5 배, 적어도 약 5 배, 적어도 약 5.5 배, 적어도 약 6 배, 적어도 약 6.5 배, 적어도 약 7 배, 적어도 약 8 배, 적어도 약 9 배, 적어도 약 10 배이다.

- [0291] 조합의 상승작용 효과는 또한, 제제가 단독으로 투여될 때 생기지 않는 추가의 신규한 효과, 또는 제제가 단독으로 투여될 때의 유해한 부작용의 감소에 의해 입증될 수 있다.
- [0292] 세포의 증식 (예를 들어, 감소된 증식)을 결정하는 방법 본 명세서에 기재된 제제/조성물의 세포독성 효과를 측정하는 검정을 포함한다. 세포독성 효과는 세포막 완전성의 평가 (예를 들어, 염료 예컨대 트립판 블루 또는 프로피듐 아이오다이드의 사용, 또는 락테이트 탈수소효소 (LDH) 검정의 사용), 효소 활성의 측정, 세포 부착의 측정, ATP 생산의 측정, 조효소 생산의 측정, 뉴클레오타이드 흡수 활성의 측정, 크리스탈 바이올렛 방법, 삼중 수소-라벨링된 티미딘 흡수 방법, 락테이트 탈수소효소 (LDH) 활성, 3-(4, 5-디메틸-2-티아졸릴)-2, 5-디페닐-2H-테트라졸륨 브로마이드 (MTT) 또는 MTS 검정, 셀포로다민 B (SRB) 검정, WST 검정, 클론원성 검정, 세포 수 카운트, 모니터링 세포 성장, 세포자멸사, 등의 측정을 비제한적으로 포함하는 임의의 적합한 검정 에 의해 결정될 수 있다.
- [0293] 세포의 세포자멸사는 TU EL (말단 테옥시뉴클레오타이드 전달효소 dUTP Nick End Labeling) 검정, 사이토크롬 C 방출의 수준의 검정, 절단된/활성화된 카스파제의 수준의 검정, 5-브로모-2'-데옥시우리딘 라벨링된 단편화된 DNA의 검정, 서바이빈의 수준의 검정 등을 비제한적으로 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 분석될 수 있다.
- [0294] 본 방법, 약제학적 조성물 및 조합의 상승작용 효과를 나타내기 위해 사용될 수 있는 다른 방법은, 비제한적으로, 세포 생존 및/또는 증식의 감소를 나타내기 위한 클론원성 검정 (콜로니 형성 검정), 동물 모델에서 (예컨대 마우스, 등에서) 종양 부피 감소의 염구를 포함한다.
- [0295] 암 부담의 감소는 암 세포 in the 혈액 및/또는 골수에서 암 세포의 수의 결정, 종양 크기 (존재할 때)를 측정하기 위한 캘리퍼스의 사용 및 컴퓨터 보조 단층촬영 (CAT) 스캔, 양전자 방출 단층촬영 (PET) 스캔, 3차원 초음파검사, x-선, 초음파를 포함하는 인시큐 종양 크기를 시각화하는 다양한 방법을 비제한적으로 포함하는 당해 분야에서 알려진 방법을 사용하여 결정될 수 있고; 이들 각각은 조영제와 함께 또는 없이 수행될 수 있다.
- [0296] 일 구현예에서, 유익하게는, 그와 같은 동반상승효과는 동일한 용량 또는 더 적은 용량에서 더 큰 효능, 감소된 부작용을 제공하고/거나 다중약물 저항의 빌드-업을 방지하거나 지연시킨다.
- [0297] 본 명세서에서 언급된 수치와 관련된 용어 "약"은 언급된 값 +/- 10%으로서 이해되어야 한다.
- [0298] 본 발명에서 사용된 아스파르트산은 L 또는 D 배치형태이다.
- [0299] 약물의 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 IUPAC 규약에 따른 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 약물과 조합된 염 형태의 불활성 성분이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 살아있는 유기체에게 실질적으로 무독성인 화합물 (1)의 염을 지칭한다. 전형적인 약제학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 미네랄, 염기, 산 또는 염과의 반응에 의해 제조된 염들을 포함한다. 산성 염은 산 부가 염 로도 알려져 있다 (본 명세서의 아래에 기재된 것 참고). 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술에 공지되어 있다 (Stahl 및 Wermuth, 2011, Handbook of pharmaceutical salts, 제2판).
- [0300] Asp-사이타라빈의 염의 제조에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 산은, 비제한적으로, 아세트산, 염산, 메탄설폰산, 인산, 시트르산, 락트산, 석신산, 타르타르산, 붕산, 벤조산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 아스코르브산, 황산, 말레산, 포름산, 말론산, 니코틴산 및 옥살산을 포함한다.
- [0301] 예시적인 구현예에 따르면, 콘주게이트 Asp-사이타라빈의 염 형태는 아세테이트 또는 하이드로클로라이드이다.

- [0302] 약제학적 조성물
- [0303] 본 발명은 식 (1)의 화합물 및/또는 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0304] 용어 "약제학적으로 허용가능한"이란, 연방 또는 주 정부의 관련 기관에 의해 승인되거나 U. S. Pharmacopeia 또는 동물, 및 더 상세하게는 인간에서 사용하기 위한 다른 일반적으로 인식된 약전에서 열거된 것을 의미한다.
- [0305] 용어 "담체"는, 치료적 화합물이 투여되는 희석제, 아췌반트, 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 그와 같은 약제학적 담체는 멸균 액체, 예컨대 물 및 석유, 동물, 야채 또는 합성 기원, 예컨대 땅콩 오일, 대두 오일, 팜유, 참깨 오일 및 동종의 것을 포함하는 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매 일 수 있는.
- [0306] 치료적 화합물의 정맥내 투여를 위해, 물은 바람직한 담체이다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액이 또한 이용될 수 있다.
- [0307] 일부 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈을 포함하는 조성물은 정맥내 투여를 위해 제형화되고, 약 200-400 mOsm의 삼투물농도 및 4-8의 pH를 갖는 수성 등장성 용액이다. Asp-사이타라빈의 약제학적으로 허용가능한 담체는 be, 예를 들어, 완충 식염수 용액, 완충된 텍스트로스 용액, 또는 완충된 글리세롤 용액일 수 있고, 이는 약 200-300 mOsm 바람직하게는 약 300 mOsm의 삼투물농도, 및 4-8의 pH를 갖는다.
- [0308] 대안적으로, Asp-사이타라빈 조성물을 위한 완충 식염수는 be, 예를 들어, 헵스 평형 염류액, 이글스 평형 염류액, 가이스 평형 염류액, HEPES 완충 식염수, 포스페이트 완충 식염수, 혈장-용해물, 링거액, 링거 아세테이트, 링거 락테이트, 염수 시트레이트, 또는 Tris 완충 식염수일 수 있다.
- [0309] Asp-사이타라빈 조성물을 위한 완충된 텍스트로스 용액은, 예를 들어, 산-시트레이트-텍스트로스 용액 또는 엘리트 B 용액일 수 있다.
- [0310] 예시적인 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈의 주사용 용액은 다중 전해질 주사 또는 화합물 나트륨 락테이트이다.
- [0311] 약제학적 조성물은 긴장제 예컨대 염화나트륨, 칼륨 염화물, 마그네슘 염화물, 나트륨 글루코네이트, 아세트산 나트륨, 염화칼슘, 나트륨 락테이트, 및 기타 동종의 것을 비제한적으로 포함하는 약제학적 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 조성물은, 요망하는 경우, 또한 소량의 당 알코올; 습윤 또는 유화제; 및 pH 조정제; 항균제 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 산화방지제 예컨대 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 및 킬레이트제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산을 함유할 수 있다.
- [0312] 비경구 투여용 약제학적 조성물은 활성 화합물의 용액, 현탁액, 에멀션으로서 제형화될 수 있다. 그와 같은 현탁액은 유성 주사 현탁액 또는 수성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 유성 현탁액 주사를 위해, 적합한 친유성 용매 또는 비히클이 사용될 수 있되, 지방 오일 예컨대 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르 예컨대 에틸 올레에이트, 트리글리세라이드 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란의 점도를 증가시키는 서브스텐스를 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한, 적합한 안정화제, 또는 고농축 용액의 제조를 허용하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 제제를 함유할 수 있다.
- [0313] 경점막 및 경피 투여를 위해, 침투될 장벽에 적절한 침투제는 조성물에 첨가될 수 있다. 그와 같은 침투제는, 예를 들어, DMSO, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 당염계에서 알려진 임의의 침투제를 포함한다.
- [0314] 경구 투여를 위해, 본 화합물은 활성 화합물을 당해 분야에서 알려진 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체 및 부형제와 배합함으로써 제형화될 수 있다. 그와 같은 담체는, 대상체에 의한 경구 섭취를 위해 본 발명의 화합물이 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액, 및 동종의 것으로 제형화되도록 할 수 있다. 경구용 약리적 제제는 고체 부형제를 사용하여 만들어질 수 있고, 선택적으로 수득한 혼합물을 연삭하고, 그리고 가공처리하는 과립의 혼합물을 가공처리하고, 요망하는 경우 적합한 보조물을 첨가한 후, 정제 또는 당의정 코어를 얻을 수 있다. 적합한 부형제는, 특히, 충전제 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제제 예컨대, 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸쓰검, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카보메틸셀룰로스; 및/또는 생리적으로 허용가능한 폴리머 예컨대 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이다. 요망하는 경우, 붕해제는 첨가될 수 있고, 그 예는 가교결합된

폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염 예컨대 나트륨 알기네이트이다.

- [0315] 또한, 장 코팅은, 위 환경에 대한 본 발명의 화합물의 노출을 방지하는 것이 바람직할 수 있다면 유용할 수 있다.
- [0316] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 조성물은 젤라틴으로 만들어진 압입형 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질, 밀봉 캡슐을 포함한다. 압입형 캡슐은 충전제 예컨대 락토스, 결합제 예컨대 전분, 윤활제 예컨대 탈크 또는 스테아르산마그네슘 및, 선택적으로, 안정화제와 혼합하여 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0317] 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 유동 과립, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.
- [0318] 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 종래의 혼합, 용해, 과립화, 연삭하다, 미분화, 당의정-제조, 분말화, 에멀션화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 과정에 의해 당해 분야에서 잘 알려진 과정으로 제조될 수 있다.
- [0319] 항-신생물성 제제를 포함하는 약제학적 조성물은 화합물 (1)을 포함하는 약제학적 조성물의 제형과 유사 또는 상이한 형태로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 화합물 (1)의 약제학적 조성물은 정맥내 주입에 적합한 형태로 제형화될 수 있지만, 항-신생물성 제제의 약제학적 조성물은 경구, 피하, 또는 정맥내 투여에 적합한 형태로 제형화될 수 있다.
- [0320] 본 발명의 방법에 따라 투여된 화합물 (1)의 투약량 및 항-신생물성 제제의 투약량은 치료되고 있는 대상체의 연령, 암 질환의 단계, 투여 경로, 및 처방의의 판단을 포함하는 많은 인자에 좌우된다.
- [0321] 본 발명의 방법은 하나 이상의 추가의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있고, 각각은 상이한 항-신생물성 제제를 포함하고, 예를 들어, 상기 방법은 2, 3, 4 또는 그 초과 개의 약제학적 조성물을 포함하는 것을 포함할 수 있고, 각각은 화합물 (1)을 포함하는 약제학적 조성물의 투여 전에, 그것과 동반하여 및/또는 그 후에 투여되는 상이한 항신생물성 제제를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 추가의 약제학적 조성물은 서로 4 시간 내에 또는 서로 2시간 내에 투여된다.
- [0322] 치료 용도
- [0323] 본 발명은 암 세포 증식을 감소시키고/거나 암 세포 성장을 억제하는 방법 및/또는 암 세포 생존을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대상체에게 하기를 투여하는 것을 포함한다: (a) 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 포함하는 약제학적 조성물, 및 (b) 본 명세서의 상기에 기재된 1, 2 또는 그 초과 개의 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.
- [0324] 특정 구현예에서, 암으로 시달리는 대상체에게 암을 치료하는 방법이 제시되고, 상기 방법은 대상체에게 하기를 투여하는 것을 포함한다: (a) 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을 포함하는 약제학적 조성물, 및 (b) 본 명세서의 상기에 기재된 1, 2 또는 그 초과 개의 추가의 항-신생물성 제제의 치료 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.
- [0325] 일부 구현예에 따르면, 암 세포는 혈액암 또는 비-혈액암의 암 세포다. 따라서, 본 발명의 방법은 혈액암 및 비-혈액암으로 구성된 군으로부터 선택된 암을 치료하는데 유용하다.
- [0326] 혈액암은 골수성 백혈병, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML)을 비제한적으로 포함하는 포함하는 백혈병, 림프종, 골수종, 및 골수이형성 증후군 (MDS); 림프구성 백혈병, 예를 들어, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 호지킨 림프종; 비-호지킨 림프종; 다발성 골수종; 및 발렌 스트롬 거대세포불린혈증을 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.
- [0327] 용어 "골수이형성 증후군" (MDS)은 혈액 혈구감소증, 효과없는 조혈 및 세포과다 골수를 특징으로 하는 조혈 장애의 불균질 그룹을 지칭한다. MDS는, 급성 골수성 백혈병 (AML)로의 전환이 사례의 대략 30-40%에서 일어나는 전백혈병성 병태이다. 동종 줄기 세포 이식이 제공되지 않으면, MDS는 일반적으로 비치유성 병태인 것으로 간주된다.
- [0328] 고형 종양으로도 알려져 있는 비-혈액암은, 비제한적으로, 육종, 암종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척색종, 혈관육종, 내피육종, 중피종, 유양 종양 평활근육종, 횡문근육종, 편평상피 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭샘암종, 수질 암종, 기

관지 암종, 신장 세포 암종, 간종양 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아 암종, 윌름스 종양 자궁경부암, 고환 종양, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피성 암종, 별아교세포종, 카포시 육종, 및 흑색종을 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.

[0329] 비-혈액암은 기관의 암을 포함하되, 장기의 암은 하기를 비제한적으로 포함한다: 유방암, 방광암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 폐암, 자궁경부암, 췌장 암, 전립선암, 고환암, 갑상선암, 난소암, 뇌실막세포종을 포함하는 뇌암, 신경아교종, 교모세포종, 수모세포종, 두개인종, 송과체종, 청신경종, 혈관모세포종, 희소돌기아교세포종, 수막종, 신경교세포종, 망막모세포종, 및 그것의 전이. 각각의 가능성은 본 발명의 별개의 구현예를 나타낸다.

[0330] 본 발명의 방법은 장기 기능이상, 예컨대 간 기능이상, 신장 기능이상, 췌장 기능이상, 골수 기능이상, 및 소뇌 기능 이상을 가지고 있는 대상체에서 신생물성 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0331] 용어 "간 기능이상"은, 간 기능이 정상 상태에 대해 줄어든 상태를 지칭한다. 일반적으로, 간 기능 이상은, 간 기능에 대한 점검 항목의 하나 이상의 측정 값 (예를 들어 혈액 AST, ALT, ALP, TTT, ZTT, 총 빌리루빈, 총 단백질, 알부민, 락테이트 탈수소효소, 콜린 에스테라제 및 기타 동종의 것의 수준)이 정상 값 (기준값)의 범위를 벗어나는 것을 특징으로 하는 상태이다. 간 기능 이상은 하기를 비제한적으로 포함하는 질환을 특징으로 한다: 전격성 간염, 만성 간염, 바이러스성 간염, 알코올성 간염, 간 섬유증, 간경변증, 간 암, 자가면역 간염, 약물 알러지성 간병증, 및 원발성 담도 간경변증.

[0332] 신장 기능 이상은 하기를 비제한적으로 포함하는 질환을 특징으로 한다: 급성 신부전, 사구체신염, 만성 신부전, 질소혈증, 요독증, 면역 신장 질환, 급성 콩팥 증후군, 급속 진행 콩팥 증후군, 신장 증후군, 버거 질환, 만성 콩팥/단백뇨 증후군, 세뇨관간질 질환, 신장독성 장애, 신장 경색, 죽상색전성 신장 질환, 신장 피질 괴사, 악성 신장혈관경화, 신장 정맥 혈전증, 신세뇨관성 산증, 신장 당뇨병, 신원발성 요붕증, 바터 증후군, 리들 증후군, 다낭성 신장 질환, 간질성 신염, 급성 용혈성 요독 증후군, 수질 낭성 질환, 수질성 해면 신장, 선천성 신염, 및 손톱-무릎골 증후군.

[0333] 췌장 기능 이상은 하기를 비제한적으로 포함하는 질환을 특징으로 한다: 당뇨병, 고혈당증, 손상된 글루코스 부하, 및 인슐린 내성.

[0334] 골수 기능 이상은 질환 예컨대, 예를 들어, 골수염, 조혈형성장애, 이온 결핍 빈혈, 악성 빈혈, 거대아세포증, 용혈성 빈혈, 및 재생불량빈혈을 특징으로 한다.

[0335] 소뇌 기능 이상은 운동 및 신경-행동 장애 예컨대, 예를 들어, 긴장저하, 말더듬증, 운동측정장애, 상반운동반복장애, 손상된 반사작용, 및 활동 떨림을 특징으로 한다.

[0336] 본 발명의 약제학적 조성물은 비경구, 경구, 비강, 국소, 경피, 질, 및 직장 투여 경로로 구성된 군으로부터 선택된 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 투여 경로는 비경구 투여를 통해서이다. 비경구 투여 경로는, 예를 들어, 정맥내, 동맥내, 근육내, 피하, 복강내, 뇌내, 뇌실내, 척추강내 또는 진피내 투여 경로를 포함한다. 약제학적 조성물은 be, 예를 들어, 정맥내 (i.v.) 또는 피하 (s.c.) 주사 또는 주입에 의해 전신으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈을 포함하는 약제학적 조성물은 30 분 내지 2 시간, 예컨대 1시간 동안 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0337] 본 명세서에 기재된 화합물의 독성 및 치료적 효능은, 예를 들어, 당해 화합물에 대해 IC50 (세포 성장의 50% 억제율을 제공하는 농도) 및 MTD (시험된 동물 최대 내성 용량)을 결정하여 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 획득된 데이터는 인간 대상체에서 사용하기 위해 투약량의 범위의 제형시 사용될 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 투약량은 환자의 상태의 견해에서 개별 의사에 의해 선택될 수 있다 (참고 예를 들어, Fingl, 등, 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 pp. 1).

[0338] 화합물 (1)은 약 0.3 g/m^2 내지 약 10 g/m^2 의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 화합물 Asp-사이타라빈은 약 0.5 g/m^2 내지 약 6 g/m^2 의 대상체의 표면적 범위의 일일 용량으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에 따르면, 화합물, Asp-사이타라빈은 약 0.3, 0.5, 0.8, 1, 1.5, 2, 2.3, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10 g/m^2 의 대상체의 표면적 또는 개재하는 임의의 용량 범위의 일일 용량으로 투여될 수 있다.

- [0339] 일부 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈은 0.3 g/m^2 내지 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된다. 더 많은 특정 구현예에서, Asp-사이타라빈은 0.4 g/m^2 내지 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된다. 더욱 더 많은 특정 구현예에서, Asp-사이타라빈은 0.5 g/m^2 내지 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적; 0.6 g/m^2 내지 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적; 0.7 g/m^2 내지 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적; 0.8 g/m^2 내지 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적; 0.9 g/m^2 내지 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적; 또는 1 g/m^2 내지 6 g/m^2 의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된다.
- [0340] 일부 구현예에 따르면, Asp-사이타라빈은 0.3 g/m^2 내지 10 g/m^2 의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된다. 추가 구현예에서, 0.3 g/m^2 내지 10 g/m^2 의 대상체의 체표면적 범위의 Asp-사이타라빈 일일 용량은, Asp-사이타라빈이 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제와의 병용 요법으로 투여될 때 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소될 수 있다. Asp-사이타라빈 용량의 감소는 Asp-사이타라빈이 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제와 함께 투여될 때 관측된 상승작용 치료적 활성으로 인해 촉진될 수 있다.
- [0341] 혈액학적 악성종양의 치료를 위한 본 발명의 병용 요법은 하기 항-신생물성 약물의 공-투여 또는 순차적인 투여를 포함할 수 있다:
- [0342] Asp-사이타라빈 + 아자시티딘
- [0343] Asp-사이타라빈 + 데시타빈
- [0344] Asp-사이타라빈 + 구아테시타빈
- [0345] Asp-사이타라빈 + 베네토클락스 (ABT- 199)
- [0346] Asp-사이타라빈 + 다우노루비신/이다루비신
- [0347] Asp-사이타라빈 + 미톡산트론
- [0348] Asp-사이타라빈 + 미도스타우린
- [0349] Asp-사이타라빈 + 크레놀라닙
- [0350] Asp-사이타라빈 + 길테리티닙
- [0351] Asp-사이타라빈 + 소라페닙
- [0352] Asp-사이타라빈 + 퀴자르티닙
- [0353] Asp-사이타라빈 + 보사록신
- [0354] Asp-사이타라빈 + AG221 (에나시데닙)
- [0355] Asp-사이타라빈 + AG120
- [0356] Asp-사이타라빈 + 이다사누틀린
- [0357] Asp-사이타라빈 + 글라스데깅
- [0358] Asp-사이타라빈 + SL-401
- [0359] Asp-사이타라빈 + 프라시노스타트
- [0360] Asp-사이타라빈 + 엔티노스타트
- [0361] Asp-사이타라빈 + 니볼루맙
- [0362] Asp-사이타라빈 + 메토티렉세이트
- [0363] Asp-사이타라빈 + 삼산화 비소
- [0364] Asp-사이타라빈 + 베바시주맙 (아바스틴)

- [0365] Asp-사이타라빈 + 리톡시맙
- [0366] Asp-사이타라빈 + 인터페론
- [0367] Asp-사이타라빈 + 이마티닙
- [0368] Asp-사이타라빈 + 다우노루비신 + 미도스타우린
- [0369] Asp-사이타라빈 + 다우노루비신 + 크레놀라닙
- [0370] Asp-사이타라빈 + 다우노루비신 + 퀴자르티닙
- [0371] Asp-사이타라빈 + 다우노루비신 + 길테리티닙
- [0372] Asp-사이타라빈 + 다우노루비신 + 소라페닙
- [0373] Asp-사이타라빈 + 하이드록시우레아 + 아자시티딘
- [0374] Asp-사이타라빈 + 다우노루비신 + 모든 트랜스 레틴산
- [0375] Asp-사이타라빈 + 다우노루비신 + 미톡산트론
- [0376] Asp-사이타라빈 + 다우노루비신 + 클라드리빈
- [0377] Asp-사이타라빈 + 이다루비신 + 미톡산트론
- [0378] Asp-사이타라빈 + 메토틱렉세이트 + 코르티코스테로이드(들)
- [0379] Asp-사이타라빈 + 메토틱렉세이트 + 리톡시맙
- [0380] Asp-사이타라빈 + 메토틱렉세이트 + 머캅토피린
- [0381] Asp-사이타라빈 + 미톡산트론 + 에토포시드
- [0382] Asp-사이타라빈 + 에토포시드 + 리톡시맙
- [0383] Asp-사이타라빈 + 미톡산트론 + 클라드리빈 + G-CSF
- [0384] Asp-사이타라빈 + 미톡산트론 + 에토포시드 + G-CSF
- [0385] Asp-사이타라빈 + 이다루비신 + 플루다라빈 + 토포테칸
- [0386] Asp-사이타라빈 + 텍사메타손 + 시스플라틴 + 리톡시맙.
- [0387] 항신생물성 제제의 일부의 치료적으로 효과적인 용량 및 투여 레지멘은 아래와 같이 예시된다: 하이드록시우레아는 0.5g 내지 1g의 일일 용량으로 경구로 투여될 수 있고, 아자시티딘은 7일 동안 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 의 일일 용량으로 정맥내로 또는 피하로 투여될 수 있고, 다우노루비신은 3일 동안 $60\text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 $90\text{ mg}/\text{m}^2$ 의 일일 용량으로 투여될 수 있고, 미도스타우린은 14일 동안 $50\text{ mg}/\text{m}^2$ 의 일일 용량으로 투여될 수 있고, 이다루비신은 $10\text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 $12\text{ mg}/\text{m}^2$ 의 일일 용량으로 투여될 수 있고, 올-트랜스 레틴산은 15일 동안 $45\text{ mg}/\text{m}^2$ 의 일일 용량으로 투여될 수 있고, 미톡산트론은 3일 동안 $10\text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 $12\text{ mg}/\text{m}^2$ 의 일일 용량으로 투여될 수 있고, 및 에토포시드는 5일 동안 $50\text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 7일 동안 $70\text{ mg}/\text{m}^2$ 의 일일 용량으로 투여될 수 있다.
- [0388] 본 명세서에 기재된 병용 요법/치료의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제는 표 1에서 제시된 제제의 목록으로부터 선택될 수 있고 아래와 같이 지시된 범위 내에서 투약될 수 있다:

제제/화합물	임상 연구/시장에서의 용량	회사
아자시티딘	75mg-100mg/m ² /일	Celgene
데시타빈	8시간마다 3시간 동안 15mg/m ² 또는 매일 한번 1시간 동안 20mg/m ² (IV)	(generic) – Sandoz, Dr. Reddy's etc
구아데시타빈 (SGI-110)	60 mg/m ² (SC)	Astex Pharmaceuticals
젬시타빈	1000 mg/m ² (IV)	(generic) – Lilly, Teva etc
지도부딘	100-600mg/ 일 (경구)	GSK, Mylan, Cipla (generic)
베네토클락스	20-600mg/ 일 (경구)	Abbvie
소라페닙	200-800mg/ 일 (경구)	Bayer, Mylan (generic)
미도스타루인	100-200mg/ 일 (경구)	Novartis
퀴자르티닙	20-30mg/ 일 (경구)	Daiichi Sankyo
크레놀라닙	300mg/ 일 (경구)	Arog pharmaceuticals
길레르티닙	120mg/ 일 (경구)	Astellas
다우노루비신	75mg-100mg/m ² (IV)	(generic) West ward, Teva etc
이다루비신	5mg-12mg/m ² (IV)	(generic) Teva, West ward etc
옥소루비신	40mg- 75mg/m ² (IV)	(generic) Teva, West ward etc
AG-120 (인보시데닙)	500mg/ 일 (경구)	Agiros
AG-221 (에나시데닙, IDHIFA)	100mg/ 일 (경구)	Celgene/Agiros
IDH-305	100-900mg/ 일 (경구)	Novartis
FT-2102	150-300mg/ 일 (경구)	Forma therapeutics

[0389]

[0390]

특정한 제제/화합물이 구매될 수 있는 회사는 또한 표 1에 나타나 있다. 각각의 상기 제제/화합물은 적어도 상기에 나타난 제공자/회사로부터 상업적으로 입수가가능하다.

[0391]

더 많은 특정 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 항-신생물성 제제는 Asp-사이타라빈과의 병용 요법으로 투여될 때 하위 범위로 투약될 수 있다. 따라서, 표 1에서 나타난 용량은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소될 수 있다.

[0392]

추가로 또는 대안적으로, Asp-사이타라빈과의 병용 요법에 속하고 표 1에서 열거된 상기 용량을 요구하는 용도 및 방법 및 각각의 항-신생물성 제제에 대한 각각의 상기 % 감소 용량은 하기 특징 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 포함할 수 있다: Asp-사이타라빈은 0.3 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.4 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.5 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.6 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.7 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.8 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.9 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 1 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.3 g/m² 내지 10 g/m²의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로(예를 들어, 정맥내 주입에 의해) 비경구로 투여되고; 0.3 g/m² 내지 6 g/m² 또는 0.3 g/m² 내지 10 g/m² 범위의 대상체의 체표면적은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소되고/거나; Asp-사이타라빈 및 추가의 항-신생물성 제제는 동반하여 또는 순차적으로 사용되고/거나; 순차적으로 사용되는 경우, Asp-사이타라빈은 추가의 항-신생물성 제제 전에 또는 후에 사용/투여될 수 있다.

[0393]

I/II상 연구로부터 PK 분석이, 주입 중단 다음에, BST-236의 농도가 명백한 2상 방식으로 빠르게 감소하여, 주입의 완료로부터 6-10 시간에 (여전히 검출가능할지라도) 피크의 <5% 에 도달함을 나타낸 것은 주목할만하다. 따라서, 상승작용 상호작용은 BST-236의 투여의 6-10 내에 관측될 수 있다.

[0394]

Asp-사이타라빈 (BST-236)이 피리미딘 유사체 (예를 들어, 아자시티딘, 데시타빈, 구아데시타빈 (SGI-110), 젬시타빈, 또는 지도부딘 중 적어도 하나)과 함께 사용되는 일 구현예에서, 아자시티딘 중 적어도 하나는 정맥내로 또는 피하로 75mg-100mg/m²/일의 일일 용량으로 투약될 수 있고 7일 동안, 데시타빈은 8시간마다 3시간 동안 15mg/m² 또는 매일 1회 (IV) 1시간 동안 20mg/m²으로 투약되고, 구아데시타빈 (SGI-110)는 60 mg/m² (SC)으로 투약되고, 젬시타빈은 1000 mg/m² (IV) 으로 투약되거나, 또는 지도부딘은 본 명세서에서 기재된 사용 및 방법

에서 100-600mg/일 (경구)로 투약되거나 또는 각각의 이들 각각의 용량 범위는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소될 수 있고, 그리고 추가로 또는 대안적으로 그와 같은 피리미딘 유사체를 요구하는 용도 및 방법은 하기 특징 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 포함할 수 있다: Asp-사이타라빈은 0.3 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.4 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.5 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.6 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.7 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.8 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.9 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 1 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.3 g/m² 내지 10 g/m²의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로(예를 들어, 정맥내 주입에 의해) 비경구로 투여되고; 0.3 g/m² 내지 6 g/m² 또는 0.3 g/m² 내지 10 g/m² 범위의 대상체의 체표면적은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소되고/거나; Asp-사이타라빈 및 피리미딘 유사체는 동반하여 또는 순차적으로 사용되고/거나; 순차적으로 사용되는 경우, Asp-사이타라빈은 피리미딘 유사체 전에 또는 후에 사용/투여될 수 있다.

[0395] Asp-사이타라빈 (BST-236)이 BC1-2 억제제 (예를 들어, 베네토클락스 중 적어도 하나)와 함께 사용되는 일 구현예에서, 예를 들어, 베네토클락스는 본 명세서에서 기재된 사용 및 방법에서 20-600mg/일 (경구)로 투약되거나 또는 이러한 용량 범위는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소될 수 있고, 그리고 추가로 또는 대안적으로 그와 같은 BC1-2 억제제를 요구하는 용도 및 방법은 하기 특징 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 포함할 수 있다: Asp-사이타라빈은 0.3 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.4 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.5 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.6 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.7 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.8 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.9 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 1 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.3 g/m² 내지 10 g/m²의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로(예를 들어, 정맥내 주입에 의해) 비경구로 투여되고; 0.3 g/m² 내지 6 g/m² 또는 0.3 g/m² 내지 10 g/m² 범위의 대상체의 체표면적은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소되고/거나; Asp-사이타라빈 및 BC1-2 억제제는 동반하여 또는 순차적으로 사용되고/거나; 순차적으로 사용되는 경우, Asp-사이타라빈은 BC1-2 억제제 전에 또는 후에 사용/투여될 수 있다.

[0396] Asp-사이타라빈 (BST-236)이 키나제 억제제 (예를 들어, 소라페닙을 포함하는 적어도 하나의 키나제 억제제)과 함께 사용되는 일 구현예에서, 소라페닙 중 적어도 하나는 본 명세서에서 기재된 사용 및 방법에서 200-800mg/일 (경구)로 투약되거나 또는 이러한 각각의 용량 범위는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소될 수 있고, 그리고 추가로 또는 대안적으로 그와 같은 키나제 억제제를 요구하는 용도 및 방법에서 하기 특징 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 포함할 수 있다: Asp-사이타라빈은 0.3 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.4 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.5 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.6 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.7 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.8 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.9 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 1 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.3 g/m² 내지 10 g/m²의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로 (예를 들어, 정맥내 주입에 의해) 비경구로 투여되고; 0.3 g/m² 내지 6 g/m² 또는 0.3 g/m² 내지 10 g/m² 범위의 대상체의 체표면적은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소되고/거나; Asp-사이타라빈 및 키나제 억제제는 동반하여 또는 순차적으로 사용되고/거나; 순차적으로 사용되는 경우, Asp-사이타라빈은 키나제 억제제 전에 또는 후에 사용/투여될 수 있다.

[0397] Asp-사이타라빈 (BST-236)이 FLT3 억제제 (예를 들어, 예를 들어, 미도스타우린, 길테리티닙, 퀴자르티닙, 또는 크레놀라닙을 포함하는 적어도 하나의 FLT3 억제제)과 함께 사용되는 일 구현예에서, 미도스타우린 중 적어도 하나는 100-200mg/일 (경구)로 투약되고, 길테리티닙은 120mg/일 (경구)로 투약되고, 퀴자르티닙은 투약된 at 20-30mg/일 (경구)로 투약되고, 또는 크레놀라닙은 본 명세서에서 기재된 사용 및 방법에서 300mg/일 (경구)로 투약되거나 또는 각각의 이들 각각의 용량 범위는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소될 수 있고, 그리고 추가로 또는 대안적으로 그와 같은 FLT3 억제제를 요구하는 용도 및 방법은 하기 특징 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 포함할 수 있다: Asp-사이타라빈은 0.3 g/m² 내지 6 g/m²의 대상

체의 체표면적; 0.4 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.5 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.6 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.7 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.8 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.9 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 1 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.3 g/m² 내지 10 g/m²의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로 (예를 들어, 정맥내 주입에 의해) 비경구로 투여되고; 0.3 g/m² 내지 6 g/m² 또는 0.3 g/m² 내지 10 g/m² 범위의 대상체의 체표면적은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소되고/거나; Asp-사이타라빈 및 FLT3 억제제는 동반하여 또는 순차적으로 사용되고/거나; 순차적으로 사용되는 경우, Asp-사이타라빈은 FLT3 억제제 전에 또는 후에 사용/투여될 수 있다.

[0398] Asp-사이타라빈 (BST-236)는 안트라사이클린 (예를 들어, 다우노루비신, 이다로루비신, 또는 독소루비신을 포함하는 적어도 하나의 안트라사이클린) 과 함께 사용되는 일 구현예에서, 다우노루비신 중 적어도 하나는 75mg-100mg/m² (IV)로 투약되고, 이다로루비신은 5mg-12mg/m² (rV)로 투약되거나, 또는 독소루비신은 본 명세서에서 기재된 사용 및 방법에서 40mg- 75mg/m² (IV)로 투약되거나 또는 각각의 이들 각각의 용량 범위는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소될 수 있고, 그리고 추가로 또는 대안적으로 그와 같은 안트라사이클린을 요구하는 용도 및 방법은 하기 특징 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 포함할 수 있다: Asp-사이타라빈은 0.3 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.4 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.5 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.6 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.7 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.8 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.9 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 1 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.3 g/m² 내지 10 g/m²의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로(예를 들어, 정맥내 주입에 의해) 비경구로 투여되고; 0.3 g/m² 내지 6 g/m² 또는 0.3 g/m² 내지 10 g/m² 범위의 대상체의 체표면적은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소되고/거나; Asp-사이타라빈 및 안트라사이클린은 동반하여 또는 순차적으로 사용되고/거나; 순차적으로 사용되는 경우, Asp-사이타라빈은 안트라사이클린 전에 또는 후에 사용/투여될 수 있다.

[0399] Asp-사이타라빈 (BST-236)이 IDH 억제제 (예를 들어, AG-120 (인보시데닙), AG-221 (에나시데닙, IDHIFA), IDH-305, 또는 FT-2102를 포함하는 적어도 하나의 IDH 억제제)과 함께 사용되는 일 구현예에서, AG-120 (인보시데닙) 중 적어도 하나는 500mg/일 (경구)로 투약되고, AG-221은 100mg/일 (경구)로 투약되고, IDH-305는 100-900mg/일 (경구)로 투약되고, 또는 FT-2102는 본 명세서에서 기재된 사용 및 방법에서 150-300mg/일 (경구)로 투약되거나 또는 각각의 이들 각각의 용량 범위는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소될 수 있고, 그리고 추가로 또는 대안적으로 그와 같은 IDH 억제제를 요구하는 용도 및 방법은 하기 특징 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 포함할 수 있다: Asp-사이타라빈은 0.3 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.4 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.5 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.6 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.7 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.8 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.9 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 1 g/m² 내지 6 g/m²의 대상체의 체표면적; 0.3 g/m² 내지 10 g/m²의 대상체의 체표면적 범위의 일일 용량으로 (예를 들어, 정맥내 주입에 의해) 비경구로 투여되고; 0.3 g/m² 내지 6 g/m² 또는 0.3 g/m² 내지 10 g/m² 범위의 대상체의 체표면적은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 감소되고/거나; Asp-사이타라빈 및 IDH 억제제는 동반하여 또는 순차적으로 사용되고/거나; 순차적으로 사용되는 경우, Asp-사이타라빈은 IDH 억제제 전에 또는 후에 사용/투여될 수 있다.

[0400] 일부 구현예에 따르면, 화합물 (1)을 포함하는 약제학적 조성물, 항-신생물성 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 이들의 조합은 한 달에 적어도 1회 투여된다. 추가의 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 한 달에 적어도 2회 투여된다. 추가 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 한 주에 적어도 1회 투여된다. 또 추가 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 한 주에 적어도 2회 투여된다. 또 추가의 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 적어도 1 주 동안 하루에 1회 투여된다. 추가 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 적어도 1 주 동안 하루에 적어도 1 회 또는 상기 대상체가 치유되거나 차도가 있을 때까지 투여된다.

[0401] 일부 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12일 동안 하루에 1회, 또는 적어도

15 연속 일 동안 한달에 1회 투여될 수 있다. 대안적으로, 약제학적 조성물은 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 또는 15 일 동안 하루에 1회 또는 한달에 2회 투여될 수 있거나, 또는 또한, 대안적으로 약제학적 조성물은, 환자가 치유되거나 차도가 있을 때까지 매일 또는 매주 2회 투여될 수 있다.

[0402] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물이 암의 재발을 방지하기 위해 사용되는 경우, 약제학적 조성물은 임상의의 지침에 따라 장기적인 기간 동안 규칙적으로 투여될 수 있다.

[0403] 일부 구현예에서 치료 기간에 걸쳐 큰 부하 용량 이어서 과요오드산 (예를 들어, 매주) 유지 용량을 투여하는 것이 유리할 수 있다. 화합물은 또한 연속적 주입을 위해 서방출 전달 시스템, 펌프, 및 다른 알려진 전달 시스템에 의해 전달될 수 있다. 투약 레지멘은 그것의 약동학을 기초로 하여 특정 화합물의 원하는 순환 수준을 제공하도록 변할 수 있다. 따라서, 용량은, 치료제의 원하는 순환 수준이 유지되도록 계산된다.

[0404] 전형적으로, 효과적인 용량은 화합물의 활성 및 효능 및 상기 대상체의 병태 뿐만 아니라 치료될 대상체의 체중 또는 표면적에 의해 결정된다. 용량 및 투약 레지멘은 또한 특정 대상체에서 화합물의 투여를 수반하는 임의의 유해 사례의 존재, 본성 및 정도에 의해 결정된다.

[0405] 하기 예는 단지 예시적으로 그리고 사실상 제한적으로 고려된다. 본 발명은 많은 변형, 순열, 및 변동이 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 실시될 수 있다는 것에 관한 것임은 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이다.

[0406] 실시예 1

[0407] U937 세포의 증식 및 생존에서 Asp-사이타라빈 BST-236 및 아자시티딘 (비다자)의 효과

[0408] U937 인간 혈액암 세포는 10% FCS로 보충된 RPMI에서 배양되었다. 세포는 96-웰 플레이트에서 250 μ l의 총 용적에 1×10^5 세포/웰로 씨딩되었다. 아자시티딘 (AZA)는 세포 배양물에 5개의 상이한 농도로 첨가되었다: 0, 100, 250, 1000, 5000 nM. 본원에서 아래 BST-236으로 또한 지정된, Asp-사이타라빈은 배양액에 250 nM의 농도로 첨가되었다. 모든 그룹은 3중으로 분석되었다. 5% CO₂로 37 °C에서 72 시간의 인큐베이션 후, 세포는 수집되었고, 프로피듐 아이오다이드 (PI)로 염색되었고, FACS로 즉시 판독되었다. 배양액에서 생존가능한 (PI-음성) 세포의 수 및 백분율 그리고 사멸 (PI-양성) 세포의 수 및 백분율은 CellQuest 소프트웨어를 사용하는 FACScalibur로 결정되었다. 억제율의 백분율은 계산되었다.

[0409] 표 2. Asp-사이타라빈, 아자시티딘 및 이들의 조합으로 처리된 U937 세포의 성장 억제의 백분율.

처리	BST236 (250 nM)	AZA (100 nM)	AZA (250 nM)	AZA (1000 nM)	AZA (5000 nM)
억제율 %	19.1	1.68	-3.60	0.60	4.30
AZA+BST236	-	19.94	34.43	28.65	49.27

[0410] 도 1 및 표 2에서 나타난 바와 같이, Asp-사이타라빈 및 아자시티딘으로 인간 혈액암 세포의 병용 치료는 혈액암 세포의 증식 및 생존의 확연한 상승작용 억제를 초래하였다.

[0412] Asp-사이타라빈과 아자시티딘의 조합의 상승작용성은 250 nM 농도의 Asp-사이타라빈이 U937 세포의 최대 억제를 제공하기 위해 결정된 것 훨씬 아래인 것을 보여주는 표 3에서 제시된 결과로 강조된다. 사실상, 250 nM Asp-사이타라빈은 단독 투여된 경우 U937 세포의 20% 미만 억제율을 일관되게 부여한다. 250 nM Asp-사이타라빈으로 수행되었던 실험을 묘사하는, 도 1 및 표 2에서 제시된 결과는, 따라서, 저수준의 Asp-사이타라빈의 존재가 다양한 농도에서 아자시티딘과 치료적으로 입증할 수 있는 방식으로 상승작용한다는 것을 보여준다.

[0413] 표 3. U937 세포에 대한 BST-236의 활성

48hr								
처리	0	1nM	10nM	50nM	100nM	250nM	1000nM	5000nM
BST236 10% FCS	16581.67	16958	16994	15769.67	15228.33333	14819.67	6185.67	2116
		-2.27	-2.49	4.90	8.16	10.63	62.70	87.24

[0415] 실시예 2

[0416] Molt-4 세포 증식에 대한 Asp-사이타라빈 및 아자시티딘의 효과

[0417] Molt-4 인간 백혈병 세포주는 ATCC로부터 획득되었다. 세포는 10% FBS 및 1% 글루타민을 함유하는 RPMI 배지에서 성장되었다. 세포는 96-웰 플레이트, 50,000 세포/ml, 0.2 ml/웰로 씨딩되었다. 테스트 서브스트랜스는 PBS에서 희석되었고 20 μ l의 용적에서 0.1 nM 내지 10 μ M의 최종 농도로 첨가되었다. 연구는 3중으로 수행되었다. PBS는 대조군으로서 사용되었다. 플레이트는 5% CO₂로 37 °C에서 72시간 동안 인큐베이션되었다. 치료 기간의 마지막에, MTT 시약 [3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드]를 사용하는 MTT 검정은 수행되었다. MTT는 0.02 ml의 용적에서 5 mg/ml의 농도로 각 웰에 첨가되었다. 플레이트는 37 °C에서 3 시간 동안 인큐베이션되었다. 플레이트는 3500 rpm에서 5 분 동안 원심분리되었고 상청액은 흡인되었다. MTT 결정을 함유 하였던 웰은 0.2 ml DMSO에 각각 용해되었다. 흡광도는 570 nm의 파장에서 ELISA 판독기를 사용하여 결정되었다.

[0418] 도 2에서 나타낸 바와 같이, 8 nM의 농도에서 각각, Asp-사이타라빈 및 아자시티딘으로 인간 백혈병 세포의 병용 치료는 인간 백혈병 세포의 증식의 확연한 상승작용 억제에 초래하였다.

[0419] 표 4는 상기 실험에서 획득된 Molt-4 세포 증식에 대한 Asp-사이타라빈, 아자시티딘, 및 이들의 조합에 대한 IC₅₀ 값을 요약한다.

[0420] 표 4. Molt-4 세포 증식에 대한 Asp-사이타라빈, 아자시티딘, 및 둘 모두의 조합의 IC₅₀ 값.

치료	IC50 (nM)
아자시티딘	2111
Asp-사이타라빈	47
Asp-사이타라빈 + 아자시티딘	11

[0421]

[0422] Asp-사이타라빈과 아자시티딘의 조합의 상승작용성은 표 5에서 제시된 결과로 강조되고, 이는 10 nM 농도의 Asp-사이타라빈이 Molt-4 세포의 최대 억제를 제공하기 위해 결정된 것 훨씬 아래인 것을 보여준다. 사실상, 10 nM Asp-사이타라빈은 Molt-4 세포의 10% 미만 억제율을 일관되게 부여한다. IC₅₀ 값이 아자시티딘과 조합으로 Asp-사이타라빈의 단지 8 nM로 결정되었다는 점에서, 이들 결과는 조합으로 사용될 때, Asp-사이타라빈이 더 낮은 용량에서 투여될 수 있고 아자시티딘과 상승작용을 여전히 나타낼 것임을 입증한다. 병용 요법은, 따라서, 더 높은 투약을 요구하는 치료 프로토콜에서 생길 수 있는 유해한 부작용을 감소시키면서 개선된 효능을 제공한다.

[0423] 표 5. Molt-4 세포에 대한 Asp-사이타라빈 BST-236의 활성

48hr								
치료	0	1nM	10nM	50nM	100nM	250nM	1000nM	5000nM
BST236	19138.00	18778.00	17759.00	14258.67	12006.67	9572.00	3156.33	2037.33
10% FCS		1.88	7.21	25.50	37.26	49.98	83.51	89.35

[0424]

[0425] 실시예 3

[0426] U937 세포의 증식 및 생존에서 Asp-사이타라빈 및 ABT-199 (베네토클락스)의 효과

[0427] U937 세포는 10% FCS로 보충된 RPMI에서 배양되었고 96-웰 플레이트에서 250 μ l의 총 용적으로 1×10^5 세포/웰로 씨딩되었다. ABT-199는 세포 배양물에 3개의 상이한 농도로 첨가되었다: 0, 250, 및 1000 nM. Asp-사이타라빈은 배양액에 250 nM의 농도로 첨가되었다. 모든 그룹은 3중으로 분석되었다. 5% CO₂로 37 °C에서 24 시간의 인큐베이션 후, 세포는 수집되었고 프로피듐 아이오다이드 (PI)로 염색되었고 FACS로 즉시 판독되었다. 배양액에서 생존가능한 (PI-음성) 세포의 수 및 백분율 그리고 사멸 (PI-양성) 세포의 수 및 백분율은 CellQuest 소프트웨어를 사용하는 FACScalibur로 결정되었다. 억제 백분율은 계산되었다.

- [0428] 도 3에서 나타낸 바와 같이, 24시간 동안 Asp-사이타라빈 및 ABT-199로 인간 혈액암 세포의 병용 치료는 U937 세포의 증식 및 생존의 상당한 억제를 초래하였다.
- [0429] 추가 실험에서, U937 세포는 10% FCS로 보충된 RPMI에서 배양될 것이고 96-웰 플레이트에서 250 μ l의 총 용적으로 1×10^5 세포/웰로 씨딩될 것이다. ABT-199는 세포 배양물에, 예를 들어, 6개의 상이한 농도로 첨가될 수 있다: 0, 10, 100, 250, 1000, 및 3000 nM. Asp-사이타라빈은 배양액에 250 nM의 농도로 첨가될 수 있다. 이들 농도에서 ABT-199는 Asp-사이타라빈의 첨가 24 시간 전, Asp-사이타라빈의 첨가 12 시간 전, Asp-사이타라빈과 동시 및/또는 Asp-사이타라빈의 첨가 12 시간 후 첨가될 것이다. 5% CO₂로 37 °C에서 24 또는 48 시간의 인큐베이션 후, 세포는 코울터 계수기 또는 허용가능한 염색 방법을 사용하여 수집 및 계수될 수 있다. 억제제의 백분율은 세포의 총 수에 비해 생존가능한 또는 죽은 세포의 비례수에 기초하여 계산될 것이다.
- [0430] **실시예 4**
- [0431] **백혈병의 동물 모델에서 아자시티딘과 조합으로 BST-236의 효과**
- [0432] 생체내 U937 백혈병 세포의 생존에서 아자시티딘과 조합으로 BST-236의 효과는 다음에 검사되었다. NOD scid 감마 (NSG) 마우스는, U937 세포로 주사 24 시간 전, 200 rad로 조사되었다. 0 일째, 마우스 (4-5 동물 / 그룹) 은 200 μ L PBS의 총 용적에서 7×10^6 U937 세포로 정맥내로 (IV) 주입되었다. 16-22 일째 (7 일, 제1 연구) 또는 13-18 일째 (6 일, 제2 연구), 마우스는 BST-236 (5 mg/마우스; -250 mg/kg), 아자시티딘 (AZA로 지정됨; 6 mg/kg), 또는 BST-236 (5 mg/마우스; -250 mg/kg) 및 AZA (6 mg/kg)으로 피하로 (s.c.) 매일 주입되었다. 마지막 주입 24 시간 후, 마우스는 희생되었고, 비장, 혈액, 및 골수는 형광-활성화된 세포 분류 (FACS)를 사용하여 마우스 및 인간 CD45⁺ 세포에 대하여 분석되었다.
- [0433] 결과는, 사망률로 이어지는, 혈액, 비장 및 골수에서 저수준의 정상 림프구 백혈구 (WBC)를 보여주었고, 따라서 NSG 마우스가 U937 세포의 주입 이후 백혈병을 발병하였다는 것을 나타냈다.
- [0434] 제1 연구에서, 대조군 그룹 (n=5)의 모든 마우스 및 AZA-처리된 그룹의 1 동물 (1/4)은 23 일째 계획된 희생 전 사망하였다. BST-236 + AZA (5/5)의 조합 및 BST-236 (4/4)로 처리된 모든 동물은 계획된 희생까지 생존하였다. 희생 후, 비장 중량, 혈액에서 그리고 비장에서 인간 백혈병 CD +45세포의 수 그리고 림프구 CD+45 세포의 수는 검사되었다. 혈액 샘플은 희생 전에 사망한 5 대조군 마우스에 대하여 이용불가능하였다.
- [0435] 도 4에서 나타낸 바와 같이, 대조군 마우스의 비장은 처리된 동물의 비장보다 상당히 더 컸다. 각각의 치료: BST-236 또는 AZA는 대조군 마우스에 비교하여 감소된 비장 크기를 초래하였다. 그러나, BST-236 및 AZA의 조합은 비장 중량 감소에서 가장 큰 효과를 가졌다. 사실상, BST-236 및 AZA의 조합은 비장 크기 감소에서 상승작용 효과를 입증하였고, 이는 비장내 U937 암 세포의 수에서 감소의 지표이다.
- [0436] **실시예 5**
- [0437] **백혈병의 동물 모델에서 아자시티딘과 조합으로 BST-236의 효과**
- [0438] NSG 마우스에서 추가의 실험은 BST-236이 5mg/마우스 (~250mg/kg; 실시예 4에서 나타낸 바와 같이)로 투약에 비교하여 1.7mg/마우스 (~ 85mg/kg)으로 투약된 경우 유사한 활성을 보여주었다. 그 발견을 고려하면, 실험은, 예를 들어, AZA로 상승작용 활성을 평가하기 위해 BST-236의 심지어 더 낮은 용량을 사용하여 수행될 것이다. 예를 들어, 20 mg/kg BST-236이 유효할 것이 기대된다. 따라서, 특정 구현예에서, NSG 마우스는 이 투약 레지멘으로 상승작용 활성을 조사하기 위해 20 mg/kg BST-236 단독, 6 mg/kg AZA 단독, 또는 20 mg/kg BST-236 및 6 mg/kg AZA의 조합으로 투약될 것이다. 상승작용 활성이 또한 20 mg/kg BST-236과 조합으로 AZA의 더 낮은 용량에서 관측될 수 있음이 이해된다.
- [0439] **실시예 6**
- [0440] **BST-236 및 AZA의 병용 요법의 임상 연구**
- [0441] 임상 연구는 AML 및 ALL 환자에 있어서 아자시티딘과 조합으로 BST-236의 성능 및 안전성을 평가하기 위해 수행될 것이다.
- [0442] **연구 설계**
- [0443] I/IIa상, 개방 라벨, 조절되지 않는, 단일-센터 연구는, 치료 의사의 판단에 따라, 재발성 또는 불응성 급성 백

혈병을 가진 18세 이상의 환자 또는 집중적인 요법에 적합하지 않은 이들을 등록할 것이다.

[0444] 임의의 연령의 환자는, 3 환자를 각각 포함하는, 4 BST-236 상승하는 용량 집단으로 등록될 것이다. BST-236은 1-시간 단일 매일 주입으로서 6 연속 일 동안 투여될 것이다.

[0445] ● BST-236 용량: 1.5 g/m^2 , 3 g/m^2 , 4.5 g/m^2 , 및 6 g/m^2

[0446] ● 주사 또는 주입 (정맥내 또는 피하 투여)로 7 일 동안 매일 AZA 용량 $50-75 \text{ mg/m}^2$

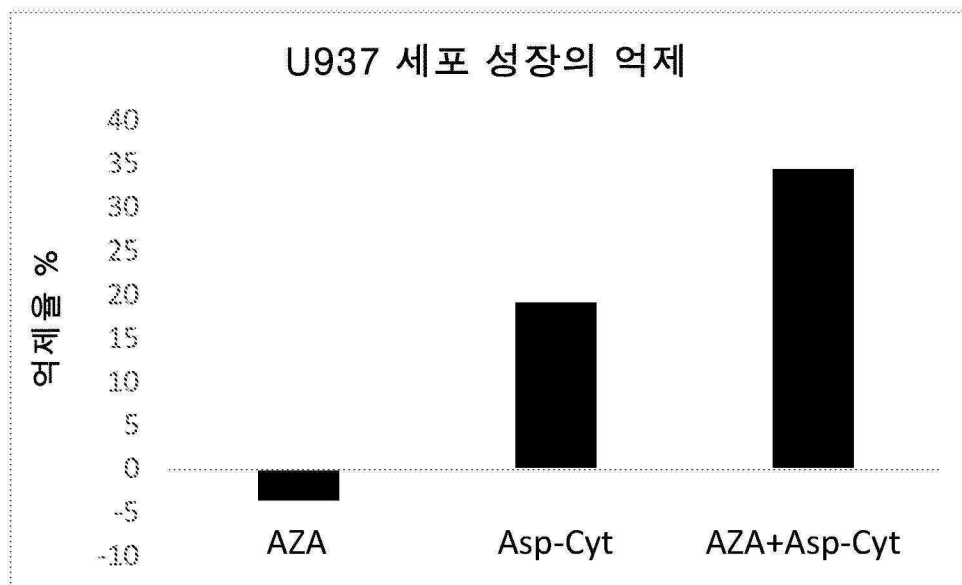
[0447] BST-236 또는 AZA 또는 이들의 조합 중 하나에 의한 치료는 같은 날 시작할 것이다.

[0448] 환자 반응은, 비제한적으로, 조합의 내성, 조합 (혈액학적 및 비혈액학적 유해 사례)의 안전성, 순환 AML 또는 ALL 암 세포의 수에서 그리고 골수내 AML 또는 ALL 암 세포의 수에서 감소를 포함하는, 다양한 파라미터에 기초하여 결정될 것이다.

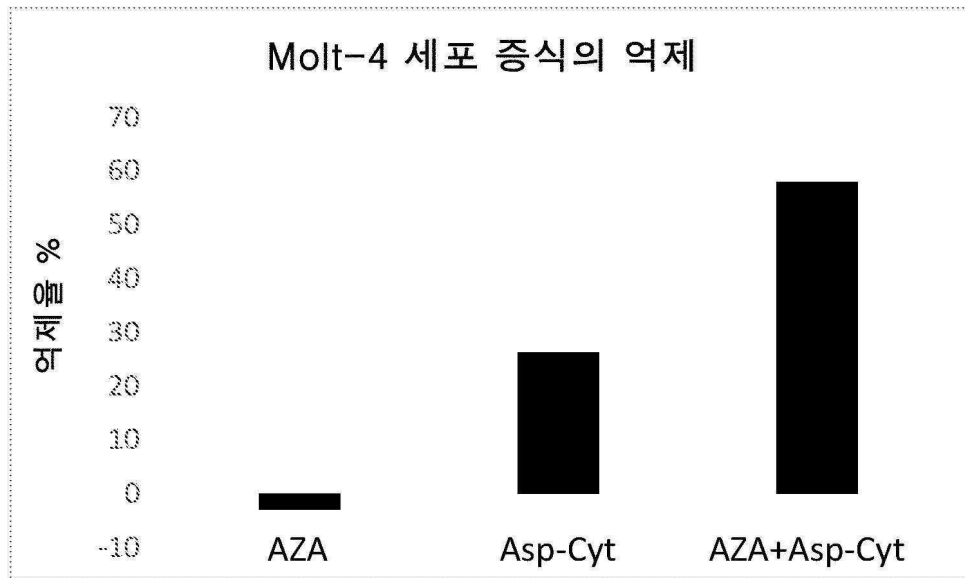
[0449] 본 발명이 특히 위에서 기재된 및 보여진 것에 의해 제한되지 않는 것이 당해 분야의 숙련가에 의해 인정된다. 오히려 본 발명의 범위가 위에서 기재된 다양한 특징 뿐만 아니라 변동 및 변형의 조합 및 하위-조합 둘 모두를 포함한다. 따라서, 본 발명은 특정하게 기재된 구현예에 제한된 것으로 해석되지 않고, 본 발명의 범위 및 개념은, 후술하는, 청구항을 참고로 더욱 쉽게 이해될 것이다.

도면

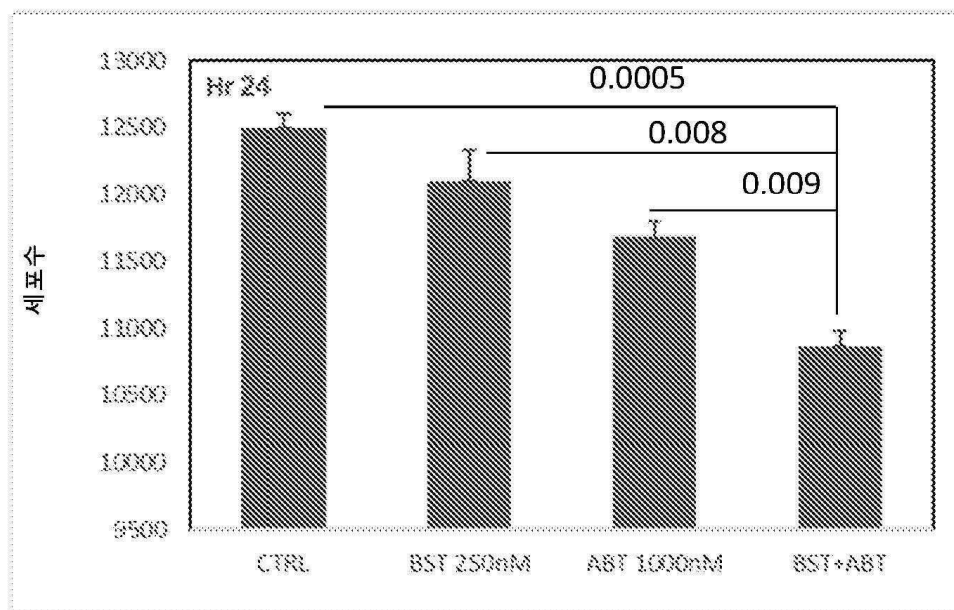
도면1



도면2



도면3



도면4

