

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0077208 (43) 공개일자 2014년06월23일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/52 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) (21) 출원번호 10-2014-7013035 (22) 출원일자(국제) 2012년10월19일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2014년05월15일 (86) 국제출원번호 PCT/US2012/061208 (87) 국제공개번호 WO 2013/059738 국제공개일자 2013년04월25일 (30) 우선권주장 61/549,067 2011년10월19일 미국(US)	(71) 출원인 파마시클릭스, 인코포레이티드 미국 94086 캘리포니아 서니베일 이스트 아퀴스 애브뉴995 (72) 발명자 버기 조셉 제이 미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 쿠에스타 드 라이브 858 엘리아스 로렌스 미국 94705 캘리포니아주 버클리 알바라도 로드 41 (뒷면에 계속) (74) 대리인 김진희, 김성기
전체 청구항 수 : 총 48 항	
(54) 발명의 명칭 브루톤 티로신 인산화효소(BTK)의 억제제의 용도	

(57) 요약

비가역적 Btk 억제제의 투여 후 악성 종양으로부터 림프구의 하위집단의 증가된 이동을 갖는 대상체로서 확인된 대상체에게 항암제를 투여하는 단계를 포함하는, 혈액암을 치료하는 방법이 제공된다. 치료될 대상체를 확인하는 방법, 및 비가역적 Btk 억제제의 투여 후 혈액 악성 종양으로부터 이동된 세포를 분석하는 방법도 제공된다.

(72) 발명자

파이페 그웬

미국 94133 캘리포니아주 샌프란시스코 라 페레라
테라스 20

헤드릭 에릭

미국 07901 뉴저지주 섬미트 호바트 애비뉴 59

로리 데이비드 제이

미국 95129 캘리포니아주 산 호세 갈리 드라이브
7130

모디 타락 디

미국 89451 네바다주 인클라인 빌리지 노스우드 블
러바드 유닛 46 929

특허청구의 범위

청구항 1

항암 치료를 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, 이때 상기 개체가 비가역적 Btk 억제제를 상기 개체에게 투여한 후 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 증가된 이동을 갖는 개체로서 확인되는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 비가역적 Btk 억제제가 Btk의 Cys481에 공유결합하는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 비가역적 Btk 억제제가 화학식 D의 화합물인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 비가역적 Btk 억제제가 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(PCI-32765/이브루티닙)인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 혈액 악성 종양이 B 세포 악성 종양인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 혈액 악성 종양이 백혈병, 림프증식성 장애 또는 골수 장애인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 혈액 악성 종양이 비-호지킨 림프종인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 혈액 악성 종양이 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종, 소포 림프종(FL), 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 맨틀(mantle) 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 다발 골수종(MM), 변연부(marginal zone) 림프종, 버킷(Burkitt's) 림프종, 비-버킷 고등급 B 세포 림프종, 림프절의 변연부 B 세포 림프종, 급성 또는 만성 골수발 생성(또는 골수성) 백혈병, 골수형성이상 증후군, 또는 급성 림프모세포성 백혈병인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 혈액 악성 종양이 재발된 또는 불응성 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 재발된 또는 불응성 맨틀 세포 림프종, 재발된 또는 불응성 소포 림프종, 재발된 또는 불응성 CLL, 재발된 또는 불응성 SLL, 또는 재발된 또는 불응성 다발 골수종인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 이동된 세포가 골수 세포 또는 림프 세포인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 개체가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 Btk 억제제의 투여 후 이동된 세포의 보다 높은 말초 혈액 농도를 갖는 것인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료가 투여 되는 것인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 진단이 하나 이상의 생체마커의 존재, 발현 또는 발현 수준의 검출에 기초한 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 생체마커가 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 제2 치료가 레날리도마이드, 보르테오미딘, 소라페닙, 겐시타빈, 텍사메타손, 벤다무스틴, R-406, 탁솔, 빈크리스틴, 독소루비신, 템시플리무스, 카보플라틴, 오파투무맙, 리툭시맙, GA101, R-ICE(이포스프라미드, 카보플라틴, 에토포사이드), R-CHOP(리툭시맙, 사이클로포스프라미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손), BR(벤다무스틴 및 리툭시맙), FCR(플루다라빈, 사이클로포스프라미드, 및 리툭시맙) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 16

혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서,

- 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계;
- 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및
- 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 비가역적 Btk 억제제의 양이 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분한 것인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 비가역적 Btk 억제제가 Btk의 Cys481에 공유결합하는 것인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 비가역적 Btk 억제제가 화학식 D의 화합물인 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 비가역적 Btk 억제제가 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(PCI-32765)인 방법.

청구항 21

제16항에 있어서, 혈액 악성 종양이 B 세포 악성 종양인 방법.

청구항 22

제16항에 있어서, 혈액 악성 종양이 백혈병, 림프증식성 장애 또는 골수 장애인 방법.

청구항 23

제16항에 있어서, 혈액 악성 종양이 비-호지킨 림프종인 방법.

청구항 24

제16항에 있어서, 혈액 악성 종양이 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종, 소포 림프종(FL), 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발 골수종(MM), 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고등급 B 세포 림프종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 급성 또는 만성 골수발생성(또는 골수성) 백혈병, 골수형성이상 증후군, 또는 급성 림프모세포성 백혈병인 방법.

청구항 25

제16항에 있어서, 혈액 악성 종양이 재발된 또는 불응성 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 재발된 또는 불응성 맨틀 세포 림프종, 재발된 또는 불응성 소포 림프종, 재발된 또는 불응성 CLL, 재발된 또는 불응성 SLL, 또는 재발된 또는 불응성 다발 골수종인 방법.

청구항 26

제16항에 있어서, 이동된 세포가 골수 세포 또는 림프 세포인 방법.

청구항 27

제16항에 있어서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계가 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 제2 치료를 투여하는 단계가 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행되는 것인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제27항에 있어서, 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 32

제16항에 있어서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계가 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일이 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시하는 것인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 생체마커가 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 35

제16항에 있어서, 제2 치료가 레날리도마이드, 보르테조미, 소라페닙, 겐시타빈, 텍사메타손, 벤다무스틴, R-

406, 탁솔, 빈크리스틴, 독소루비신, 템시플리무스, 카보플라틴, 오파투무맙, 리톡시맙, GA101, R-ICE(이포스프아미드, 카보플라틴, 에토포사이드), R-CHOP(리톡시맙, 사이클로포스프아미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손), BR(벤다무스틴 및 리톡시맙), FCR(플루다라빈, 사이클로포스프아미드 및 리톡시맙) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 36

혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서,

- a. 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; 및
- b. 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 비가역적 Btk 억제제의 양이 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분한 것인 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 생체마커 발현 프로파일이 혈액 악성 종양을 진단하거나 혈액 악성 종양의 예후를 결정하거나 혈액 악성 종양의 예측 프로파일을 생성하는 데에 사용되는 것인 방법.

청구항 39

제36항에 있어서, 생체마커 프로파일이 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시하는 것인 방법.

청구항 40

제36항에 있어서, 생체마커 프로파일이

- (a) 혈액 악성 종양 또는 혈액 악성 종양의 생존이 Btk 신호전달을 수반한다는 것;
 - (b) 혈액 악성 종양 또는 혈액 악성 종양의 생존이 Btk 신호전달을 수반하지 않는다는 것;
- 혈액 악성 종양의 생존이 Btk 신호전달을 수반하는 경우,
- (c) 혈액 악성 종양 또는 혈액 악성 종양의 생존이 BCR 신호전달을 수반한다는 것; 또는
 - (d) 혈액 악성 종양 또는 혈액 악성 종양의 생존이 BCR 신호전달을 수반하지 않는다는 것
- 을 표시하는 것인 방법.

청구항 41

제36항에 있어서, 생체마커가 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; CXCR4; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 42

제36항에 있어서, 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 항암 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 43

제36항에 있어서, 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 항암 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 44

제1항, 제17항 및 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 혈액 악성 종양이 맨틀 세포 림프종(MCL), 재발된 또는 불응성 MCL, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 재발된 또는 불응성 CLL, 소림프구성 림프종(SLL), 재발된 또는 불응성 SLL, 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 또는 재발된 또는 불응성 DLBCL인 방법.

청구항 45

제1항, 제17항 및 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수의 농도가 비가역적 Btk 억제제를 상기 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상까지 증가하는 것인 방법.

청구항 46

제1항, 제17항 및 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 이동된 세포가 $CD19^+CD5^+$ 세포인 방법.

청구항 47

제1항, 제17항 및 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 이동된 세포가 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨 것인 방법.

청구항 48

제1항, 제17항 및 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 상호참조

[0002] 본원은 "브루톤 티로신 인산화효소(BTK)의 억제제의 용도"라는 발명의 명칭으로 2011년 10월 19일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/549,067호(전체적으로 본원에 참고로 도입됨)에 대한 우선권을 주장한다.

배경 기술

[0003] 비수용체 티로신 인산화효소의 Tec 과의 한 구성원인 브루톤 티로신 인산화효소(Bruton's tyrosine kinase)(Btk)는 T 림프구 및 천연 살해 세포를 제외한 모든 조혈 세포에서 발현되는 핵심 신호전달 효소이다. Btk는 세포 표면 B 세포 수용체(BCR) 자극을 하류(downstream) 세포내 반응에 연결하는 B 세포 신호전달 경로에 있어서 필수적인 역할을 수행한다.

[0004] Btk는 B 세포 발달, 활성화, 신호전달 및 생존의 핵심 조절제이다(Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer and Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288). 또한, Btk는 다수의 다른 조혈 세포 신호전달 경로, 예를 들면, 대식세포에서의 톨(Toll) 유사 수용체(TLR) 및 사이토카인 수용체 매개 TNF- α 생성, 비만 세포에서의 IgE 수용체(Fc ϵ RI) 신호전달, B 세포 계열의 림프 세포에서의 Fas/APO-1 아포토시스 신호전달의 억제, 및 콜라겐에 의해 자극된 혈소판 응집에 있어서 일정한 역할을 수행한다. 예를 들면, 문헌(C. A. Jeffries, et al., (2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258-26264); 문헌(N. J. Horwood, et al., (2003), The Journal of Experimental Medicine 197:1603-1611); 문헌(Iwaki et al. (2005), Journal of Biological Chemistry 280(48):40261-40270); 문헌(Vassilev et al. (1999), Journal of Biological Chemistry 274(3):1646-1656); 및 문헌(Quek et al. (1998), Current Biology 8(20):1137-1140)을 참조한다.

발명의 내용

[0005] 발명의 요약

[0006] 일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시

양태에서, 혈액 악성 종양은 B 세포 악성 종양이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 백혈병, 림프증식성 장애 또는 골수 장애이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일(biomarker profile)을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL 또는 비-CLL/SLL 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 소포 림프종, 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 맨틀(mantle) 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 다발 골수종, 변연부(marginal zone) 림프종, 버킷(Burkitt's) 림프종, 비-버킷 고등급 B 세포 림프종 또는 림프절외 변연부 B 세포 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 급성 또는 만성 골수발생성(또는 골수성) 백혈병, 골수형성이상 증후군 또는 급성 림프모세포성 백혈병이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 재발된 또는 불응성 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 재발된 또는 불응성 맨틀 세포 림프종, 재발된 또는 불응성 소포 림프종, 재발된 또는 불응성 CLL, 재발된 또는 불응성 SLL, 또는 재발된 또는 불응성 다발 골수종이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 Btk의 Cys481에 공유결합한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 D의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 보르테조미드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 소라페닙을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 겐시타빈을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 텍사메타손을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 벤다무스틴을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 R-406을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 탁솔을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 빈크리스틴을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 독소루비신을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시플리무스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 카보플라틴을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 오파투무맙을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리톡시맙을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 GA101을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 R-ICE(이포스프라미드, 카보플라틴, 에토포사이드)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 획득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10% 내지 50% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨다. 몇 실시양태에서, 이동된 세포는 $CD19^+CD5^+$ 세포이다.

[0007] 일부 실시양태에서, 본원은 항암 치료를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈액 악성종양의 치료가 필요한

개체에서 혈액 악성종양을 치료하는 방법을 개시하고, 이때 상기 개체는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 상기 악성종양으로부터 다수의 세포의 증가된 이동을 갖는 개체로서 확인된다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 Btk의 Cys481에 공유결합한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 D의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 B 세포 악성 종양이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 백혈병, 림프증식성 장애 또는 골수 장애이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 비-호지킨 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종, 소포 림프종 (FL), 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발 골수종(MM), 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고등급 B 세포 림프종, 림프절의 변연부 B 세포 림프종, 급성 또는 만성 골수발생성(또는 골수성) 백혈병, 골수형성이상 증후군 또는 급성 림프모세포성 백혈병이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 재발된 또는 불응성 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 재발된 또는 불응성 맨틀 세포 림프종, 재발된 또는 불응성 소포 림프종, 재발된 또는 불응성 CLL, 재발된 또는 불응성 SLL, 또는 재발된 또는 불응성 다발 골수종이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 개체는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 Btk 억제제의 투여 후 이동된 세포의 보다 높은 말초 혈액 농도를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 세포 이동의 확인은 하나 이상의 생체마커의 존재, 발현 또는 발현 수준의 검출에 기초한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드, 보르테조미, 소라페닙, 겐티타빈, 텍사메타손, 벤다무스틴, R-406, 탁솔, 빈크리스틴, 독소루비신, 템시롤리무스, 카보플라틴, 오파투무맙, 리톡시맙, GA101, R-ICE(이포스포아미드, 카보플라틴, 에토포사이드), R-CHOP(리톡시맙, 사이클로포스포아미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설레이트 및 프레드니손), BR(벤다무스틴 및 리톡시맙), FCR(플루다라빈, 사이클로포스포아미드 및 리톡시맙) 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10% 내지 50% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 $CD19^+CD5^+$ 세포이다.

[0008]

일부 실시양태에서, 본원은 무통성 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 무통성 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 무통성 혈액 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터

터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 Btk의 Cys481에 공유결합한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 D의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리툭시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10% 내지 50% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD19⁺CD5⁺ 세포이다.

[0009]

일부 실시양태에서, 본원은 비-호지킨 림프종의 치료가 필요한 개체에서 비-호지킨 림프종을 치료하는 방법으로서, (a) 비-호지킨 림프종으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 Btk의 Cys481에 공유결합한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 D의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 보르테오미드를 포함한다. 몇몇 실시

양태에서, 제2 치료는 벤다무스틴 및 리톡시맙(BR)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10% 내지 50% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD19⁺CD5⁺ 세포이다.

[0010]

일부 실시양태에서, 본원은 확산 B 대세포 림프종(DLBCL)의 치료가 필요한 개체에서 확산 B 대세포 림프종(DLBCL)을 치료하는 방법으로서, (a) DLBCL로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일 에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일 에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 Btk의 Cys481에 공유결합한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 D의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 보르테조미드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리톡시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시플리무스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, DLBCL은 DLBCL의 ABC 하위유형(ABC-DLBCL)이다. 몇몇 실시양태에서, DLBCL은 DLBCL의 GCB 하위유형(GCB-DLBCL)이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10% 내지 50% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD19⁺CD5⁺ 세포이다.

[0011]

일부 실시양태에서, 본원은 소포 림프종(FL)의 치료가 필요한 개체에서 소포 림프종(FL)을 치료하는

방법으로서, (a) 상기 소포 림프종으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 Btk의 Cys481에 공유결합한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 D의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리툽시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시플리무스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10% 내지 50% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD19⁺CD5⁺ 세포이다.

[0012]

일부 실시양태에서, 본원은 CLL 또는 SLL의 치료가 필요한 개체에서 CLL 또는 SLL을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 CLL 또는 SLL으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 Btk의 Cys481에 공유결합한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 D의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리툽시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시플리무스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10% 내지 50% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD19⁺CD5⁺ 세포이다.

계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 Btk의 Cys481에 공유결합한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 D의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 벤다무스틴 및 리툽시맵(BR)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 플루다라빈, 사이클로포스파미드 및 리툽시맵(FCR)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 오파투무맵을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리툽시맵을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10% 내지 50% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 $CD19^+CD5^+$ 세포이다.

[0013] 일부 실시양태에서, 본원은 맨틀 세포 림프종의 치료가 필요한 개체에서 맨틀 세포 림프종을 치료하는 방법으로, (a) 상기 맨틀 세포 림프종으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시

양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 Btk의 Cys481에 공유결합한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 D의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10% 내지 50% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD19⁺CD5⁺ 세포이다.

[0014]

일부 실시양태에서, 본원은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증의 치료가 필요한 개체에서 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 치료하는 방법으로서, (a) 팬틀 세포 림프종으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 Btk의 Cys481에 공유결합한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 D의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리톡시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는

200% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10% 내지 50% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD19⁺CD5⁺ 세포이다.

[0015]

일부 실시양태에서, 본원은 다발 골수종(MM)의 치료가 필요한 개체에서 다발 골수종(MM)을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 MM으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 Btk의 Cys481에 공유결합한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 화학식 D의 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 개체의 말초 혈액 중의 절대 림프구 총수는 비가역적 Btk 억제제를 개체에게 투여한 후 약 10% 내지 50% 이상 증가한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD38 및 CXCR4의 발현을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 CD19⁺CD5⁺ 세포이다.

[0016]

일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; 및 (b) 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 발현 프로파일은 혈액 악성 종양을 진단하거나 혈액 악성 종양의 예후를 결정하거나 혈액 악성 종양의 예측 프로파일을 생성하는 데에 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양이 Btk 신호전달을 수반하는 지를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양의 생존이 Btk 신

호전달을 수반하는 지를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양이 Btk 신호전달을 수반하지 않는다는 것을 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양의 생존이 Btk 신호전달을 수반하지 않는다는 것을 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양이 BCR 신호전달을 수반하는 지를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양의 생존이 BCR 신호전달을 수반하는 지를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양의 생존이 BCR 신호전달을 수반하지 않는다는 것을 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0017]

도 1은 질환의 발병기전에 기여하는 만성 림프구성 백혈병(CLL) 세포에서 다수의 과정에 있어서 Btk 활성의 역할을 보여준다.

도 2는 CLL을 앓고 있는 환자에서 림프절(LN) 반응을 보여준다. 좌측 패널은 비가역적 Btk 억제제(PCI-32765)를 사용한 치료 전의 LN을 보여주고, 우측 패널은 비가역적 Btk 억제제(PCI-32765)를 사용한 치료 후의 LN을 보여준다.

도 3은 420 mg/일 또는 840 mg/일에서 재발된 불응성(R/R) CLL/SLL 환자에서 비가역적 Btk 억제제(PCI-32765)의 투여를 수반하는 임상 시험에서 치료의 과정에 걸친 종양 부하량(burden)의 백분율 변화를 보여준다.

도 4는 420 mg/일 PCI-32765를 투여받은 치료 무경험(점선) 또는 R/R CLL/SLL(직선) 환자에서 비가역적 Btk 억제제(PCI-32765)를 사용한 치료의 과정 동안 절대 림프구 총수(ALC) 및 림프절(LN)의 직경의 곱의 합(SPD)을 제공한다.

도 5는 치료의 연속 주기에 걸쳐 420 mg/일 PCI-32765를 투여받은 치료 무경험 환자에서 최상의 누적 반응을 제공한다. CR = 완전한 반응. PR = 부분적인 반응.

도 6은 치료의 연속 주기에 걸쳐 420 mg/일 PCI-32765를 투여받은 R/R CLL/SLL 환자에서 최상의 누적 반응을 제공한다. CR = 완전한 반응. PR = 부분적인 반응.

도 7은 치료의 연속 주기에 걸쳐 420 mg/일 PCI-32765를 투여받은 R/R CLL/SLL 환자(RR) 대 치료 무경험 환자(TN)에서 최상의 누적 반응 사이의 비교를 제공한다. CR = 완전한 반응. PR = 부분적인 반응.

도 8은 완전한 또는 부분적인 반응(CR/PR)을 달성한 소포 림프종을 갖는 개체에게 Btk 억제제를 투여한 후 절대 림프구 총수(ALC)/109 L 대 주기 날짜를 보여준다. Y 축은 X 축의 주기 수 및 날짜별로 각각의 시점에서 절대 림프구 총수(ALC)를 보여준다. (Pt 32009를 제외한) 모든 환자들은 4주의 치료 일정으로 치료받은 후, 1주 동안 치료가 중단되었다. 따라서, 각각의 주기의 1일은 이들 환자들에 대한 1주의 약물 중단 다음 날이다. 대다수의 환자들의 대다수의 주기 동안 ALC의 증가, 및 후속 주기의 시작에서 ALC의 하락을 주목한다. 이 패턴은 환자들이 이 치료에 반응하였을 때 후기 주기에서 종종 둔화된다. 환자 32009는 중단 없이 치료를 제공받았고 이러한 주기적 패턴을 보이지 않았으나 주기 1의 15일에서 증가를 보였고, 주기 2 내지 5 동안 점진적인 증가를 보였다.

도 9는 치료 동안 안정한 질환(SD)을 갖는, 소포 림프종을 앓는 개체에게 Btk 억제제를 투여한 후 절대 림프구 총수(ALC)/109 L 대 주기 날짜를 보여준다. Y 축은 X 축의 주기 수 및 날짜별로 각각의 시점에서 절대 림프구 총수(ALC)를 보여준다. 모든 환자들은 4주의 치료 일정으로 치료받은 후, 1주 동안 치료가 중단되었다. 따라서, 각각의 주기의 1일은 이들 환자들에 대한 1주의 약물 중단 다음 날이다. 초기에 안정하였으나 후기에 진행성 질환(PD)을 갖는 환자 32004의 혈액 ALC 이동의 점진적인 증가를 주목한다.

도 10은 소포 림프종을 앓는 PD 개체에게 Btk 억제제를 투여한 후 절대 림프구 총수(ALC)/109 L 대 주기 날짜를 보여준다. Y 축은 X 축의 주기 수 및 날짜별로 각각의 시점에서 절대 림프구 총수(ALC)를 보여준다. 환자 38010

을 제외한 모든 환자들은 4주의 치료 일정으로 치료받은 후, 1주 동안 치료가 중단되었다. 따라서, 각각의 주기의 1일은 이들 환자들에 대한 1주의 약물 중단 다음날이다. 특히 환자 38010 및 32001에서 이동이 없음을 주목한다. 환자 323001은 연구의 중단 전에 제한된 치료를 받았다. 림프구 반응은 이 환자가 더 오랫동안 치료를 받을 수 있었다면 반응하였을 것임을 암시한다.

도 11은 DLBCL을 앓는 PR 및 SD 개체에게 Btk 억제제를 투여한 후 절대 림프구 총수(ALC)/109 L 대 주기 날짜를 보여준다. Y 축은 X 축의 주기 수 및 날짜별로 각각의 시점에서 절대 림프구 총수(ALC)를 보여준다. 환자 38011은 4주의 치료 일정으로 치료받은 후, 1주 동안 치료가 중단되었다. 따라서, 각각의 주기의 1일은 이 환자에 대한 1주의 약물 중단 다음날이다. 환자 38008 및 324001은 연속적인 매일 투약으로 치료받았다.

도 12는 DLBCL을 앓는 PD 개체에게 Btk 억제제를 투여한 후 절대 림프구 총수(ALC)/109 L 대 주기 날짜를 보여준다. Y 축은 X 축의 주기 수 및 날짜별로 각각의 시점에서 절대 림프구 총수(ALC)를 보여준다. 모든 환자들은 4주의 치료 일정으로 치료받은 후, 1주 동안 치료가 중단되었다. 따라서, 각각의 주기의 1일은 이들 환자들에 대한 1주의 약물 중단 다음 날이다. 4명의 환자들 중 3명의 환자들에서 이동이 없음을 주목한다. 환자 32002는 1 주기의 치료만을 제공받았다.

도 13은 맨틀 세포 림프종을 앓는 개체에게 Btk 억제제를 투여한 후 절대 림프구 총수(ALC)/109 L 대 주기 날짜를 보여준다. Y 축은 X 축의 주기 수 및 날짜별로 각각의 시점에서 절대 림프구 총수(ALC)를 보여준다. 환자 32006, 38003 및 38004는 4주의 치료 일정으로 치료받은 후, 1주 동안 치료가 중단되었다. 따라서, 각각의 주기의 1일은 이들 환자들에 대한 1주의 약물 중단 다음 날이다. 다른 환자들은 연속적인 매일 투약으로 치료받았다. 초기 PD를 갖는 환자(32014)는 이동을 보이지 못하였음을 주목한다.

도 14는 도 12에 나타난 맨틀 세포 림프종을 앓는 개체에게 Btk 억제제를 투여한 후 절대 림프구 총수(ALC)/109 L 대 주기 날짜를 보여준다. 축이 도 12에 비해 낮은 진폭 변동을 나타내도록 변화되었다. 모든 반응하는 환자들이 어느 정도의 이동을 보였다는 것을 주목한다.

도 15는 질환이 반응함에 따라 림프종 세포와 일치하는 림프구, 구체적으로 B 세포 유형의 림프구 이동이 감소된다는 것을 입증한다. 군 4의 환자 32007은 SD부터 CR까지 점진적으로 퇴행하는 3 등급의 소포 림프종을 가졌다. 이 경우 ALC의 변화가 급격하지는 않지만, B 세포 분획은 Btk 억제제를 사용한 치료에 반응하여 특징적인 주기적 증가를 겪는다. 또한, 누적 질환 조절과 일치하는 감소하는 주기별 변동 크기를 주목한다.

도 16은 질환 진행에 따라 B 세포 이동이 증가한다는 것을 입증한다. 군 2의 환자 32004는 초기 SD부터 주기 6 후 PD까지 진행된 1 등급의 소포 림프종을 가졌다.

도 17은 반응하는 맨틀 세포 림프종 환자 200-005에서 CD45^{DIM} B 세포 하위집단의 초기 이동 및 최종적인 감소를 보여준다. 이 하위집단은 전형적인 MCL 면역표현형(CD45^{DIM})을 갖고 정상 림프구의 하위집단과 상이하다.

도 18은 CR DLBCL 환자 324001에서 비정상적인 높은 광 산란 CD19⁺ 세포 이동 후 퇴행을 보여준다. 상부 패널에서 광 산란(SSC-H)을 갖는 이들 CD45⁺ 세포들이 게이팅되었고, 그들의 CD3 대 CD19 염색이 하부 패널에 표시되었다. 여기서, 추정되는 악성 세포는 정상적으로 단핵구를 한정하는 큰 MNC 창(window) 내에 "숨겨져" 있었다. 이동 후 반응이라는 순서는 다른 예와 유사하다.

도 19는 치료의 연속 주기에 걸쳐 560 mg/일 PCI-32765를 투여받은 R/R MCL 환자에서 최상의 누적 반응을 제공한다. CR = 완전한 반응. PR = 부분적인 반응. SD = 안정한 질환. PD = 진행성 질환.

도 20은 주기 1 동안 28일에 걸쳐 420 mg/일 PCI-32765를 투여받은 CLL/SLL 환자에서 비가역적 Btk 억제제(PCI-32765)를 사용한 치료의 과정 동안 단독으로 사용되거나 오파투무맙과 병용된 PCI-32765의 절대 림프구 총수(ALC)(좌측) 또는 림프절(LN)의 직경의 곱의 합(SPD)(우측 패널)을 제공한다. 오파투무맙을 주기 2의 1일째 날에 300 mg의 용량으로 투여한 후, 주기 2의 8일째 날, 15일째 날 및 22일째 날, 주기 3의 1일째 날, 8일째 날, 15일째 날 및 22일째 날 및 이어서 주기 5 내지 8의 1일째 날에 2000 mg의 용량으로 투여하였다.

도 21은 도 20에 기재된 바와 같이 CLL/SLL 환자에서 오파투무맙과 병용된 420 mg/일의 PCI-32765 치료의 12 주 후 림프구 이동을 보여주는 조직학적 데이터를 제공한다.

도 22는 28일 주기에서 420 mg/일 PCI-32765를 투여받은 CLL/SLL 환자에서 비가역적 Btk 억제제(PCI-32765)를 사용한 치료의 과정 동안 단독으로 사용되거나 벤다무스틴과 병용된 PCI-32756의 절대 림프구 총수(ALC)(좌측)

또는 림프절(LN)의 직경의 곱의 합(SPD)(우측 패널)을 제공한다. 6 주기 동안 벤다무스틴을 70 mg/m^2 (d1-2)의 용량으로 투여하였고 리톡시마를 375 mg/m^2 (주기 1) 또는 500 mg/m^2 (주기 2 내지 6)의 용량으로 투여하였다.

도 23은 DoHH2 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 카보플라틴 또는 벨케이드의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 24는 DoHH2 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 텍사메타손 또는 레날리도마이드의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 25는 DoHH2 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 템시플리무스 또는 R406의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 26은 DoHH2 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 겐시타빈 또는 독소루비신의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 27은 TMD8 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 Cal-101의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 28은 TMD8 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 R406의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 29는 TMD8 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 빈크리스틴의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 30은 TMD8 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 독소루비신의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 31은 TMD8 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 레날리도마이드의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 32는 TMD8 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 벨케이드의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 33은 TMD8 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 플루다라빈의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 34는 TMD8 세포에서 Btk 억제제(PCI-32765)와 탁솔의 병용의 결과를 보여주는 데이터를 제공한다.

도 35는 7일 동안 PCI-32756(이브루티닙) 치료(560 mg/일) 전 및 후 대표적인 MCL 대상체로부터 수득된 PBMC 샘플의 게이팅된 림프구의 흐름도를 보여주는 데이터를 제공한다. PBMC를 CD3, CD19 및 CD5로 염색하였다. 7일의 약물 치료 후 $\text{CD19}^+\text{CD3}^-$ 및 $\text{CD19}^+\text{CD5}^+$ 집단의 증가를 주목한다.

도 36은 $\text{CD19}^+\text{CD5}^+$ 세포가 PCI-32756(이브루티닙) 치료 후 감소된 CXCR4, CD38 및 Ki67을 갖는다는 것을 보여주는 데이터를 제공한다. (A) 1주의 이브루티닙 치료 후 $\text{CD19}^+\text{CD5}^+$ 세포에서 표면 CXCR4 발현의 유의한 감소. (B) 이브루티닙으로 치료받은 4명의 대상체에서 4주의 치료 동안 $\text{CD19}^+\text{CD5}^+$ 세포에서의 CD38 발현의 감소는 있으나, $\text{CD19}^+\text{CD5}^-$ 세포에서의 CD38 발현의 감소는 없다. (C) 표면 CD38 발현($p<0.01$)(좌측 패널) 및 세포내 Ki67($p<0.05$)(우측 패널)은 1주의 치료 후 유의하게 감소된다. 건강한 대상체, 또는 이브루티닙으로 치료받은 MCL 환자로부터 치료 전(D1) 및 1주의 치료 후(D8) 수득된 $\text{CD20}^+\text{CD5}^+$ PBMC의 세포내 인-Erk(pT202/Y204/Erk1/2)의 MFI(하부 패널). (D) 약물로 치료받지 않은 3명의 MCL 림프종 환자(대상체 A, B 및 C)의 림프절 생검 및 PBMC로부터의 CXCR4 및 CD38 발현. (E) 치료 전에 비해 이브루티닙으로 치료받은 MCL 환자($n=9$)의 8일째 날(좌측) 또는 29일째 날(우측) 혈장 케모카인 또는 사이토카인 농도의 백분을 변화.

도 37은 PCI-32765(이브루티닙)가 간질 세포 아래의 MCL 세포의 이동(슈도엠페리폴리시스(pseudoemperipoliesis)), 및 CXCL12에 의해 자극된 피질 액틴의 형성을 억제한다는 것을 보여주는 데이터를 제공한다. (A) Mino 세포를 상등하는 용량의 이브루티닙 또는 비히클로 30분 동안 전처리한 후 간질 세포 집단 플레이트 상에 놓았다. 4시간 후, 공-배양물을 수회 세척하였고, hCD19로 염색하고 CD19^+ 집단에 대해 점수화한 후 보정된 비드를 사용하여 유세포측정기에서 이동되고 부착된 Mino 세포를 점수화하고 총수를 세었다. 백일해 독소 및 이브루티닙 둘다가 이동되고 부착된 Mino 세포를 용량 의존적으로 억제하였다(좌측 패널). CXCL12로 자극되고 비히클 또는 약물로 처리된 Mino 세포를 팔로이딘으로 염색하였고, 유세포측정기를 이용하여 그의 강도를 측정하였다(우측 패널). (B) 이브루티닙(100 nM)은 M2 간질 세포와 공-배양된 일차 MCL(hCD19^+ 세포)의 슈도엠페리폴리시스를 억제하였다(좌측 패널).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 재발된 불응성 B 세포 악성 종양 및 ABC-DLBCL을 포함하는 혈액 악성 종양을 치료하는 방법(진단하는 방법을 포함함)이 현재 필요하다. 본원은 부분적으로, Btk 억제제가 고형 혈액 악성 종양에서 림프 세포의 이동(또는 몇몇 경우 림프구증가)을 유도한다는 예상외의 발견에 기초한다. 림프 세포의 이동은 추가 암 치료에의 림프 세포의 노출, 및 생체마커의 스크리닝을 위한 림프 세포의 이용가능성을 증가시킨다.

[0019] 일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 B 세포 악성 종양이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 백혈병, 림프증식성 장애 또는 골수 장애이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL 또는 비-CLL/SLL 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 소포 림프종, 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 다발 골수종, 변연부림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고등급 B 세포 림프종 또는 림프절의 변연부 B 세포 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 급성 또는 만성 골수발생성(또는 골수성) 백혈병, 골수형성이상 증후군 또는 급성 림프모세포성 백혈병이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 재발된 또는 불응성 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 재발된 또는 불응성 맨틀 세포 림프종, 재발된 또는 불응성 소포 림프종, 재발된 또는 불응성 CLL, 재발된 또는 불응성 SLL, 또는 재발된 또는 불응성 다발 골수종이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 보르테조미드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 소라페닙을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 겐시타빈을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 텍사메타손을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 벤다무스틴을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 R-406을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 탁솔을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 빈크리스틴을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 독소루비신을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 카보플라틴을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 오파투무맙을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리톡시맙을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 GA101을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 R-ICE(이포스프라미드, 카보플라틴, 에토포사이드)를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플

에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다.

[0020]

일부 실시양태에서, 본원은 무통성 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 무통성 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 무통성 혈액 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리툭시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다.

[0021]

일부 실시양태에서, 본원은 비-호지킨 림프종의 치료가 필요한 개체에서 비-호지킨 림프종을 치료하는 방법으로서, (a) 비-호지킨 림프종으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다.

몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 보르테오미드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 벤다무스틴 및 리톡시맵(BR)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다.

[0022]

일부 실시양태에서, 본원은 확산 B 대세포 림프종(DLBCL)의 치료가 필요한 개체에서 확산 B 대세포 림프종(DLBCL)을 치료하는 방법으로서, (a) DLBCL로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 보르테오미드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리톡시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, DLBCL은 DLBCL의 ABC 하위유형(ABC-DLBCL)이다. 몇몇 실시양태에서, DLBCL은 DLBCL의 GCB 하위유형(GCB-DLBCL)이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다.

[0023]

일부 실시양태에서, 본원은 소포 림프종(FL)의 치료가 필요한 개체에서 소포 림프종(FL)을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 소포 림프종으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리툭시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다.

[0024]

일부 실시양태에서, 본원은 CLL 또는 SLL의 치료가 필요한 개체에서 CLL 또는 SLL을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 CLL 또는 SLL으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중

의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 벤다무스틴 및 리톡시맵(BR)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 플루다라빈, 사이클로포스파미드 및 리톡시맵(FCR)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 오파투무맵을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리톡시맵을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 획득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다.

[0025]

일부 실시양태에서, 본원은 맨틀 세포 림프종의 치료가 필요한 개체에서 맨틀 세포 림프종을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 맨틀 세포 림프종으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 획득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 획득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다.

[0026]

일부 실시양태에서, 본원은 발렌스트롬 마크로글로불린혈증의 치료가 필요한 개체에서 발렌스트롬 마크로글로불린혈증을 치료하는 방법으로서, (a) 맨틀 세포 림프종으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 획득된 샘플에서 이

동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리툭시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 획득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다.

[0027]

일부 실시양태에서, 본원은 다발 골수종(MM)의 치료가 필요한 개체에서 다발 골수종(MM)을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 MM으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 획득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 세포는 골수 세포 또는 림프 세포이다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 것을 포함하고, 이때 상기 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현,

생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 분석 기구를 이용하여 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함한다.

[0028] 일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; 및 (b) 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 발현 프로파일은 혈액 악성 종양을 진단하거나 혈액 악성 종양의 예후를 결정하거나 혈액 악성 종양의 예측 프로파일을 생성하는 데에 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양이 Btk 신호전달을 수반하는 지를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양의 생존이 Btk 신호전달을 수반하는 지를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양이 Btk 신호전달을 수반하지 않는다는 것을 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양의 생존이 Btk 신호전달을 수반하지 않는다는 것을 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양이 BCR 신호전달을 수반하는 지를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양의 생존이 BCR 신호전달을 수반하는 지를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양이 BCR 신호전달을 수반하지 않는다는 것을 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다.

[0029] 일부 용어

[0030] 달리 정의되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 청구된 보호대상이 속하는 분야에서 숙련된 자에 의해 통상적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 용어에 대한 다수의 정의가 존재하는 경우, 이 단락에 기재된 정의가 우선한다. URL 또는 다른 이러한 식별자 또는 주소가 언급되는 경우, 이러한 식별자는 변화할 수 있고 인터넷 상의 특정 정보는 변천될 수 있지만, 동등한 정보가 인터넷 검색에 의해 발견될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이에 대한 언급은 이러한 정보의 이용가능성 및 공개적 보급을 입증한다.

[0031] 상기 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 예시 및 설명을 위한 것일 뿐이고 청구된 임의의 보호대상을 한정하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 본원에서, 단수형의 사용은, 달리 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 복수형을 포함한다. 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형 "하나", "한" 및 "상기 하나"는, 문맥이 달리 명시하고 있지 않은 한, 복수형 지시대상을 포함한다. 본원에서, "또는"의 사용은, 달리 언급되어 있지 않은 한, "및/또는"을 의미한다. 나아가, 용어 "포함하는" 및 다른 형태, 예컨대, "포함한다", "포함하고" 및 "포함된다"의 사용은 한정하기 위한 것이 아니다.

[0032] 본원에서 사용된 단락 표제는 체계화 목적만을 위한 것이고 기재된 보호대상을 한정하기 위한 것으로서 해석되어서는 안 된다. 특허, 특허출원, 논문, 책, 매뉴얼 및 전문서적을 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에서 인용된 모든 문헌 또는 문헌의 일부는 임의의 목적으로 전체적으로 본원에 명확히 참고로 도입된다.

- [0033] 표준 화학 용어의 정의는 문헌(Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York)을 포함하는 참고문헌에서 발견될 수 있다. 달리 기재되어 있지 않은 한, 당분야의 기술 내에 있는 질량 분광법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기법 및 약학의 통상적인 방법들이 이용된다. 특정 정의가 제공되어 있지 않은 한, 본원에 기재된 분석화학, 합성 유기화학, 및 의약 및 약품 화학과 관련되어 사용되는 명명법 및 이들 화학들의 실험 절차 및 교시는 당분야에서 공지되어 있다. 표준 기법들이 화학적 합성, 화학적 분석, 약학적 제조, 제제화 및 전달, 및 환자의 치료를 위해 이용될 수 있다. 표준 기법들이 재조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성, 및 조직 배양 및 형질전환(예를 들면, 전기영동, 지질감염)을 위해 이용될 수 있다. 반응 및 정제 기법은 예를 들면, 제조자의 설명서의 키트를 이용함으로써 수행될 수 있거나 당분야에서 통상적으로 달성되는 바와 같이 또는 본원에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 상기 기법 및 절차는 일반적으로 당분야에서 잘 공지되어 있고 본 명세서 전체에서 인용되고 논의된 다양한 일반적인 참고문헌 및 보다 구체적인 참고문헌에 기재된 바와 같이 통상적인 방법으로 수행될 수 있다.
- [0034] 본원에 기재된 방법 및 조성물이 본원에 기재된 특정 방법, 프로토콜, 세포주, 구축물 및 시약으로 한정되지 않고 그 자체가 변경될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 본원에서 사용된 용어가 특정 실시양태만을 기술하기 위한 목적으로 사용되고 본원에 기재된 방법 및 조성물의 범위(첨부된 특허청구범위에 의해서만 한정될 것임)를 한정하기 위한 것이 아니라는 것도 이해될 것이다.
- [0035] 본원에서 언급된 모든 공개문헌 및 특허는 예를 들면, 본원에 기재된 방법, 조성물 및 화합물과 관련되어 사용될 가능성이 있는, 상기 공개문헌에 기재된 구축물 및 방법을 기술하고 개시하기 위한 목적으로 전체적으로 본원에 참고로 도입된다. 본원에서 논의된 공개문헌은 본원의 출원일 전 그의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본원에서 어떠한 것도 본 발명자들이 선행 발명을 통해 또는 임의의 다른 이유로 이러한 개시내용을 예상할 자격이 없다는 것을 인정하는 취지로서 해석되어서는 안 된다.
- [0036] "알킬" 기는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 부분은 이 부분이 임의의 알켄 또는 알킨 부분을 함유하지 않는다는 것을 의미하는 "포화된 알킬" 기일 수 있다. 알킬 부분은 이 부분이 하나 이상의 알켄 또는 알킨 부분을 함유한다는 것을 의미하는 "불포화된 알킬" 부분일 수도 있다. "알켄" 부분은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 기를 지칭하고, "알킨" 부분은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 기를 지칭한다. 포화된 또는 불포화된 알킬 부분은 직쇄, 분지쇄 또는 환형 알킬 부분일 수 있다. 알킬 기는 구조에 따라 일라디칼 또는 이라디칼 알킬 기(즉, 알킬렌 기)일 수 있다. 알킬 기는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알킬"일 수도 있다.
- [0037] 본원에서 사용된 바와 같이, C_1-C_x 는 C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x 를 포함한다.
- [0038] "알킬" 부분은 1개 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다(수치 범위, 예컨대, "1개 내지 10개"는 본원에서 언급될 때마다 주어진 범위 내의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들면, 수치 범위가 표시되어 있지 않은 용어 "알킬"의 존재가 본 정의에도 포함되지만 "1개 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등 내지 10개 이하의 탄소 원자를 가질 수 있다는 것을 의미함). 본원에 기재된 화합물의 알킬 기는 " C_1-C_4 알킬" 또는 유사한 표기로 표시될 수 있다. 예를 들면, " C_1-C_4 알킬"은 알킬 쇠 내에 1개 내지 4개의 탄소 원자가 존재한다는 것, 즉 알킬 쇠가 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다는 것을 표시한다. 따라서, C_1-C_4 알킬은 C_1-C_2 알킬 및 C_1-C_3 알킬을 포함한다. 알킬 기는 치환될 수 있거나 비치환될 수 있다. 전형적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하나 결코 이들로 한정되지 않는다.
- [0039] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비환형 알킬"은 환형 알킬이 아닌(즉, 하나 이상의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄) 알킬을 지칭한다. 비환형 알킬은 전체적으로 포화될 수 있거나 비환형 알켄 및/또는 알킨을 함유할 수 있다. 비환형 알킬은 임의적으로 치환될 수 있다.
- [0040] 용어 "알케닐"은 알킬 기의 처음 2개의 원자가 방향족 기의 일부가 아닌 이중 결합을 형성하는 알킬 기의 한 유형을 지칭한다. 즉, 알케닐 기는 원자 $-C(R)=C(R)-R$ 로 시작되고, 이때 R은 동일할 수 있거나 상이할 수 있는, 알케닐 기의 나머지 부분을 지칭한다. 알케닐 부분은 분지쇄, 직쇄 또는 환형(이 경우, "사이클로알케닐" 기로도 공지되어 있을 것임) 알케닐 부분일 수 있다. 알케닐 기는 구조에 따라 일라디칼 또는 이라디칼 알케닐 기(즉, 알케닐렌 기)일 수 있다. 알케닐 기는 임의적으로 치환될 수 있다. 알케닐 기의 비한정적 예는 $-CH=CH_2$,

$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 및 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ 을 포함한다. 알케닐렌 기는 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 및 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 알케닐 기는 2개 내지 10개의 탄소를 가질 수 있다. 알케닐 기는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알케닐"일 수도 있다.

[0041] 용어 "알키닐"은 알킬 기의 처음 2개의 원자가 삼중 결합을 형성하는 알킬 기의 한 유형을 지칭한다. 즉, 알키닐 기는 원자 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 로 시작되고, 이때 R은 동일할 수 있거나 상이할 수 있는, 알키닐 기의 나머지 부분을 지칭한다. 알키닐 부분의 "R" 부분은 분지쇄, 직쇄 또는 환형 알키닐 부분일 수 있다. 알키닐 기는 구조에 따라 일라디칼 또는 이라디칼 알키닐 기(즉, 알키닐렌 기)일 수 있다. 알키닐 기는 임의적으로 치환될 수 있다. 알키닐 기의 비한정적 예는 $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 및 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 알키닐 기는 2개 내지 10개의 탄소를 가질 수 있다. 알키닐 기는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알키닐"일 수도 있다.

[0042] "알콕시" 기는 (알킬)O- 기를 지칭하고, 이때 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0043] "하이드록시알킬"은 하나 이상의 하이드록시 기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 하이드록시알킬의 비한정적 예는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-하이드록시부틸, 3-하이드록시부틸, 4-하이드록시부틸, 2,3-디하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸, 2,3-디하이드록시부틸, 3,4-디하이드록시부틸 및 2-(하이드록시메틸)-3-하이드록시프로필을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0044] "알콕시알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알콕시 기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0045] "알케닐옥시"는 (알케닐)O- 기를 지칭하고, 이때 알케닐은 본원에 정의된 바와 같다.

[0046] 용어 "알킬아민"은 $-\text{N}(\text{알킬})_x\text{H}_y$ 기를 지칭하고, 이때 x 및 y는 x가 1이고 y가 1인 경우 및 x가 2이고 y가 0인 경우로부터 선택된다. x가 2인 경우, 알킬 기는 임의적으로 이들이 부착된 N 원자와 함께 환형 고리 시스템을 형성할 수 있다.

[0047] "알킬아미노알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬아민으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0048] "아미드"는 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 또는 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 의 화학 부분이고, 이때 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, (고리 탄소를 통해 결합된) 헤테로아릴 및 (고리 탄소를 통해 결합된) 헤테로지환족으로부터 선택된다. 아미드 부분은 아미노산 또는 펩티드 분자와 본원에 기재된 화합물 사이의 연결을 형성하여 전구약물을 형성할 수 있다. 본원에 기재된 화합물 상의 임의의 아민 또는 카복실 측쇄는 아미드화될 수 있다. 이러한 아미드를 제조하기 위한 절차 및 구체적인 기는 당업자에게 공지되어 있고 전체적으로 본원에 참고로 도입되는 참고문헌, 예컨대, 문헌 (Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999)에서 용이하게 발견될 수 있다.

[0049] 용어 "에스테르"는 화학식 $-\text{COOR}$ 의 화학 부분을 지칭하고, 이때 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, (고리 탄소를 통해 결합된) 헤테로아릴 및 (고리 탄소를 통해 결합된) 헤테로지환족으로부터 선택된다. 본원에 기재된 화합물 상의 임의의 하이드록시 또는 카복실 측쇄는 에스테르화될 수 있다. 이러한 에스테르를 제조하기 위한 절차 및 구체적인 기는 당업자에게 공지되어 있고 전체적으로 본원에 참고로 도입되는 참고문헌, 예컨대, 문헌 (Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999)에서 용이하게 발견될 수 있다.

[0050] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "고리"는 임의의 공유적으로 폐쇄된 구조를 지칭한다. 고리는 예를 들면, 탄소환(예를 들면, 아릴 및 사이클로알킬), 헤테로환(예를 들면, 헤테로아릴 및 비방향족 헤테로환), 방향족(예를 들면, 아릴 및 헤테로아릴) 및 비방향족(예를 들면, 사이클로알킬 및 비방향족 헤테로환)을 포함한다. 고리는 임의적으로 치환될 수 있다. 고리는 단환형 또는 다환형 고리일 수 있다.

[0051] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "고리 시스템"은 1개 이상의 고리를 지칭한다.

[0052] 용어 "원 고리"는 임의의 환형 구조를 포괄할 수 있다. 용어 "원"은 고리를 구성하는 골격 원자의 수를 표시하기 위한 것이다. 따라서, 예를 들면, 사이클로헥실, 피리딘, 피란 및 티오피란은 6-원 고리이고, 사이클로펜틸,

피롤, 푸란 및 티오펜은 5-원 고리이다.

[0053] 용어 "융합된"은 2개 이상의 고리가 하나 이상의 결합을 공유하는 구조를 칭한다.

[0054] 용어 "탄소환형" 또는 "탄소환"은 고리를 형성하는 원자들 각각이 탄소 원자인 고리를 지칭한다. 탄소환은 아릴 및 사이클로알킬을 포함한다. 따라서, 상기 용어는 탄소와 상이한 하나 이상의 원자(즉, 헤테로원자)를 함유하는 고리 골격을 갖는 헤테로환("헤테로환형")으로부터 탄소환을 구별한다. 헤테로환은 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬을 포함한다. 탄소환 및 헤테로환은 임의적으로 치환될 수 있다.

[0055] 용어 "방향족"은 $4n+2\pi$ 개의 전자를 함유하는 비편재화된 π 전자 시스템을 갖는 평면 고리를 지칭하고, 이때 n 은 정수이다. 방향족 고리는 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 9개 초과 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 임의적으로 치환될 수 있다. 용어 "방향족"은 탄소환형 아릴(예를 들면, 페닐) 및 헤테로환형 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(예를 들면, 피리딘) 둘다를 포함한다. 상기 용어는 단환형 또는 융합된 고리다환형(즉, 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 포함한다.

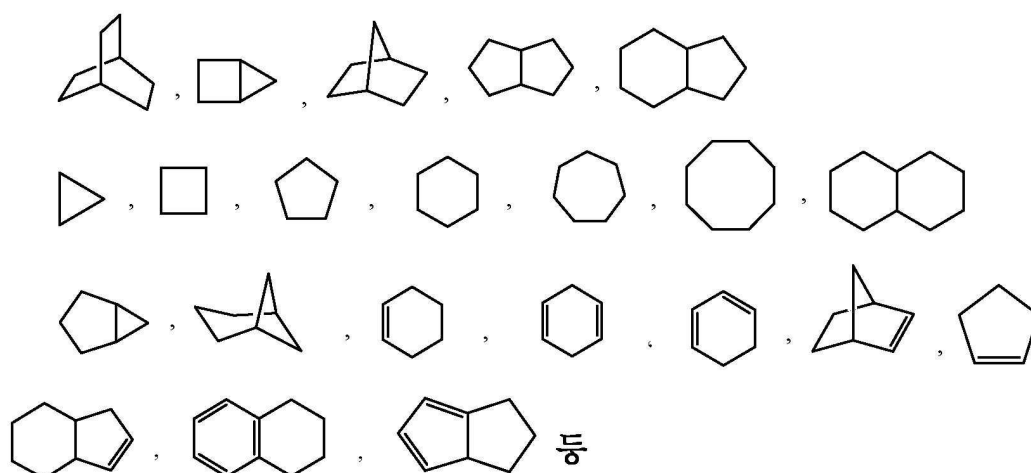
[0056] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 원자들 각각이 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 아릴 고리는 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 9개 초과 탄소 원자에 의해 형성될 수 있다. 아릴 기는 임의적으로 치환될 수 있다. 아릴 기의 예로는 페닐, 나프탈레닐, 펜안쓰레닐, 안쓰라세닐, 플루오레닐 및 인데닐이 있으나 이들로 한정되지 않는다. 아릴 기는 구조에 따라 일라디칼 또는 이라디칼 아릴 기(즉, 아릴렌 기)일 수 있다.

[0057] "아릴옥시"는 (아릴) O - 기를 지칭하고, 이때 아릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0058] "아르알킬"은 아릴 기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 비한정적 아르알킬 기는 벤질, 페닐 등을 포함한다.

[0059] "아르알케닐"은 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알케닐 라디칼을 의미한다.

[0060] 용어 "사이클로알킬"은 탄소 및 수소만을 함유하는 단환형 또는 다환형 라디칼을 지칭하고, 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 완전히 불포화될 수 있다. 사이클로알킬 기는 3개 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 사이클로알킬 기의 실례로는 하기 부분들이 있다:



[0061] . 사이클로알킬 기는 구조에 따라 일라디칼 또는 이라디칼 사이클로알킬 기(예를 들면, 사이클로알킬렌 기)일 수 있다. 사이클로알킬 기는 3개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 "저급 사이클로알킬"일 수도 있다.

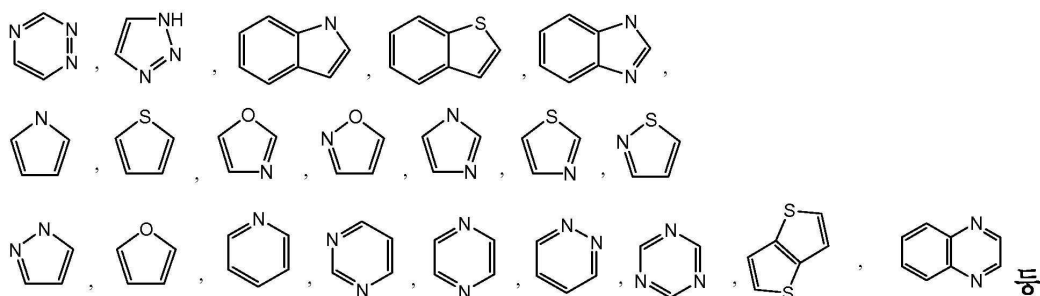
[0062] 용어 "사이클로알킬알킬"은 사이클로알킬 기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 비한정적 사이클로알킬알킬 기는 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸 등을 포함한다.

[0063] 용어 "헤테로환"은 O, S 및 N으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 기 및 헤테로지환족 기를 지칭하고, 이때 각각의 헤테로환형 기는 그의 고리 시스템 내에 4개 내지 10개의 원자를 갖되, 단 상기 기의 고리는 2개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 본원에서, 헤테로환 내의 탄소 원자의 수가 표시되어 있을 때마다(예를 들면, C_1-C_6 헤테로환), 하나 이상의 다른 원자(헤테로원자)가 상기 고리 내에 존

재해야 한다. " C_1-C_6 헤테로환"과 같은 표기는 고리 내의 탄소 원자의 수만을 언급하고 고리 내의 총 원자 수를 언급하지 않는다. 헤테로환형 고리가 이 고리 내에 추가 헤테로원자를 가질 수 있다는 것을 이해할 것이다. "4-원 내지 6-원 헤테로환"과 같은 표기는 이 고리 내에 함유된 총 원자 수(즉, 하나 이상의 원자가 탄소 원자이고 하나 이상의 원자가 헤테로원자이고 나머지 2개 내지 4개의 원자가 탄소 원자 또는 헤테로원자인 4-원, 5-원 또는 6-원 고리)를 언급한다. 2개 이상의 헤테로원자를 갖는 헤테로환에서, 2개 이상의 헤테로원자는 서로 동일할 수 있거나 상이할 수 있다. 헤테로환은 임의적으로 치환될 수 있다. 헤테로환에의 결합은 헤테로원자에서 일어날 수 있거나 탄소 원자를 통해 일어날 수 있다. 비방향족 헤테로환형 기는 그의 고리 시스템 내에 4개의 원자만을 갖는 고리를 포함하지만, 방향족 헤테로환형 기는 그의 고리 시스템 내에 5개 이상의 원자를 가져야 한다. 헤테로환형 기는 벤조-융합된 고리 시스템을 포함한다. 4-원 헤테로환형 기의 일례는 (아제티딘으로부터 유도된) 아제티딘일이다. 5-원 헤테로환형 기의 일례는 티아졸일이다. 6-원 헤테로환형 기의 일례는 피리딘이고, 10원 헤테로환형 기의 일례는 퀴놀리닐이다. 비방향족 헤테로환형 기의 예는 피롤리딘, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리딘, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티딘, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딘, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 2-피롤리딘, 3-피롤리딘, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리딘, 이미다졸리닐, 이미다졸리딘, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤테로환형 기의 예는 피리딘, 이미다졸, 피리미딘, 피라졸, 트리아졸, 피라지닐, 테트라졸, 푸릴, 티에닐, 이속사졸, 티아졸, 옥사졸, 이소티아졸, 피롤, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌, 벤즈이미다졸, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌, 프테리딘, 푸리닐, 옥사디아졸, 티아디아졸, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸, 벤조옥사졸, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리딘 및 푸로피리딘이다. 상기 나열된 기들로부터 유도된 바와 같이, 상기 기들은 가능한 경우 C-부착될 수 있거나 N-부착될 수 있다. 예를 들면, 피롤로부터 유도된 기는 (N-부착된) 피롤-1-일 또는 (C-부착된) 피롤-3-일일 수 있다. 추가로, 이미다졸로부터 유도된 기는 (둘다 N-부착된) 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일, 또는 (모두 C-부착된) 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일일 수 있다. 헤테로환형 기는 벤조-융합된 고리 시스템, 및 1개 또는 2개의 옥소(=O) 부분으로 치환된 고리 시스템, 예컨대, 피롤리딘-2-온을 포함한다. 헤테로환 고리는 구조에 따라 일라디칼 또는 이라디칼 헤테로환 기(즉, 헤테로사이클렌 기)일 수 있다.

[0064]

용어 "헤테로아릴" 또는 대안적으로 "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴 기를 지칭한다. N 함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 부분은 고리의 골격 원자들 중 하나 이상의 골격 원자가 질소 원자인 방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기의 실례로는 하기 부분들이 있으나 이들로 한정되지 않는다:



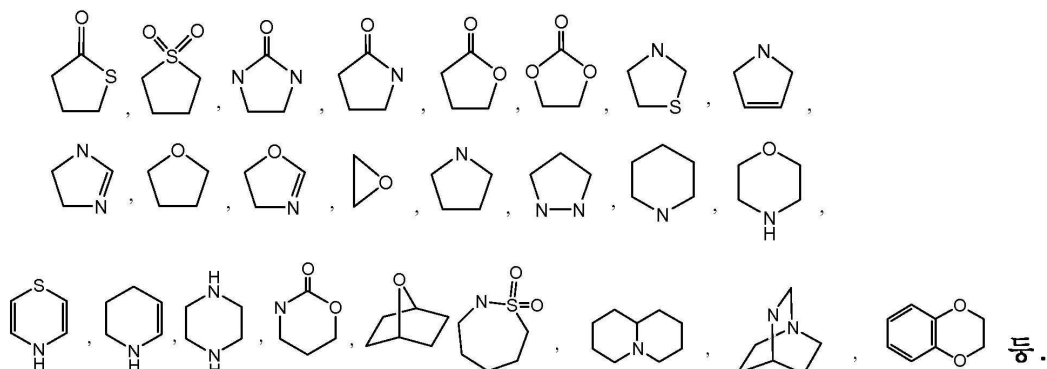
[0065]

는 구조에 따라 일라디칼 또는 이라디칼 헤테로환 기(즉, 헤테로아릴렌 기)일 수 있다.

[0066]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비방향족 헤테로환", "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로지환족"은 고리를 형성하는 하나 이상의 원자가 헤테로원자인 비방향족 고리를 지칭한다. "비방향족 헤테로환" 또는 "헤테로사이클로알킬" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬 기를 지칭한다. 상기 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 고리는 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 9개 초과 원자에 의해 형성될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 고리는 임의적으로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 비방향족 헤테로환은 하나 이상의 카보닐 또는 티오카보닐 기, 예컨대, 옥소 함유 기 및 티오 함유 기를 함유한다. 헤테로사이클로알킬의 예로는 락탐, 락톤, 환형 이미드, 환형 티오이미드, 환형 카바메이트, 테트라하이드로티오피란, 4H-피란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-

디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 디옥소피페라진, 하이단토인, 디하이드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘 및 1,3-옥사티올란이 있으나 이들로 한정되지 않는다. 비방향족 헤테로환으로도 지칭되는 헤테로사이클로알킬 기의 실례로는 하기 기들이 있으나 이들로 한정되지 않는다:



[0067]

용어 "헤테로지환족"은 단당류, 이당류 및 다당류를 포함하나 이들로 한정되지 않는 모든 고리 형태의 탄수화물도 포함한다. 헤테로사이클로알킬 기는 구조에 따라 일라디칼 또는 이라디칼 헤테로사이클로알킬 기(즉, 헤테로사이클로알킬렌 기)일 수 있다.

[0068]

용어 "할로", 또는 대안적으로 "할로젠" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

[0069]

용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로알키닐" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 수소가 할로젠 원자로 치환되어 있는 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 구조를 포함한다. 2개 이상의 수소 원자들이 할로젠 원자로 치환되어 있는 일부 실시양태에서, 상기 할로젠 원자들은 서로 모두 동일하다. 2개 이상의 수소 원자들이 할로젠 원자로 치환되어 있는 다른 실시양태에서, 상기 할로젠 원자들은 서로 모두 동일하지 않다.

[0070]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "플루오로알킬"은 하나 이상의 수소가 불소 원자로 치환되어 있는 알킬 기를 지칭한다. 플루오로알킬 기의 예로는 $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ 등이 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0071]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알킬", "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 하나 이상의 골격쇄 원자가 헤테로원자, 예를 들면, 산소, 질소, 황, 규소, 인 또는 이들의 조합인 임의적으로 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼을 포함한다. 헤테로원자(들)는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치, 또는 헤테로알킬 기가 분자의 나머지 부분에 부착되어 있는 위치에 배치될 수 있다. 예로는 $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 이 있으나 이들로 한정되지 않는다. 또한, 예를 들면, $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 의 경우에서와 같이 2개 이하의 헤테로원자가 연속적으로 존재할 수 있다.

[0072]

용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 원자를 지칭한다. 헤테로원자는 전형적으로 산소, 황, 질소, 규소 및 인으로부터 독립적으로 선택되지만 이들 원자들로 한정되지 않는다. 2개 이상의 헤테로원자가 존재하는 실시양태에서, 상기 2개 이상의 헤테로원자는 서로 모두 동일할 수 있거나, 또는 상기 2개 이상의 헤테로원자들 중 일부 또는 전부는 서로 각각 상이할 수 있다.

[0073]

용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결된 원자들이 보다 큰 하위구조의 일부인 것으로 간주될 때 2개의 원자들 또는 2개의 부분들 사이의 화학적 결합을 지칭한다.

[0074]

"이소시아네이트" 기는 $-NCO$ 기를 지칭한다.

[0075]

"이소티오시아네이트" 기는 $-NCS$ 기를 지칭한다.

[0076]

용어 "부분"은 분자의 특정 절편 또는 기능성 기를 지칭한다. 화학 부분은 종종 분자 내에 묻혀 있거나 분자에

부착되어 있는 화학 물질로서 인식된다.

- [0077] "설퍼닐" 기는 $-S(=O)-R$ 을 지칭한다.
- [0078] "설포닐" 기는 $-S(=O)_2-R$ 을 지칭한다.
- [0079] "티오알콕시" 또는 "알킬티오" 기는 $-S-$ 알킬 기를 지칭한다.
- [0080] "알킬티오알킬" 기는 $-S-$ 알킬 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0081] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "O-카복시" 또는 "아실옥시"는 화학식 $RC(=O)O-$ 의 기를 지칭한다.
- [0082] "카복시"는 $-C(O)OH$ 라디칼을 의미한다.
- [0083] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아세틸"은 화학식 $C(=O)CH_3$ 의 기를 지칭한다.
- [0084] "아실"은 기 $-C(O)R$ 을 지칭한다.
- [0085] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "트리할로메탄설포닐"은 화학식 $X_3CS(=O)_2-$ 의 기를 지칭하고, 이때 X는 할로겐이다.
- [0086] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "시아노"는 화학식 $-CN$ 의 기를 지칭한다.
- [0087] "시아노알킬"은 하나 이상의 시아노 기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다.
- [0088] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "N-설포닐아미도" 또는 "설포닐아미노"는 화학식 $RS(=O)_2NH-$ 의 기를 지칭한다.
- [0089] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "O-카바밀"은 화학식 $-OC(=O)NR_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0090] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "N-카바밀"은 화학식 $ROC(=O)NH-$ 의 기를 지칭한다.
- [0091] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "O-티오카바밀"은 화학식 $-OC(=S)NR_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0092] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "N-티오카바밀"은 화학식 $ROC(=S)NH-$ 의 기를 지칭한다.
- [0093] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "C-아미도"는 화학식 $-C(=O)NR_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0094] "아미노카보닐"은 $-CONH_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0095] 본원에서 사용된 바와 같이, "N-아미도"는 화학식 $RC(=O)NH-$ 의 기를 지칭한다.
- [0096] 본원에서 사용된 바와 같이, 숫자 표기 없이 그 자체로 언급되어 있는 치환기 "R"은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, (고리 탄소를 통해 결합된) 헤테로아릴 및 (고리 탄소를 통해 결합된) 비방향족 헤테로환으로부터 선택된 치환기를 지칭한다.
- [0097] 용어 "임의적으로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로지환족, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설포, 아릴설포, 시아노, 할로, 아실, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 아미노(일치환된 아미노 기 및 일치환된 아미노 기를 포함) 및 이들의 보호된 유도체로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기(들)로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들면, 임의적 치환기는 L_sR_s 일 수 있고, 이때 각각의 L_s 는 결합, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-(\text{치환된 또는 비치환된 } C_1-C_6\text{알킬})$ 및 $-(\text{치환된 또는 비치환된 } C_2-C_6\text{알케닐})$ 로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R_s 는 H, (치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬), (치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬), 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 상기 치환기들의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 당업자에게 공지되어 있고 참고문헌, 예컨대, 상기 문헌(Greene and Wuts)에서 발견될 수 있다.
- [0098] 용어 "마이클 수용자 부분"은 마이클 반응에 참여할 수 있는 작용기를 지칭하고, 이때 신규 공유결합이 마이클 수용자 부분과 공여자 부분 사이에 형성된다. 마이클 수용자 부분은 친전자체이고, "공여자 부분"은 친핵체이다.
- [0099] 용어 "친핵체" 또는 "친핵성"은 전자가 풍부한 화합물 또는 이의 부분을 지칭한다. 친핵체의 일례로는 분자의

시스템인 잔기, 예컨대, Btk의 Cys481이 있으나 결코 이로 한정되지 않는다.

- [0100] 용어 "친전자체" 또는 "친전자성"은 전자가 부족한 또는 전자가 결핍된 분자 또는 이의 부분을 지칭한다. 친전자체의 예로는 마이클 수용자 부분이 있으나 결코 이로 한정되지 않는다.
- [0101] 본원에서 사용된 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여 용어 "허용가능한" 또는 "약학적으로 허용가능한"은 치료될 대상체의 일반적인 건강에 대한 지속적인 유해 효과를 나타내지 않거나 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 없애지 않고 상대적으로 무독성을 나타낸다는 것을 의미한다.
- [0102] 본원에서 사용된 바와 같이, "B 세포 림프증식성 장애(BCLD) 생체마커"는 BCLD 관련 병태 또는 질환의 징후인 (혈액, 다른 체액 또는 조직에서 발견된) 임의의 생물학적 분자 또는 임의의 염색체 이상(abnormality)을 의미한다.
- [0103] 본원에서 사용된 바와 같이, "종양"은 악성이든 아니면 양성이든 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 및 모든 전구암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "신생물성"은 악성이든 아니면 양성이든 비정상적인 조직 성장을 초래하는 임의의 형태의 이상조절된 또는 비조절된 세포 성장을 지칭한다. 따라서, "신생물성 세포"는 이상조절된 또는 비조절된 세포 성장을 갖는 악성 세포 및 양성 세포를 포함한다.
- [0104] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는, 포유동물의 생리학적 병태를 지칭하거나 기술한다. 암의 예로는 B 세포 림프증식성 장애(BCLD), 예컨대, 림프종 및 백혈병, 및 고형 종양이 있으나 이들로 한정되지 않는다. "B 세포 관련 암" 또는 "B 세포 계열의 암"은 이상조절된 또는 비조절된 세포 성장이 B 세포와 관련되어 있는 임의의 유형의 암을 의미한다.
- [0105] 암과 관련하여 "불응성"은 특정 암이 특정 치료제를 사용한 치료에 대한 내성을 나타내거나 상기 치료에 반응하지 않는다는 것을 의미한다. 암은 특정 치료제를 사용한 치료의 개시부터 상기 특정 치료제를 사용한 치료에 대한 불응성을 나타낼 수 있거나(즉, 상기 치료제에의 초기 노출에 반응하지 않을 수 있거나), 또는 상기 치료제를 사용한 제1 치료 기간의 과정에 걸쳐 또는 상기 치료제를 사용한 후속 치료 기간 동안 상기 치료제에 대한 내성을 발달시킨 결과로서 상기 특정 치료제를 사용한 치료에 대한 불응성을 나타낼 수 있다.
- [0106] "작용제(agonist) 활성화"는 물질이 작용제로서 작용한다는 것을 의미한다. 작용제는 세포 상의 수용체와 조합되어 상기 수용체의 천연 리간드에 의해 개시되는 반응 또는 활성과 유사하거나 동일한 반응 또는 활성을 개시한다.
- [0107] "길항제 활성화"는 물질이 길항제로서 작용한다는 것을 의미한다. Btk의 길항제는 Btk에 의해 매개되는 임의의 반응의 유도를 방지하거나 감소시킨다.
- [0108] "유의한" 작용제 활성화는 B 세포 반응의 분석에서 측정되었을 때 중성 물질 또는 음성 대조군에 의해 유도된 작용제 활성화보다 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 이상 더 높은 작용제 활성을 의미한다. 바람직하게는, "유의한" 작용제 활성화는 B 세포 반응의 분석에서 측정되었을 때 중성 물질 또는 음성 대조군에 의해 유도된 작용제 활성화보다 2배 이상 또는 3배 이상 더 높은 작용제 활성화이다. 따라서, 예를 들면, 관심 있는 B 세포 반응이 B 세포 증식인 경우, "유의한" 작용제 활성화는 중성 물질 또는 음성 대조군에 의해 유도된 B 세포 증식 수준보다 2배 이상 또는 3배 이상 더 높은 B 세포 증식 수준의 유도일 것이다.
- [0109] "유의한 작용제 활성을 나타내지 않는" 물질은 중성 물질 또는 음성 대조군에 의해 유도된 작용제 활성화보다 약 25% 이하로 더 높은, 바람직하게는 B 세포 반응의 분석에서 측정되었을 때 중성 물질 또는 음성 대조군에 의해 유도된 작용제 활성화보다 약 20% 이하로 더 높은, 15% 이하로 더 높은, 10% 이하로 더 높은, 5% 이하로 더 높은, 1% 이하로 더 높은, 0.5% 이하로 더 높은 또는 심지어 약 0.1% 이하로 더 높은 작용제 활성을 나타낼 것이다.
- [0110] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제 치료제는 길항제 항-Btk 항체이다. 이러한 항체는 인간 세포에서 Btk 항원에 결합되었을 때 전술된 바와 같은 유의한 작용제 활성을 나타내지 않는다. 본 발명의 한 실시양태에서, 길항제 항-Btk 항체는 하나의 세포 반응에서 유의한 작용제 활성을 나타내지 않는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 길항제 항-Btk 항체는 하나 초과(예를 들면, 증식 및 분화, 또는 증식, 분화 및 B 세포의 경우 항체 생성)의 분석에서 유의한 작용제 활성을 나타내지 않는다.
- [0111] "Btk 매개 신호전달"은 Btk의 활성화에 직접적으로 또는 간접적으로 의존하는 임의의 생물학적 활성을 의미한다. Btk 매개 신호전달의 예는 Btk 발현 세포의 증식 및 생존, 및 Btk 발현 세포 내의 하나 이상의 Btk 신호전달 경로의 자극을 유발하는 신호이다.

- [0112] Btk "신호전달 경로" 또는 "신호 전달도입 경로"는 Btk의 활성화로부터 비롯되고 신호 경로를 통해 전달되었을 때 신호전달 캐스케이드(cascade)에서 하나 이상의 하류 분자의 활성화를 유발하는 신호를 발생시키는 하나 이상의 생화학적 반응 또는 생화학적 반응 군을 의미하기 위한 것이다. 신호 전달도입 경로는 세포의 원형질막을 가로질러 세포 표면으로부터의 신호 전달, 일련의 신호 전달도입 분자 중 하나 이상의 신호 전달도입 분자를 통한 신호 전달, 세포의 세포질을 통한 신호 전달 및 몇몇 경우 세포 핵 내로의 신호 전달을 유발하는 다수의 신호 전달도입 분자를 포함한다. 본 발명에서 특히 관심을 갖는 것은 궁극적으로 NF- κ B 신호전달 경로를 통한 NF- κ B의 활성화를 조절하는(향상시키거나 억제하는) Btk 신호 전달도입 경로이다.
- [0113] 본 발명의 방법은 일부 실시양태에서 이들 방법에서 일부 BCLD 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하기 위해 항체를 사용하는 암 치료 방법에 관한 것이다. 하기 용어 및 정의가 이러한 항체에 적용된다.
- [0114] "항체"와 "면역글로불린(Ig)"은 동일한 구조적 특징을 갖는 당단백질이다. 이 용어들은 동의어로 사용된다. 몇몇 경우, 면역글로불린의 항원 특이성이 공지되어 있을 수 있다.
- [0115] 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고 완전히 조립된 항체, 항원에 결합할 수 있는 항체 단편(예를 들면, Fab, F(ab')₂, Fv, 단일쇄 항체, 디아바디, 항체 키메라, 혼성체 항체, 이중특이적 항체, 인간화된 항체 등), 및 이들을 포함하는 재조합 펩티드를 포함한다.
- [0116] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단일클론 항체" 및 "mAb"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하고, 즉 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이를 제외하고 상기 집단을 포함하는 개별 항체들은 동일하다.
- [0117] "천연 항체" 및 "천연 면역글로불린"은 통상적으로 2개의 동일한 경(L)쇄 및 2개의 동일한 중(H)쇄로 구성된 약 150,000 달톤의 이종사량체 당단백질이다. 각각의 경쇄는 하나의 이황화 공유결합에 의해 중쇄에 연결되지만, 이황화 결합의 수는 상이한 면역글로불린 동종형의 중쇄들 사이에서 다양하다. 또한, 각각의 중쇄 및 경쇄는 일정한 간격을 두고 존재하는 쇠내 이황화 가교를 갖는다. 각각의 중쇄는 가변 도메인(V_H)에 이어서 다수의 불변 도메인을 한 말단에서 갖는다. 각각의 경쇄는 한 말단에서 가변 도메인(V_L)을 갖고 다른 말단에서 불변 도메인을 갖는데, 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬되어 있고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬되어 있다. 특정 아미노산 잔기들이 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인 사이의 계면을 형성하는 것으로 생각된다.
- [0118] 용어 "가변"은 가변 도메인의 일부 부분이 항체들 사이에 서열에서 광범위하게 상이하다는 사실을 의미한다. 가변 영역은 항원 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 가변성은 항체의 가변 도메인 전체에 균일하게 분포되어 있지 않다. 상기 가변성은 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인 둘다에서 상보성 결정 영역(CDR) 또는 초가변(hypervariable) 영역으로 지칭되는 3개의 절편에 집중되어 있다. 가변 도메인의 보다 잘 보존된 부분은 골격(FR) 영역으로 지칭된다. 천연 중쇄 및 경쇄 각각의 가변 도메인은 루프 연결을 형성하고 몇몇 경우 β 주름 쉬트(β -pleated-sheet) 구조의 일부를 형성하는 3개의 CDR에 의해 연결된, 주로 β 주름 쉬트 입체구조를 채택하는 4개의 FR 영역을 포함한다. 각각의 쇠 내의 CDR은 FR 영역에 의해 서로 가깝게 인접하여 위치하고 있고, 다른 쇠로부터의 CDR과 함께 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다(예를 들면, 문헌(Kabat et al. (1991) NIH Publ. No. 91-3242, Vol. I, pages 647-669) 참조). 불변 도메인은 항체와 항원의 결합에 직접적으로 관여하지 않지만 다양한 이펙터 기능, 예컨대, Fc 수용체(FcR) 결합, 항체 의존적 세포 독성에의 항체의 참여, 보체 의존적 세포독성의 개시 및 비만 세포 탈과립화를 나타낸다.
- [0119] 용어 "초가변 영역"은 본원에서 사용될 때 항원 결합을 책임지는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기(즉, 경쇄 가변 도메인 내의 잔기 24-34(L1), 50-56(L2) 및 89-97(L3), 및 중쇄 가변 도메인 내의 잔기 31-35(H1), 50-65(H2) 및 95-102(H3))(Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md.), 및/또는 "초가변 루프"로부터의 아미노산 잔기(즉, 경쇄 가변 도메인 내의 잔기 26-32(L1), 50-52(L2) 및 91-96(L3), 및 중쇄 가변 도메인 내의 잔기 (H1), 53-55(H2) 및 96-101(L3))(Clothia and Lesk, (1987) J. Mol. Biol., 196:901-917)를 포함한다. "골격" 또는 "FR" 잔기는 본원에서 간주된 바와 같이 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.
- [0120] "항체 단편"은 온전한 항체의 일부, 바람직하게는 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예로는 Fab, F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체(Zapata et al. (1995) Protein Eng. 10:1057-

1062); 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체가 있다. 항체의 파파인(papain) 분해는 각각 단일 항원 결합 부위를 갖는, "Fab" 단편으로 지칭되는 2개의 동일한 항원 결합 단편, 및 잔류 "Fc" 단편(이의 명칭은 용이하게 결정화되는 그의 능력을 반영함)을 생성한다. 펩신 처리는 2개의 항원 조합 부위를 갖고 여전히 항원에 가교결합할 수 있는 $F(ab')_2$ 단편을 생성한다.

[0121] "Fv"는 완전한 항원 인식 및 결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 영역은 단단한 비공유결합으로 연결된 하나의 중쇄 가변 도메인 및 하나의 경쇄 가변 도메인으로 구성된 이량체로 구성된다. 이 입체구조에서 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR들이 상호작용하여 V_H-V_L 이량체의 표면 상에서 항원 결합 부위를 한정한다. 종합하건대, 6개의 CDR들은 항원 결합 특이성을 항체에 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 대해 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)조차도 비록 전체 결합 부위보다 더 낮은 친화성으로 항원에 결합하지만 항원을 인식하여 상기 항원에 결합하는 능력을 갖는다.

[0122] Fab 단편은 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(C_{H1})도 함유한다. Fab 단편은 항체 힌지(hinge) 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 몇몇 잔기가 중쇄 CH_1 도메인의 카복시 말단에 추가됨으로써 Fab' 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 자유 티올 기를 보유하는 Fab'에 대한 본원의 표기이다. Fab' 단편은 $F(ab')_2$ 단편의 중쇄 이황화 가교의 환원에 의해 생성된다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링도 공지되어 있다.

[0123] 임의의 척추동물 종으로부터의 항체(면역글로불린)의 "경쇄"는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 카파(κ) 및 람다(λ)로 지칭되는 2종의 명확히 상이한 유형들 중 하나로 지정될 수 있다.

[0124] 면역글로불린은 그의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라 상이한 부류(class)로 지정될 수 있다. 인간 면역글로불린의 5종의 주요 부류, 즉 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위부류(동종형), 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 더 나누어질 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 지정된다. 면역글로불린의 상이한 부류의 하위유닛 구조 및 3차원적 입체구조는 잘 공지되어 있다. 상이한 동종형은 상이한 이펙터 기능을 갖는다. 예를 들면, 인간 IgG1 및 IgG3 동종형은 ADCC(항체 의존적 세포 매개 세포독성) 활성을 갖는다.

[0125] 단어 "표지"는 본원에서 사용될 때 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 접합되어 "표지된" 항체를 발생시키는 검출가능한 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 표지는 그 자체가 검출될 수 있거나(예를 들면, 방사성 동위원소 표지 또는 형광 표지), 또는 효소 표지의 경우 검출될 수 있는 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변형을 촉매 작용할 수 있다.

[0126] 본원에서 사용된 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여 용어 "허용가능한" 또는 "약학적으로 허용가능한"은 치료될 대상체의 일반적인 건강에 대한 지속적인 유해 효과를 나타내지 않거나 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 없애지 않고 상대적으로 무독성을 나타낸다는 것을 의미한다.

[0127] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "작용제"는 그의 존재가 단백질, 예를 들면, Btk에 대한 천연 발생 리간드의 존재로부터 발생된 생물학적 활성과 동일한 상기 단백질의 생물학적 활성을 발생시키는 화합물을 지칭한다.

[0128] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "부분적 작용제"는 그의 존재가 단백질에 대한 천연 발생 리간드의 존재로부터 발생된 생물학적 활성과 동일한 유형의 상기 단백질의 생물학적 활성을 보다 낮은 크기로 발생시키는 화합물을 지칭한다.

[0129] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "길항제"는 그의 존재가 단백질의 생물학적 활성의 크기를 감소시키는 화합물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 길항제의 존재는 단백질, 예를 들면, Btk의 생물학적 활성을 완전히 억제한다. 일부 실시양태에서, 길항제는 억제제이다.

[0130] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "브루톤 티로신 인산화효소(Btk)"는 예를 들면, 미국 특허 제6,326,469호에 개시된 바와 같은 호모 사피엔스로부터의 브루톤 티로신 인산화효소(유전자은행(GenBank) 접수 번호 NP_000052)를 지칭한다.

[0131] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "브루톤 티로신 인산화효소 상동체"는 브루톤 티로신 인산화효소의 오르톨로그(ortholog), 예를 들면, 마우스로부터의 오르톨로그(유전자은행 접수 번호 AAB47246), 개로부터의 오르톨로그(유전자은행 접수 번호 XP_549139.), 래트로부터의 오르톨로그(유전자은행 접수 번호 NP_001007799), 닭으로부터의 오르톨로그(유전자은행 접수 번호 NP_989564) 또는 제브라 피쉬로부터의 오르톨로그(유전자은행 접수 번호

XP_698117), 및 브루톤 티로신 인산화효소의 하나 이상의 기질(예를 들면, 아미노산 서열 "AVLESEEEYSSARQ"을 갖는 펩티드 기질)에 대한 인산화효소 활성을 나타내는 상기 나열된 오르톨로그들 중 임의의 오르톨로그의 융합 단백질을 지칭한다.

[0132] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "공-투여" 또는 "병용 치료" 등은 선택된 치료제들을 단일 환자에게 투여하는 것을 포괄하기 위한 것이고 상기 치료제들이 동일한 또는 상이한 시간에서 동일한 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여되는 치료를 포함하기 위한 것이다.

[0133] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현(예를 들면, 약학적 종양축소(debulking)) 유발할, 투여되는 Btk 억제제 또는 Btk 억제제 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 예를 들면, 진단 및/또는 예후 용도를 위한 "유효량"은 과도한 불리한 부작용 없이 혈액 중의 림프구 하위집단의 임상적으로 유의한 감소, 증가 또는 출현을 제공하기 위해 요구되는, 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별 사례(case)에서 적절한 "유효량"은 기법, 예컨대, 용량 상승 연구를 이용함으로써 결정될 수 있다.

[0134] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료 유효량"은 B 세포 림프증식성 장애(BCLD)의 증상들 중 하나 이상의 증상을 어느 정도까지 경감시킬, 투여되는 약제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 BCLD의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경일 수 있다. 용어 "치료 유효량"은 예를 들면, 예방 유효량을 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 "유효량"은 과도한 불리한 부작용 없이 원하는 약리 효과 또는 치료 개선을 달성하기에 효과적인 양이다. "유효량" 또는 "치료 유효량"은 화학식 A, 화학식 B, 화학식 C 및 화학식 D 중 임의의 화학식의 화합물의 대사작용의 변경; 대상체의 연령, 체중 및 일반적인 상태; 치료될 병태; 치료될 병태의 중증도; 및 처방 의사의 판단으로 인해 대상체마다 상이할 수 있다. 예를 들면, 치료 유효량은 용량 상승 임상 시험을 포함하나 이로 한정되지 않는 관용적인 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0135] 용어 "향상시킨다" 또는 "향상시키는"은 효능 또는 지속기간에 있어서 원하는 효과를 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 예를 들면, 치료제의 효과를 "향상시키는"은 효능 또는 지속기간에 있어서 질환, 장애 또는 병태의 치료 동안 치료제의 효과를 증가시키거나 연장시키는 능력을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "향상 유효량"은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료제의 효능을 향상시키기에 적합한 양을 지칭한다. 환자에서 사용될 때, 이 용도에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 선행 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 의해 좌우될 것이다.

[0136] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상동성 시스템"은 본원에 정의된 바와 같이 브루톤 티로신 인산화효소의 시스템 481의 위치에 상응하는 서열 위치 내에서 발견된 시스템 잔기를 지칭한다. 예를 들면, 시스템 482는 브루톤 티로신 인산화효소의 래트 오르톨로그의 상동성 시스템이고; 시스템 479는 닭 오르톨로그의 상동성 시스템이고; 시스템 481은 제브라 피쉬 오르톨로그의 상동성 시스템이다. 또 다른 예에서, TXK, 즉 브루톤 티로신과 관련된 Tec 인산화효소 과 구성원의 상동성 시스템은 Cys350이다. 전세계적 웹사이트(kinase.com/human/kinome/phylogeny.html)에서 공개된 티로신 인산화효소(TK)의 서열 정렬도 참조한다.

[0137] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "동일한"은 동일한 2개 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 또한, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 동일한"은 비교 창에 걸쳐, 또는 비교 알고리즘의 이용 또는 수동 정렬 및 시각적 조사에 의해 측정된 표시된 영역에 걸쳐 최대 상응성에 대해 비교되고 정렬되었을 때 동일한 순차적 유닛을 일정한 백분율로 갖는 2개 이상의 서열들을 지칭한다. 예를 들면, 2개 이상의 서열들은 순차적 유닛이 특정된 영역에 걸쳐 약 60% 동일한, 약 65% 동일한, 약 70% 동일한, 약 75% 동일한, 약 80% 동일한, 약 85% 동일한, 약 90% 동일한 또는 약 95% 동일한 경우 "실질적으로 동일"할 수 있다. 이러한 백분율은 2개 이상의 서열들의 "% 동일성"을 기술한다. 서열의 동일성은 길이에 있어서 약 75개 내지 100개 이상의 순차적 유닛을 갖는 영역에 걸쳐, 길이에 있어서 약 50개의 순차적 유닛을 갖는 영역에 걸쳐, 또는 특정되지 않은 경우 전체 서열에 걸쳐 존재할 수 있다. 이 정의는 시험 서열의 상보체도 지칭한다. 예를 들면, 2개 이상의 폴리펩티드 서열들은 아미노산 잔기들이 동일한 경우 동일하지만, 2개 이상의 폴리펩티드 서열들은 아미노산 잔기들이 특정된 영역에 걸쳐 약 60% 동일한, 약 65% 동일한, 약 70% 동일한, 약 75% 동일한, 약 80% 동일한, 약 85% 동일한, 약 90% 동일한 또는 약 95% 동일한 경우 "실질적으로 동일"하다. 동일성은 길이에 있어서 약 75개 내지 100개 이상의 아미노산을 갖는 영역에 걸쳐, 길이에 있어서 약 50개의 아미노산을 갖는 영역에 걸쳐, 또는 특정되지 않은 경우 폴리펩티드 서열의 전체 서열에 걸쳐 존재할 수 있다. 또한, 예를 들면, 2개 이상의 폴리뉴클레오티드 서열들은 핵산 잔기들이 동일한 경우 동일하지만, 2개 이상의 폴리뉴클레오티드 서열들은 핵산 잔기들이 특정된 영역에 걸쳐 약 60% 동일한, 약 65% 동일한, 약 70% 동일한, 약 75% 동일한, 약 80% 동일한, 약 85% 동일한, 약 90% 동일한 또는 약 95% 동일한 경우 "실질적으로 동일"하다. 동일성은 길이에 있어서 약 75개 내지 100개 이상의 핵산을 갖는 영역에 걸쳐, 길이에 있어서 약 50개의 핵산을 갖는 영역에 걸쳐, 또는 특정되지 않은 경우 전체 서열에 걸쳐 존재할 수 있다.

90% 동일한 또는 약 95% 동일한 경우 "실질적으로 동일"하다. 동일성은 길이가 약 75개 내지 100개 이상의 핵산 인 영역에 걸쳐, 길이가 약 50개의 핵산인 영역에 걸쳐, 또는 특정되지 않은 경우 폴리뉴클레오타이드 서열의 전체 서열에 걸쳐 존재할 수 있다.

[0138] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "억제한다", "억제하는" 또는 인산화효소의 "억제제"는 효소적 인산전달효소(phosphotransferase) 활성의 억제를 의미한다.

[0139] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비가역적 억제제"는 표적 단백질(예를 들면, 인산화효소)과의 접촉 시 단백질과의 또는 단백질 내의 신규 공유결합을 형성하여 상기 표적 단백질의 생물학적 활성들 중 하나 이상의 생물학적 활성(예를 들면, 인산전달효소 활성)이 비가역적 억제제의 후속 존재 또는 부재에도 불구하고 감소되거나 제거되게 하는 화합물을 지칭한다.

[0140] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비가역적 Btk 억제제"는 Btk의 아미노산 잔기와 공유결합을 형성할 수 있는 Btk의 억제제를 지칭한다. 한 실시양태에서, Btk의 비가역적 억제제는 Btk의 Cys 잔기와 공유결합을 형성할 수 있고; 특정 실시양태에서, 상기 비가역적 억제제는 Btk의 Cys481 잔기(또는 이의 상동체), 또는 또 다른 티로신 인산화효소의 상동성 상응하는 위치에 존재하는 시스테인 잔기와 공유결합을 형성할 수 있다.

[0141] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 관심 있는 성분을 관심 없는 성분들로부터 분리하고 제거하는 것을 의미한다. 단리된 물질은 건조 또는 반건조 상태로 존재할 수 있거나, 또는 수용액을 포함하나 이로 한정되지 않는 용액 중에 존재할 수 있다. 단리된 성분은 균질한 상태로 존재할 수 있거나, 또는 단리된 성분은 추가 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학 조성물의 일부일 수 있다. 예를 들면, 핵산 또는 단백질은 이러한 핵산 또는 단백질이 천연 상태에서 이들과 관련되어 있는 세포 성분들 중 적어도 일부를 갖지 않은 경우, 또는 상기 핵산 또는 단백질이 그의 생체내 또는 시험관내 생성 농도보다 더 높은 수준으로 농축된 경우 "단리되어" 있다. 또한, 예를 들면, 유전자는 이 유전자의 측면에 존재하여 관심 있는 유전자 이외의 단백질을 코딩하는 개방 판독 프레임(open reading frame)으로부터 분리된 경우 단리되어 있다.

[0142] 본원에 개시된 화합물의 "대사물질"은 상기 화합물이 대사된 경우 형성된 상기 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사물질"은 상기 화합물이 대사된 경우 형성된 상기 화합물의 생물학적 활성 유도체를 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대사된"은 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 과정 전체(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매작용되는 반응, 예컨대, 산화 반응을 포함하나 이들로 한정되지 않음)를 의미한다. 따라서, 효소는 화합물에 대한 특정 구조적 변경을 유발할 수 있다. 예를 들면, 사이토크롬 P450은 다양한 산화 반응 및 환원 반응을 촉매작용하는 반면, 유리된 디포스페이트 글루쿠로닐 전달효소는 활성화된 글루쿠론산 분자가 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카복실산, 아민 및 자유 설프하이드릴 기로 전달되는 것을 촉매작용한다. 대사에 대한 추가 정보는 문헌(The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996))으로부터 취득될 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 대사물질은 숙주에의 화합물의 투여 및 상기 숙주로부터의 조직 샘플의 분석에 의해, 또는 화합물과 간세포의 시험관내 항온처리 및 발생된 화합물의 분석에 의해 확인될 수 있다. 상기 방법들 둘다가 당분야에서 잘 공지되어 있다. 몇몇 실시양태에서, 화합물의 대사물질은 산화 과정에 의해 형성되고 상응하는 하이드록시 함유 화합물에 상응한다. 몇몇 실시양태에서, 화합물은 약리학적 활성 대사물질로 대사된다.

[0143] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조절한다"는 예를 들면, 표적의 활성을 향상시키는 것, 표적의 활성을 억제하는 것, 표적의 활성을 한정하는 것 또는 표적의 활성을 연장하는 것을 포함하는, 표적의 활성을 변경시키기 위해 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용한다는 것을 의미한다.

[0144] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조절제"는 분자의 활성을 변경시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들면, 조절제는 이 조절제의 부재 하에서의 활성의 크기에 비해 분자의 일부 활성의 크기를 증가시킬 수 있거나 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 조절제는 분자의 하나 이상의 활성의 크기를 감소시키는 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 분자의 하나 이상의 활성을 완전히 방해한다. 일부 실시양태에서, 조절제는 분자의 하나 이상의 활성의 크기를 증가시키는 활성화제이다. 일부 실시양태에서, 조절제의 존재는 이 조절제의 부재 하에서 발생되지 않는 활성을 발생시킨다.

[0145] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "선택적 결합 화합물"은 하나 이상의 표적 단백질의 임의의 일부에 선택적으로 결합하는 화합물을 지칭한다.

[0146] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "선택적으로 결합한다"는 비표적 단백질에 결합하는 경우의 친화성보다 더 높은 친화성으로 표적 단백질, 예컨대, Btk에 결합하는 선택적 결합 화합물의 능력을 의미한다. 일부 실시양태에

서, 특이적 결합은 비표적에 대한 친화성보다 10배, 50배, 100배, 250배, 500배 또는 1000배 이상 더 높은 친화성으로 표적에 결합하는 것을 의미한다.

[0147] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "선택적 조절제"는 비표적 활성화에 비해 상대적으로 표적 활성을 선택적으로 조절하는 화합물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 특이적 조절제는 비표적 활성화보다 10배, 50배, 100배, 250배, 500배 또는 1000배 이상 더 많이 표적 활성을 조절하는 것을 의미한다.

[0148] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 정제된"은 통상적으로 정제 전에 관심 있는 성분과 함께 동반되거나 상호작용하는 다른 성분을 실질적으로 또는 본질적으로 갖지 않을 수 있는 관심 있는 성분을 의미한다. 예를 들면, 관심 있는 성분은 관심 있는 성분의 체제가 (건조 중량을 기준으로) 약 30% 미만, 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만의 오염 성분을 함유하는 경우 "실질적으로 정제"될 수 있다. 따라서, 관심 있는 "실질적으로 정제된" 성분은 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 이보다 높은 순도를 가질 수 있다.

[0149] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 목적이 되는 동물을 지칭한다. 예를 들면, 대상체는 인간을 포함하나 이로 한정되지 않는 포유동물을 포함할 수 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0150] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "표적 활성화"는 선택적 조절제에 의해 조절될 수 있는 생물학적 활성을 지칭한다. 일부 예시적 표적 활성화는 결합 친화성, 신호 전달도입, 효소적 활성화, 종양 성장, 및 B 세포 림프증식성에 병리와 관련된 특정 생체마커에 대한 효과를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0151] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "표적 단백질"은 선택적 결합 화합물에 의해 결합될 수 있는 단백질의 분자 또는 일부를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 표적 단백질은 Btk이다.

[0152] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태, 또는 이의 증상의 완화, 경감 또는 호전; 질환 또는 병태, 또는 이의 증상의 관리; 추가 증상의 예방; 증상의 근원적인 대사적 원인의 호전 또는 예방; 질환 또는 병태의 억제, 예를 들면, 질환 또는 병태의 발생의 정지; 질환 또는 병태의 경감; 질환 또는 병태의 퇴행 유발; 질환 또는 병태에 의해 유발된 병태의 경감; 또는 질환 또는 병태의 증상의 정지를 포함한다. 용어 "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방적 및/또는 치유적 치료를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0153] 본원에서 사용된 바와 같이, IC_{50} 은 최대 반응을 측정하는 분석에서 최대 반응의 50% 억제, 예컨대, Btk의 억제를 달성하는 특정 시험 화합물의 양, 농도 또는 용량을 의미한다.

[0154] 본원에서 사용된 바와 같이, EC_{50} 은 특정 시험 화합물에 의해 유도된, 유발된 또는 증강된 특정 반응의 최대 발현의 50%에서 용량 의존적 반응을 이끌어내는 특정 시험 화합물의 용량, 농도 또는 양을 의미한다.

[0155] 혈액 악성 종양

[0156] 일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL 또는 비-CLL/SLL 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 소포 림프종, 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종, 발렌스트롬 마크로글로블린혈증, 다발 골수종, 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고등급 B 세포 림프종 또는 림프절외 변연부 B 세포 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 급성 또는 만성 골수발생성(또는 골수성) 백혈병, 골수형성이상 증후군 또는 급성 림프모세포성 백혈병이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 비-호지킨 림프종(NHL)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 맨틀 세포 림프종(MCL)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 확산 B 대세포 림프종(DLBCL)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 확산 B 대세포 림프종(DLBCL)의 ABC 하위유형이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 확산 B 대세포 림프종(DLBCL)의 GCB 하위유형이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 발렌스트롬 마크로글로블린혈증(WM)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 다발 골수종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 버킷 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 소포 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 형질전환된 소포 림프종이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성

종양은 변연부 림프종이다.

[0157]

일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 재발된 또는 불응성 혈액 악성 종양이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 재발된 또는 불응성 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 재발된 또는 불응성 맨틀 세포 림프종, 재발된 또는 불응성 소포 림프종, 재발된 또는 불응성 CLL, 재발된 또는 불응성 SLL, 또는 재발된 또는 불응성 다발 골수종이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0158]

일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 고위험으로서 분류된 혈액 악성 종양이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 고위험 CLL 또는 고위험 SLL이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0159]

일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 무통성 혈액 악성 종양이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된

다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리톡시맵, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스이다.

[0160] 일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 형질전환된 혈액 악성 종양이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0161] B 세포 림프증식성 장애(BCLD)는 혈액의 신생물이고, 특히 비-호지킨 림프종, 다발 골수종 및 백혈병을 포괄한다. BCLD는 (림프종의 경우에서와 같이) 림프 조직 또는 (백혈병 및 골수종의 경우에서와 같이) 골수에서 유래할 수 있고, 림프구 또는 백혈구의 비조절된 성장과 관련되어 있다. BCLD의 많은 하위유형, 예를 들면, 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 비-호지킨 림프종(NHL)이 존재한다. BCLD의 질환 경과 및 치료는 BCLD 하위유형에 의해 좌우되지만, 각각의 하위유형 내에서조차도 임상 표시, 형태적 외관 및 치료에 대한 반응이 불균질하다.

[0162] 악성 림프종은 주로 림프 조직 내에 존재하는 세포의 신생물성 형질전환체이다. 악성 림프종의 2개 군은 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종(NHL)이다. 이들 두 유형의 림프종들은 망상내피 조직을 침윤한다. 그러나, 이들은 기원이 되는 신생물성 세포, 질환의 부위, 전반적인 증상의 존재 및 치료에 대한 반응에서 상이하다(Freedman et al., "Non-Hodgkin's Lymphomas" Chapter 134, Cancer Medicine, (an approved publication of the American Cancer Society, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003)).

[0163] 비-호지킨 림프종

[0164] 일부 실시양태에서, 본원은 비-호지킨 림프종의 치료가 필요한 개체에서 비-호지킨 림프종을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단

계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 보르테조미이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 벤다무스틴 및 리톡시맵(BR)이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 본원은 재발된 또는 불응성 비-호지킨 림프종의 치료가 필요한 개체에서 재발된 또는 불응성 비-호지킨 림프종을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(PCI-32765/이브루티닙)을 상기 개체에서 투여하는 단계를 포함하는 방법을 추가로 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 재발된 또는 불응성 확산 B 대세포 림프종(DLBCL), 재발된 또는 불응성 맨틀 세포 림프종, 또는 재발된 또는 불응성 소포 림프종이다.

[0166] 비-호지킨 림프종(NHL)은 주로 B 세포로부터 유래된 다양한 악성 종양의 군이다. NHL은 림프 시스템과 관련된 임의의 기관, 예컨대, 비장, 림프절 또는 편도에서 발생할 수 있고 임의의 연령에서 생길 수 있다. NHL은 종종 확장된 림프절, 발열 및 체중 손실에 의해 표시된다. NHL은 B 세포 또는 T 세포 NHL로서 분류된다. 골수 또는 줄기 세포 이식 후 림프증식성 장애와 관련된 림프종은 통상적으로 B 세포 NHL이다. 실용 공식(Working Formulation) 분류 체계에서, NHL은 그들의 천연 병력에 의해 저등급, 중등급 및 고등급 카테고리로 나누어졌다(문헌("The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project," Cancer 49(1982):2112-2135) 참조). 저등급 림프종은 무통성 림프종이고 평균 생존기간이 5년 내지 10년이다(Horning and Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311:1471-1475). 화학치료가 무통성 림프종의 대다수에서 완화(remission)를 유도할 수 있지만, 치유는 드물고 대다수의 환자들이 궁극적으로 재발하여 추가 치료를 필요로 한다. 중등급 림프종 및 고등급 림프종은 보다 공격적인 종양이지만 화학치료에 의한 치유의 가능성이 더 높다. 그러나, 상당한 비율의 이들 환자들이 재발하여 추가 치료를 필요로 할 것이다.

[0167] B 세포 NHL의 비한정적 목록은 버킷 림프종(예를 들면, 풍토성 버킷 림프종 및 산발성 버킷 림프종), 피부 B 세포 림프종, 피부 변연부 림프종(MZL), 확산 대세포 림프종(DLBCL), 확산 혼합된 소세포 및 대세포 림프종, 확산 소분할 세포, 확산 소림프구성 림프종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 소포 림프종, 소포 소분할 세포(등급 1), 소포 혼합된 소분할 및 대세포(등급 2), 소포 대세포(등급 3), 혈관내 B 대세포 림프종, 혈관내 림프종중, 대세포 면역모세포성 림프종, 대세포 림프종(LCL), 림프모세포성 림프종, MALT 림프종, 맨틀 세포 림프종(MCL), 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B 림프모세포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL), 림프절외 변연부 B 세포 림프종-점막 관련된 림프 조직(MALT) 림프종, 종격 B 대세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 B 세포 림프종, 일차 종격 B 세포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 모발 세포 백혈병, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 일차 중추신경계(CNS) 림프종을 포함한다. 추가 비-호지킨 림프종이 본 발명의 범위 내에서 고려되고 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 자명하다.

[0168] DLBCL

[0169] 일부 실시양태에서, 본원은 DLBCL의 치료가 필요한 개체에서 DLBCL을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세

포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리톡시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 보르테조미프이다.

[0170] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "확산 B 대세포 림프종(DLBCL)"은 확산 성장 패턴 및 높은-중간 증식 지수를 갖는 배중심 B 림프구의 신생물을 지칭한다. DLBCL은 모든 림프종의 대략 30%를 차지하고 중심모세포성 하위유형, 면역모세포성 하위유형, T 세포/조직구 풍부 하위유형, 역형성 하위유형 및 형질모세포성 하위유형을 포함하는 여러 형태학적 변이체로 존재할 수 있다. 유전적 시험은 DLBCL의 상이한 하위유형들이 존재한다는 것을 보여주었다. 이들 하위유형들은 상이한 전망(예후) 및 치료에 대한 반응을 갖는 듯하다. DLBCL은 임의의 연령 군에 영향을 미칠 수 있으나 주로 노인(평균 연령 60대 중반)에서 발생한다.

[0171] 일부 실시양태에서, 본원은 확산 B 대세포 림프종의 ABC 하위유형(ABC-DLBCL)의 치료가 필요한 개체에서 ABC-DLBCL을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리톡시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 보르테조미프이다.

[0172] ABC 하위유형의 확산 B 대세포 림프종(ABC-DLBCL)은 형질세포 분화 동안 정지되는 후 배중심 B 세포로부터 발생하는 것으로 생각된다. ABC 하위유형의 DLBCL(ABC-DLBCL)은 총 DLBCL 진단의 대략 30%를 차지한다. 상기 하위유형은 DLBCL 분자 하위유형들 중 치유가능성이 가장 낮은 것으로 간주되므로, ABC-DLBCL로 진단받은 환자들은 전형적으로 다른 유형의 DLBCL을 갖는 개체에 비해 유의하게 감소된 생존율을 나타낸다. ABC-DLBCL은 가장 흔하게는 배중심 마스터 조절제인 BCL6을 탈조절하는(deregulating) 염색체 전위, 및 형질세포 분화를 위해 필요한 전

사 저해제를 코딩하는 PRDM1 유전자를 불활성화시키는 돌연변이와 관련되어 있다.

[0173] ABC-DLBCL의 발병기전에서 특히 관련된 신호전달 경로는 핵 인자(NF)- κ B 전사 복합체에 의해 매개되는 신호전달 경로이다. NF- κ B 패밀리는 동종이량체 및 이종이량체를 형성하고 다양한 증식, 아포토시스, 염증 및 면역 반응을 매개하는 전사 인자로서 작용하는 5개의 구성원(p50, p52, p65, c-rel 및 RelB)을 포함하고 정상적인 B 세포 발달 및 생존에 있어서 매우 중요하다. NF- κ B는 세포 증식 및 세포 생존을 조절하는 유전자의 조절체로서 진행세포에 의해 널리 사용된다. 따라서, 많은 상이한 유형의 인간 종양들이 NF- κ B를 잘못 조절한다: 즉, NF- κ B는 항시적으로 활성을 나타낸다. 활성 NF- κ B는 세포 증식을 유지하고 아포토시스를 통한 세포의 사멸을 야기하는 조건으로부터 세포를 보호하는 유전자들의 발현을 유도한다.

[0174] NF- κ B에 대한 ABC DLBCL의 의존성은 CARD11, BCL10 및 MALT1(CBM 복합체)로 구성된, I κ B 인산화효소의 상류에 있는 신호전달 경로에 의존한다. CBM 경로의 방해는 ABC DLBCL 세포에서 NF- κ B 신호전달을 소멸시키고 아포토시스를 유도한다. NF- κ B 경로의 항시적 활성화에 대한 분자 기초는 본 연구의 주제이지만, ABC DLBCL의 계놈에 대한 몇몇 체세포 변경은 분명히 이 경로를 작동시킨다. 예를 들면, DLBCL에서 CARD11의 코일드 코일(coiled-coil) 도메인의 체세포 돌연변이는 이 신호전달 스카폴드 단백질이 자발적으로 MALT1 및 BCL10과의 단백질-단백질 상호작용의 핵을 이루어 IKK 활성화 및 NF- κ B 활성화를 야기할 수 있게 한다. B 세포 수용체 신호전달 경로의 항시적 활성화는 야생형 CARD11을 갖는 ABC DLBCL에서 NF- κ B의 활성화와 연관되어 있고, 이것은 B 세포 수용체 하위유닛 CD79A 및 CD79B의 세포질 꼬리 내의 돌연변이와 관련되어 있다. 신호전달 어댑터(MYD88) 내의 발암성 활성화 돌연변이는 NF- κ B를 활성화시키고 ABC DLBCL 세포의 생존을 유지하는 데 있어서 B 세포 수용체 신호전달과 상승적으로 작용한다. 또한, NF- κ B 경로의 음성 조절제인 A20 내의 불활성화 돌연변이는 거의 ABC DLBCL에서만 일어난다.

[0175] 실제로, NF- κ B 신호전달 경로의 다수의 성분들에 영향을 미치는 유전적 변경은 ABC-DLBCL 환자들의 50% 이상에서 최근에 확인되었고, 이때 이들 병소들은 항시적 NF- κ B 활성화를 촉진함으로써 림프종 성장에 기여한다. 이들은 항원 수용체로부터의 신호를 NF- κ B 활성화의 하류 매개자에 전달하는 BCR 시그날로솜(signalosome)을 MALT1 및 BCL10과 함께 형성하는 림프구 특이적 세포질 스카폴딩 단백질인 CARD11의 돌연변이를 포함한다(사례의 약 10%). 훨씬 더 큰 비율(약 30%)의 사례가 음성 NF- κ B 조절제인 A20을 불활성화시키는 이대립유전자(biallelic) 유전적 병소를 보유한다. 추가로, NF- κ B 표적 유전자의 고도 발현이 ABC-DLBCL 종양 샘플에서 관찰되었다. 예를 들면, 문헌(U. Klein et al., (2008), Nature Reviews Immunology 8:22-23); 문헌(R.E. Davis et al., (2001), Journal of Experimental Medicine 194:1861-1874); 문헌(G. Lentz et al., (2008), Science 319:1676-1679); 문헌(M. Compagno et al., (2009), Nature 459:712-721); 및 문헌(L. Srinivasan et al., (2009), Cell 139:573-586)을 참조한다.

[0176] ABC 하위유형의 DLBCL 세포, 예컨대, OCI-Ly10은 만성 활성 BCR 신호전달을 갖고 본원에 기재된 Btk 억제제에 매우 민감하다. 본원에 기재된 비가역적 Btk 억제제는 OCI-Ly10의 성장을 강력하게 비가역적으로 억제한다(EC₅₀ 연속 노출 = 10 nM, EC₅₀ 1시간 펄스 = 50 nM). 또한, 캐스파제(caspase) 활성화, 아넥신(Annexin)-V 유동세포계수(flow cytometry) 및 하위-G0 비율의 증가에 의해 밝혀진 바와 같이, 아포토시스의 유도가 OCI-Ly10에서 관찰된다. 민감성 세포 및 내성 세포 둘다가 유사한 수준으로 Btk를 발현하고, Btk의 활성 부위는 형광 표지된 친화성 프로브의 사용을 통해 밝혀진 바와 같이 둘다에서 상기 억제제에 의해 완전히 점유된다. OCI-Ly10 세포는 본원에 기재된 Btk 억제제에 의해 용량 의존적으로 억제되는, NF- κ B로의 만성적 활성화 BCR 신호전달을 갖는 것으로 밝혀져 있다. 또한, 본원에서 연구된 세포주들에서 Btk 억제제의 활성화는 BCR 자극을 이용한 경우 및 이용하지 않은 경우 둘다에서 신호 전달도입 프로파일(Btk, PLC γ , ERK, NF- κ B, AKT), 사이토카인 분비 프로파일 및 mRNA 발현 프로파일, 및 Btk 억제제 치료에 가장 민감한 환자 집단을 확인시켜주는 임상 생체마커를 이끌어내는 이들 프로파일들의 관찰된 유의한 차이를 비교함으로써 특징규명된다. 미국 특허 제7,711,492호 및 문헌(Staudt et al., Nature, Vol. 463, Jan. 7, 2010, pp. 88-92)(이들의 내용은 전체적으로 참고로 도입됨)을 참조한다.

[0177] 일부 실시양태에서, 본원은 확산 B 대세포 림프종의 GCB 하위유형(GCB-DLBCL)의 치료가 필요한 개체에서 GCB-DLBCL을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도

를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리툽시맵, 사이클로포스프아미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시플리무스이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 보르테조미이다.

[0178] 소포 림프종

[0179] 일부 실시양태에서, 본원은 소포 림프종의 치료가 필요한 개체에서 소포 림프종을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리툽시맵, 사이클로포스프아미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시플리무스이다.

[0180] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "소포 림프종"은 림프종성 세포가 림프절 또는 소포 내에 밀집되어 있는 비호지킨 림프종의 여러 유형들 중 임의의 유형을 지칭한다. 용어 소포는 상기 세포가 림프절에서 원형 또는 결절형 패턴으로 성장하는 경향이 있기 때문에 사용된다. 이 림프종을 갖는 사람들의 평균 연령은 약 60이다.

[0181] CLL/SLL

[0182] 일부 실시양태에서, 본원은 CLL 또는 SLL의 치료가 필요한 개체에서 CLL 또는 SLL을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, CLL 또는 SLL은 고위험 CLL 또는 SLL이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의

말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 벤다무스틴 및 리톡시맵(BR)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 플루다라빈, 사이클로포스파미드 및 리톡시맵(FCR)이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 오파투무맵이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리톡시맵이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드이다.

[0183] 만성 림프구성 백혈병 및 소림프구성 림프종(CLL/SLL)은 통상적으로 약간 상이한 증상발현을 갖는 동일한 질환으로서 생각된다. 암세포가 모여 있는 장소가 CLL로 지칭될지 아니면 SLL로 지칭될지를 결정한다. 암세포가 주로 림프 시스템(체내에서 발견되는 작은 혈관으로 주로 구성된 시스템)의 리마콩(lima bean) 형태의 구조체인 림프절에서 발견되는 경우, 상기 질환은 SLL로 지칭된다. SLL은 모든 림프종의 약 5% 내지 10%를 차지한다. 대다수의 암세포가 혈류 및 골수에 존재하는 경우, 상기 질환은 CLL로 지칭된다.

[0184] 훨씬 더 흔한 CLL이 더 느리게 성장하는 경향을 나타내지만 CLL 및 SLL 둘다가 서서히 성장하는 질환이다. CLL 및 SLL은 동일한 방식으로 치료된다. 이들은 통상적으로 표준 치료에 의해 치유될 수 있는 것으로 간주되지 않지만, 상기 질환의 단계 및 성장 속도에 따라 대다수의 환자들이 10년보다 더 오랫동안 생존한다. 종종 시간의 경과에 따라 이들 서서히 성장하는 림프종이 보다 공격적인 유형의 림프종으로 형질전환될 수 있다.

[0185] 만성 림프 백혈병(CLL)은 가장 흔한 유형의 백혈병이다. 미국에서 100,760명의 사람들이 CLL과 함께 살아가거나 CLL로부터의 완화를 보이는 것으로 추정된다. CLL로 새로 진단받은 대다수(>75%)의 사람들이 50세 이상이다. 현재 CLL 치료는 완전한 치유보다는 상기 질환 및 이의 증상을 조절하는 데에 초점을 두고 있다. CLL은 화학치료, 방사선치료, 생물학적 치료 또는 골수 이식에 의해 치료된다. 증상은 종종 수술적으로(확장된 비장의 비장절제술 제거) 또는 방사선치료(팽윤된 림프절의 "종양축소")에 의해 치료된다. CLL은 대부분의 사례에서 서서히 진행되지만 일반적으로 치유불가능한 것으로 간주된다. 일부 CLL은 고위험 CLL로서 분류된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "고위험 CLL"은 하기 1) 내지 4) 중 하나 이상을 특징으로 하는 CLL을 의미한다: 1) 17p13-; 2) 11q22-; 3) ZAP-70+ 및/또는 CD38+과 함께 비돌연변이된 IgVH; 또는 4) 삼염색체증(trisomy) 12.

[0186] CLL 치료는 전형적으로 상기 질환이 환자의 삶의 질에 영향을 미칠 수 있는 정도까지 진행되었다는 것이 환자의 임상적 증상 또는 혈구 수치에 의해 표시될 때 투여된다.

[0187] 소림프구성 백혈병(SLL)은 전술된 CLL과 매우 유사하고 마찬가지로 B 세포 암이다. SLL에서, 비정상적인 림프구는 주로 림프절에 영향을 미친다. 그러나, CLL에서 비정상적인 세포는 주로 혈액 및 골수에 영향을 미친다. 비장은 상기 병태 둘다에서 영향을 받을 수 있다. SLL은 비호지킨 림프종의 모든 사례의 약 25분의 1을 차지한다. SLL은 청소년 시기부터 노년까지 임의의 시기에서 발생할 수 있지만 50세 미만에서는 드물다. SLL은 무통성 림프종으로서 간주된다. 이것은 상기 질환이 매우 느리게 진행한다는 것을 의미하고, 환자들은 진단 후 오랜 세월 동안 생존하는 경향을 나타낸다. 그러나, 대다수의 환자들이 진행된 질환으로 진단받고, SLL이 다양한 화학치료 약물에 잘 반응하지만 일반적으로 치유불가능한 것으로 간주된다. 몇몇 암은 한 성별 또는 다른 성별에서 보다 자주 발생하는 경향을 나타내지만, SLL로 인한 사례 및 사망은 남성과 여성 사이에 균일하게 분할되어 있다. 진단 시 평균 연령은 60세이다.

[0188] SLL은 무통성을 나타내지만 지속적으로 진행된다. 이 질환의 통상적인 패턴은 질환 완화 기간과 함께 방사선치료에 대한 높은 반응률 및/또는 화학치료에 대한 반응률 중 하나이다. 이로부터 수개월 또는 수년 후 불가피한 재발이 뒤따른다. 재치료는 다시 반응을 이끌어내지만, 다시 질환이 재발할 것이다. 이것은 SLL의 단기간 예후가 꽤 우수하지만 시간의 경과에 따라 많은 환자들이 재발성 질환의 치명적인 합병증을 발달시킨다는 것을 의미한다. 전형적으로 CLL 및 SLL로 진단받은 개체의 연령을 고려하면, 환자의 삶의 질에 악영향을 미치지 않는 최

소한의 부작용을 나타내는 상기 질환의 단순하고 효과적인 치료가 당분야에서 필요하다. 본 발명은 당분야의 이 오랫동안 지속된 필요성을 충족시킨다.

[0189] 맨틀 세포 림프종

[0190] 일부 실시양태에서, 본원은 맨틀 세포 림프종의 치료가 필요한 개체에서 맨틀 세포 림프종을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스이다.

[0191] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "맨틀 세포 림프종"은 정상적인 배중심 소포를 둘러싸는 맨틀부(mantle zone) 내의 CD5 양성 항원 무경험 전배아 중심 B 세포로 인한 B 세포 림프종의 한 하위유형을 지칭한다. MCL 세포는 일반적으로 DNA 내의 t(11;14) 염색체 전위로 인해 사이클린 D1을 과발현한다. 보다 구체적으로, 상기 전위는 t(11;14)(q13;q32)에 존재한다. 림프종의 약 5%만이 이 유형의 림프종이다. 상기 세포는 작은 크기 내지 중간 크기를 갖는다. 남성이 가장 빈번하게 영향을 받는다. 환자의 평균 연령은 60대 초반이다. 상기 림프종은 통상적으로 진단받았을 때 림프절, 골수 및 매우 빈번하게 비장을 침습하면서 광범위하게 퍼져있다. 맨틀 세포 림프종은 매우 빠르게 성장하는 림프종이 아니지만 치료하기 어렵다.

[0192] 변연부 B 세포 림프종

[0193] 일부 실시양태에서, 본원은 변연부 B 세포 림프종의 치료가 필요한 개체에서 변연부 B 세포 림프종을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된

길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0194] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "변연부 B 세포 림프종"은 소포 맨틀부 외부의 반점형 영역(patchy area)인 변연부 내의 림프 조직을 침습하는 관련된 B 세포 신생물의 군을 지칭한다. 변연부 림프종은 림프종의 약 5% 내지 10%를 차지한다. 이들 림프종 내의 세포는 현미경 하에서 작게 보인다. 림프절의 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종 및 비장 변연부 림프종을 포함하는 3종의 주요 유형의 변연부 림프종이 존재한다.

[0195] MALT

[0196] 일부 실시양태에서, 본원은 MALT의 치료가 필요한 개체에서 MALT를 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0197] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "점막 관련 림프 조직(MALT) 림프종"은 변연부 림프종의 림프절외 증상발현을 지칭한다. 소수의 MALT 림프종이 초기에 중등급 비호지킨 림프종(NHL)으로서 나타나거나 저등급 형태로부터 진화되지만 대다수의 MALT 림프종은 저등급 림프종이다. 대다수의 MALT 림프종은 위에서 발생하고, 위 MALT 림프종의 대략 70%가 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*) 감염과 관련되어 있다. 여러 세포유전학적 이상이 확인되었고, 가장 흔한 것은 삼염색체증 3 또는 t(11;18)이다. 대다수의 이들 다른 MALT 림프종은 세균 또는 바이러스에 의한 감염과도 관련되어 있다. MALT 림프종을 갖는 환자들의 평균 연령은 약 60세이다.

[0198] 림프절 변연부 B 세포 림프종

[0199] 일부 실시양태에서, 본원은 림프절 변연부 B 세포 림프종의 치료가 필요한 개체에서 림프절 변연부 B 세포 림프종을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석

하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0200] 용어 "림프절 변연부 B 세포 림프종"은 주로 림프절에서 발견되는 무통성 B 세포 림프종을 지칭한다. 상기 질환은 드물고 모든 비호지킨 림프종(NHL)의 1%만을 차지한다. 상기 질환은 노인 환자에서 가장 흔하게 진단되고, 남성보다 여성이 더 높은 감수성을 나타낸다. 상기 질환은 돌연변이가 B 세포의 변연부에서 일어나기 때문에 변연부 림프종으로서 분류된다. 이 질환은 림프절에만 국한되어 있기 때문에 림프절 변연부 B 세포 림프종으로서 분류된다.

[0201] 비장 변연부 B 세포 림프종

[0202] 일부 실시양태에서, 본원은 비장 변연부 B 세포 림프종의 치료가 필요한 개체에서 비장 변연부 B 세포 림프종을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 획득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0203] 용어 "비장 변연부 B 세포 림프종"은 세계보건기구 분류에 도입된 특정 저등급 B 소세포 림프종을 지칭한다. 특징적인 특징은 비장비대, 용모 형태를 갖는 중간 림프구증가, 다양한 기관, 특히 골수 침습의 동양혈관내(intrasinusoidal) 패턴 및 상대적인 지연성 경과이다. 모세포성 형태 및 공격성 거동의 증가와 함께 종양 진행이 소수의 환자에서 관찰된다. 분자 연구 및 세포유전학 연구는 아마도 표준화된 진단 기준의 결여 때문에 불균질한 결과를 보였다.

[0204] 버킷 림프종

[0205] 일부 실시양태에서, 본원은 버킷 림프종의 치료가 필요한 개체에서 버킷 림프종을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 획득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하

는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0206] 용어 "버킷 림프종"은 통상적으로 소아에게 영향을 미치는 비호지킨 림프종(NHL)의 한 유형을 지칭한다. 이 질환은 종종 림프절에서 시작되어 림프절 이외의 신체 부분을 침습하는 매우 공격적인 유형의 B 세포 림프종이다. 버킷 림프종은 그의 빠른 성장 성질에도 불구하고 현대 집중 치료에 의해 종종 치유될 수 있다. 2종의 넓은 유형의 버킷 림프종, 즉 산발성 변종 및 풍토성 변종이 존재한다.

[0207] 풍토성 버킷 림프종: 이 질환은 성인보다는 소아에 영향을 미치고 사례의 95%에서 엡스테인 바 바이러스(EBV) 감염과 관련된다. 이 질환은 주로 적도 아프리카에서 발생하고, 적도 아프리카에서 모든 소아암의 약 절반이 버킷 림프종이다. 이 질환은 산발성 버킷 림프종에서는 드문 다소 독특한 특징인 높은 악골 침습 가능성을 특징적으로 갖는다. 또한, 상기 질환은 통상적으로 복부도 침습한다.

[0208] 산발성 버킷 림프종: 유럽 및 미국을 포함하는 전세계의 나머지 지역에 영향을 미치는 버킷 림프종의 한 유형인 산발성 유형이다. 이 질환도 주로 소아에서 발병하는 질환이다. 엡스테인 바 바이러스(EBV) 감염의 직접적인 증거가 5명의 환자들 중 1명의 환자에서 존재하지만 EBV와의 관련성은 풍토성 변종만큼 강하지는 않다. 림프절의 침습 이외에 소아의 90% 이상에서 특히 영향을 받는 부위는 복부이다. 골수 침습은 산발성 변종에서 보다 더 흔하다.

[0209] 발텐스트롬 마크로글로불린혈증

[0210] 일부 실시양태에서, 본원은 발텐스트롬 마크로글로불린혈증의 치료가 필요한 개체에서 발텐스트롬 마크로글로불린혈증을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리툭시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트 및 프레드니손(R-CHOP)이다.

[0211] 림프형질세포성 림프종으로도 공지되어 있는 용어 "발텐스트롬 마크로글로불린혈증"은 림프구로 지칭되는 백혈 세포의 한 하위유형을 침습하는 암이다. 상기 질환은 말기 분화된 B 세포 림프구의 비조절된 클론성 증식을 특징으로 한다. 또한, 상기 질환은 면역글로불린 M(IgM)으로 지칭되는 항체를 제조하는 림프종 세포를 특징으로 한다. IgM 항체는 대량으로 혈액에서 순환하고 혈액의 액체 부분이 시럽처럼 농후화되게 한다. 이것은 많은 기관으로의 감소된 혈류를 초래할 수 있고, 이러한 감소된 혈류는 (후안부에서 혈관 내의 부족한 순환으로 인해) 시력 문제 및 뇌 내의 부족한 혈류에 의해 야기되는 신경 문제(예컨대, 두통, 현기증 및 착란)를 야기할 수 있다. 다른 증상은 피곤하고 무기력한 느낌, 및 용이하게 출혈되는 경향을 포함할 수 있다. 근원적인 병인은 완전히 이해되어 있지 않지만, 6번 염색체 상의 좌위 6p21.3을 포함하는 다수의 위험 인자들이 확인되었다. 자가항

체를 갖는 자가면역 질환의 개인 병력, 및 특히 간염, 인간 면역결핍 바이러스 및 리케차증(rickettsiosis)과 관련된 상승된 위험을 갖는 사람들에서 MM가 발생할 위험이 2배 내지 3배 증가한다.

[0212] 다발 골수종

[0213] 일부 실시양태에서, 본원은 골수종의 치료가 필요한 개체에서 골수종을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드이다.

[0214] MM, 골수종, 형질세포 골수종 또는 카홀러병(Kahler's disease)(추후 오토 카홀러(Otto Kahler))으로도 공지되어 있는 다발 골수종은 형질세포로 공지되어 있는 백혈 세포의 암이다. B 세포의 한 유형인 형질세포는 인간 및 다른 척추동물에서 항체 생성을 책임지는 면역 시스템의 중요한 부분이다. 형질세포는 골수에서 생성되고 림프 시스템을 통해 수송된다.

[0215] 백혈병

[0216] 일부 실시양태에서, 본원은 백혈병의 치료가 필요한 개체에서 백혈병을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0217] 백혈병은 혈액 세포, 통상적으로 백혈구(백혈 세포)의 비정상적인 증가를 특징으로 하는 혈액 또는 골수의 암이다. 백혈병은 광범위한 질환들을 포함하는 넓은 용어이다. 먼저 상기 질환은 급성 형태와 만성 형태로 나누어진

다: (i) 급성 백혈병은 미성숙 혈액 세포의 신속한 증가를 특징으로 한다. 이 과밀화는 골수가 건강한 혈액 세포를 생성할 수 없게 만든다. 악성 세포가 신속히 진행되고 축적된 후 혈류 내로 유출되고 신체의 다른 기관으로 퍼지기 때문에 급성 백혈병에서 즉각적인 치료가 필요하다. 급성 형태의 백혈병은 소아에서 가장 흔한 형태의 백혈병이고, (ii) 만성 백혈병은 상대적으로 성숙되어 있지만 여전히 비정상적인 혈액 세포의 과도한 축적에 의해 구별된다. 상기 세포는 전형적으로 수개월 내지 수년이 경과함에 따라 정상 세포보다 훨씬 더 높은 속도로 생성되어 혈액에서 많은 비정상적인 혈액 세포를 발생시킨다. 만성 백혈병은 주로 노인에서 발생하지만 이론적으로 임의의 연령 군에서 발생할 수 있다. 추가로, 상기 질환은 영향을 받는 혈액 세포의 종류에 따라 세분화된다. 이 분할은 백혈병을 림프모세포성 또는 림프구성 백혈병과 골수성 또는 골수발생성 백혈병으로 나눈다: (i) 림프모세포성 또는 림프성 백혈병에서 암성 변화는 정상적으로는 감염에 대하여 싸우는 면역 시스템 세포인 림프구를 형성할 골수 세포의 한 유형에서 일어나고; (ii) 골수성 또는 골수발생성 백혈병에서 암성 변화는 정상적으로는 적혈 세포, 몇몇 다른 유형의 혈액 세포 및 혈소판을 형성할 골수 세포의 한 유형에서 일어난다.

[0218] 이들 주요 카테고리 내에는 급성 림프모세포성 백혈병(ALL), 급성 골수발생성 백혈병(AML), 만성 골수발생성 백혈병(CML) 및 모발 세포 백혈병(HCL)을 포함하나 이들로 한정되지 않는 여러 하위카테고리들이 존재한다.

[0219] Btk 억제제

[0220] 본원은 대상체에서 암, 예를 들면, BCLD를 치료하는 방법도 제공하고, 이때 상기 대상체는 Btk 억제제의 투약으로 치료받는다. 본원에 기재된 방법에서 사용되기에 적합한 비가역적 Btk 화합물의 하기 설명에서, 언급된 표준 화학 용어들의 정의는 (본원에서 달리 정의되어 있지 않은 경우) 문헌(Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York)을 포함하는 참고자료에서 발견될 수 있다. 달리 표시되어 있지 않은 한, 당분야의 통상의 기술 내에 있는 질량 분광법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 제조합 DNA 기법 및 약학의 통상적인 방법들이 이용된다. 또한, Btk(예를 들면, 인간 Btk)에 대한 핵산 서열 및 아미노산 서열은 예를 들면, 미국 특허 제6,326,469호에 개시된 바와 같이 당분야에서 공지되어 있다. 특정 정의가 제공되어 있지 않은 한, 본원에 기재된 분석화학, 합성 유기화학, 및 의약 및 약품 화학과 관련되어 사용되는 명명법 및 이들 화학들의 실험 절차 및 교시는 당분야에서 공지되어 있다. 표준 기법들이 화학적 합성, 화학적 분석, 약학적 제조, 제제화 및 전달, 및 환자의 치료를 위해 이용될 수 있다.

[0221] 본원에 기재된 Btk 억제제 화합물은 Btk, 및 Btk의 시스테인 481의 아미노산 서열 위치에 대한 상동성을 나타내는 티로신 인산화효소의 아미노산 서열 위치에서 시스테인 잔기를 갖는 인산화효소에 대한 선택성을 나타낸다. 일반적으로, 본원에 기재된 방법에서 사용되는 Btk의 비가역적 억제제 화합물은 시험관내 분석, 예를 들면, 무세포 생화학적 분석 또는 세포 기능 분석에서 확인되거나 특징규명된다. 이러한 분석들은 비가역적 Btk 억제제 화합물에 대한 시험관내 IC₅₀을 측정하는 데에 유용하다.

[0222] 예를 들면, 무세포 인산화효소 분석은 일정 범위의 농도의 후보 비가역적 Btk 억제제 화합물의 부재 또는 존재 하에서 인산화효소의 항온처리 후 Btk 활성을 측정하는 데에 이용될 수 있다. 상기 후보 화합물이 실제로 비가역적 Btk 억제제인 경우, Btk 인산화효소 활성은 억제제 무함유 배지를 사용한 반복된 세척에 의해 회복되지 않을 것이다. 예를 들면, 문헌(J. B. Smaill, et al. (1999), J. Med. Chem. 42(10):1803-1815)을 참조한다. 추가로, Btk와 후보 비가역적 Btk 억제제 사이의 공유 복합체 형성은 당분야에서 공지되어 있는 다수의 방법(예를 들면, 질량 분광측정)에 의해 용이하게 측정될 수 있는 Btk의 비가역적 억제제의 유용한 표시자이다. 예를 들면, 몇몇 비가역적 Btk 억제제 화합물은 (예를 들면, 마이클 반응을 통해) Btk의 Cys481과 공유결합을 형성할 수 있다.

[0223] Btk 억제에 대한 세포 기능 분석은 일정 범위의 농도의 후보 비가역적 Btk 억제제 화합물의 부재 또는 존재 하에서 세포주에서의 Btk 매개 경로의 자극(예를 들면, 라모스(Ramos) 세포에서의 BCR 활성화)에 반응하여 발생하는 하나 이상의 세포 종점(cellular endpoint)을 측정하는 단계를 포함한다. BCR 활성화에 대한 반응을 측정하기 위한 유용한 종점은 예를 들면, Btk의 자가인산화, Btk 표적 단백질(예를 들면, PLC- γ)의 인산화 및 세포질 칼슘 유입을 포함한다.

[0224] 많은 무세포 생화학적 분석(예를 들면, 인산화효소 분석) 및 세포 기능 분석(예를 들면, 칼슘 유입)을 위한 고속처리 분석은 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 잘 공지되어 있다. 또한, 고속처리 스크리닝 시스템이 상업적으로 입수가능하다(예를 들면, 지마크 코포레이션(Zymark Corp.)(미국 매사추세츠주 홈킨톤 소재); 에어 테크니컬 인더스트리스(Air Technical Industries)(미국 오하이오주 멘토 소재); 벡만 인스트루먼트 인코포레이티드(Beckman Instruments, Inc.)(미국 캘리포니아주 풀러톤 소재); 프리시전 시스템스 인코포레이티드(Precision Systems, Inc.)(미국 매사추세츠주 나틱 소재) 등 참조). 이들 시스템들은 전형적으로 모든 샘플 및

시약 피펫팅(pipetting), 액체 분배, 시간조정된 항온처리, 및 분석에 적합한 검출기(들)에서의 마이크로플레이트의 최종 판독을 포함하는 전체 절차를 자동화한다. 이로써 자동화된 시스템은 과도한 노력 없이 다수의 비가역적 Btk 화합물을 확인하고 특징규명할 수 있게 한다.

[0225] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 유기 소분자, 거대분자, 펩티드 및 비펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0226] 몇몇 실시양태에서, 본원에서 제공된 Btk 억제제는 가역적 또는 비가역적 억제제이다. 일부 실시양태에서, Btk 억제제는 비가역적 억제제이다.

[0227] 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 브루톤 티로신 인산화효소, 브루톤 티로신 인산화효소 상동체 또는 Btk 티로신 인산화효소 시스템 상동체의 시스템 측쇄와 공유결합을 형성한다.

[0228] 비가역적 Btk 억제제 화합물은 전술된 병태들 중 임의의 병태(예를 들면, 자가면역 질환, 염증성 질환, 알레르기 장애, B 세포 증식성 장애 또는 혈전색전성 장애)를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.

[0229] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 방법을 위해 사용되는 비가역적 Btk 억제제 화합물은 Btk 또는 Btk 상동체 인산화효소 활성을 10 μ M 미만(예를 들면, 1 μ M 미만, 0.5 μ M 미만, 0.4 μ M 미만, 0.3 μ M 미만, 0.1 μ M 미만, 0.08 μ M 미만, 0.06 μ M 미만, 0.05 μ M 미만, 0.04 μ M 미만, 0.03 μ M 미만, 0.02 μ M 미만, 0.01 μ M 미만, 0.008 μ M 미만, 0.006 μ M 미만, 0.005 μ M 미만, 0.004 μ M 미만, 0.003 μ M 미만, 0.002 μ M 미만, 0.001 μ M 미만, 0.00099 μ M 미만, 0.00098 μ M 미만, 0.00097 μ M 미만, 0.00096 μ M 미만, 0.00095 μ M 미만, 0.00094 μ M 미만, 0.00093 μ M 미만, 0.00092 μ M 미만 또는 0.00090 μ M 미만)의 시험관내 IC₅₀으로 억제한다.

[0230] 한 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제 화합물은 그의 표적 티로신 인산화효소의 활성화된 형태(예를 들면, 상기 티로신 인산화효소의 인산화된 형태)를 선택적으로 및 비가역적으로 억제한다. 예를 들면, 활성화된 Btk는 티로신 551에서 트랜스인산화되어 있다. 따라서, 이들 실시양태들에서, 비가역적 Btk 억제제는 일단 표적 인산화효소가 신호전달 이벤트(event)에 의해 활성화되지만 하면 세포에서 상기 표적 인산화효소를 억제한다.

[0231] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에서 사용되는 Btk 억제제는 화학식 A, 화학식 B, 화학식 C, 화학식 D, 화학식 E 및 화학식 F 중 임의의 화학식의 구조를 갖는다. 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적 활성 대사물질 및 약학적으로 허용가능한 전구약물도 본원에 기재된다. 하나 이상의 이러한 화합물, 또는 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적 활성 대사물질 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물이 산화가 가능한 질소 원자를 함유하는 경우, 상기 질소 원자는 당분야에서 잘 공지되어 있는 방법에 의해 N-산화물로 전환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 A, 화학식 B, 화학식 C, 화학식 D, 화학식 E 및 화학식 F 중 임의의 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화합물의 이성질체 및 화학적으로 보호된 형태도 제공된다.

[0232] 하기 화학식 A의 화합물, 및 이의 약학적 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물이 제공된다:

[0233] [화학식 A]



[0234]

[0235] 상기 식에서,

[0236] A는 N 및 CR₅로부터 독립적으로 선택되고;

[0237] R₁은 H, L₂-(치환된 또는 비치환된 알킬), L₂-(치환된 또는 비치환된 사이클로알킬), L₂-(치환된 또는 비치환된 알케닐), L₂-(치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐), L₂-(치환된 또는 비치환된 헤테로환), L₂-(치환된 또는 비

치환된 헤테로아릴) 또는 L_2 -(치환된 또는 비치환된 아릴)이고, 이때 L_2 는 결합, O, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $C(=O)$, $-(\text{치환된 또는 비치환된 } C_1-C_6\text{알킬})$ 또는 $-(\text{치환된 또는 비치환된 } C_2-C_6\text{알케닐})$ 이고;

[0238] R_2 및 R_3 은 H, 저급 알킬 및 치환된 저급 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

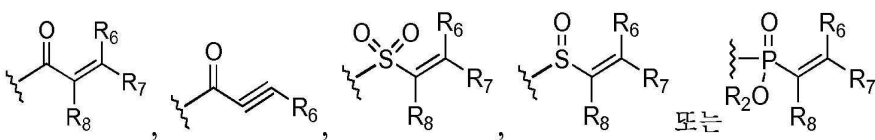
[0239] R_4 는 L_3-X-L_4-G 이고, 이때

[0240] L_3 은 임의적이고, 존재하는 경우 결합, 임의적으로 치환된 또는 비치환된 알킬, 임의적으로 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 또는 비치환된 알케닐, 또는 임의적으로 치환된 또는 비치환된 알키닐이고;

[0241] X 는 임의적이고, 존재하는 경우 결합, O, $-C(=O)$, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $-NH$, $-NR_9$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$, $-S(=O)_2NH$, $-NHS(=O)_2$, $-S(=O)_2NR_9$, $-NR_9S(=O)_2$, $-OC(O)NH$, $-NHC(O)O$, $-OC(O)NR_9$, $-NR_9C(O)O$, $-CH=NO$, $-ON=CH$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}$, 헤테로아릴, 아릴, $-NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}$, $-NR_{10}C(=NR_{11})$, $-C(=NR_{11})NR_{10}$, $-OC(=NR_{11})$ 또는 $-C(=NR_{11})O$ 이고;

[0242] L_4 는 임의적이고, 존재하는 경우 결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로환이거나; 또는

[0243] L_3 , X 및 L_4 는 함께 질소 함유 헤테로환형 고리를 형성하고;

[0244] G 는  이고, 이때 R_6 , R_7 및 R_8 은 H, 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬, 저급 헤테로알킬 또는 치환된 저급 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 저급 사이클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 저급 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0245] R_5 는 H, 할로젠, $-L_6$ -(치환된 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬), $-L_6$ -(치환된 또는 비치환된 C_2-C_4 알케닐), $-L_6$ -(치환된 또는 비치환된 헤테로아릴) 또는 $-L_6$ -(치환된 또는 비치환된 아릴)이고, 이때 L_6 는 결합, O, S, $-S(=O)$, $S(=O)_2$, NH, $C(O)$, $-NHC(O)O$, $-OC(O)NH$, $-NHC(O)$ 또는 $-C(O)NH$ 이고;

[0246] R_9 는 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬, 및 치환된 또는 비치환된 저급 사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

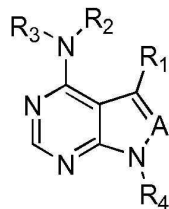
[0247] R_{10} 은 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 저급 사이클로알킬이거나, 또는 2개의 R_{10} 기는 함께 5-원, 6-원, 7-원 또는 8-원 헤테로환형 고리를 형성할 수 있거나; 또는

[0248] R_9 와 R_{10} 은 함께 5-원, 6-원, 7-원 또는 8-원 헤테로환형 고리를 형성할 수 있고;

[0249] R_{11} 은 H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0250] 한 양태에서, 하기 화학식 A1의 구조를 갖는 화합물, 및 이의 약학적 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물이 제공된다:

[0251] [화학식 A1]



[0252]

[0253] A는 N 및 CR₅로부터 독립적으로 선택되고;

[0254]

R₁은 H, L₂-(치환된 또는 비치환된 알킬), L₂-(치환된 또는 비치환된 사이클로알킬), L₂-(치환된 또는 비치환된 알케닐), L₂-(치환된 또는 비치환된 사이클로알케닐), L₂-(치환된 또는 비치환된 헤테로환), L₂-(치환된 또는 비치환된 헤테로아릴) 또는 L₂-(치환된 또는 비치환된 아릴)이고, 이때 L₂는 결합, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, C(=O), -(치환된 또는 비치환된 C₁-C₆알킬) 또는 -(치환된 또는 비치환된 C₂-C₆알케닐)이고;

[0255]

R₂ 및 R₃은 H, 저급 알킬 및 치환된 저급 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0256]

R₄는 L₃-X-L₄-G이고, 이때

[0257]

L₃은 임의적이고, 존재하는 경우 결합이거나 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 알킬헤테로아릴 및 알킬헤테로사이클로알킬로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이고;

[0258]

X는 임의적이고, 존재하는 경우 결합, O, -C(=O), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NH, -NR₉, -NHC(O), -C(O)NH, -NR₉C(O), -C(O)NR₉, -S(=O)₂NH, -NHS(=O)₂, -S(=O)₂NR₉, -NR₉S(=O)₂, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, 헤테로아릴, 아릴, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- 또는 -C(=NR₁₁)O-이고;

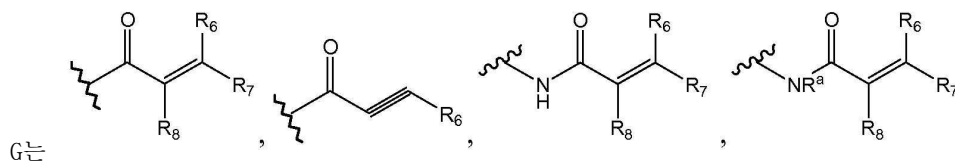
[0259]

L₄는 임의적이고, 존재하는 경우 결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로환이거나; 또는

[0260]

L₃, X 및 L₄는 함께 질소 함유 헤테로환형 고리를 형성하거나 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 알킬헤테로아릴 및 알킬헤테로사이클로알킬로부터 선택된 임의적으로 치환된 기를 형성하고;

[0261]



[0262]

, 또는 이고, 이때 R^a는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬이고;

[0263]

R₇ 및 R₈은 H이고;

[0264]

R₆은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된

C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬 에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이거나;

[0265] R₆ 및 R₈은 H이고;

[0266] R₇은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬 에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이거나; 또는

[0267] R₆과 R₈은 함께 결합을 형성하고;

[0268] R₇은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬 에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이고;

[0269] R₅는 H, 할로젠, -L₆-(치환된 또는 비치환된 C₁-C₃알킬), -L₆-(치환된 또는 비치환된 C₂-C₄알케닐), -L₆-(치환된 또는 비치환된 헤테로아릴) 또는 -L₆-(치환된 또는 비치환된 아릴)이고, 이때 L₆은 결합, O, S, -S(=O), S(=O)₂, NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O) 또는 -C(O)NH이고;

[0270] R₉는 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬, 및 치환된 또는 비치환된 저급 사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0271] R₁₀은 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 저급 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 저급 사이클로알킬이거나;

[0272] 2개의 R₁₀ 기는 함께 5-원, 6-원, 7-원 또는 8-원 헤테로환형 고리를 형성할 수 있거나; 또는

[0273] R₉와 R₁₀은 함께 5-원, 6-원, 7-원 또는 8-원 헤테로환형 고리를 형성할 수 있고;

[0274] R₁₁은 H, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NH₂, -C(O)R₈, -CN, -NO₂, 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다.

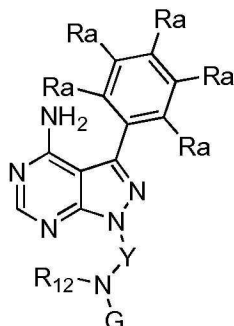
[0275] 또 다른 실시양태에서, 화학식 A1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다. 예로는 무기산, 예컨대, 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산에 의해, 또는 유기산, 예컨대, 아세트산, 옥살산, 말레산, 주석산, 시트르산, 석신산 또는 말론산에 의해 형성된 아미노 기의 염이 있다. 추가 염은 반대이온이 음이온인 염, 예컨대, 아디프산염, 알긴산염, 아스코브산염, 아스파르트산염, 벤젠설포산염, 벤조산염, 중황산염, 붕산염, 부티르산염, 캄포르산염, 캄포르설포산염, 시트르산염, 사이클로헥탄프로피온산염, 디글루콘산염, 도데실황산염, 에탄설포산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵톤산염, 글리세로인산염, 글루콘산염, 만황산염, 헵탄산염, 헥산산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시-에탄설포산염, 락토비온산염, 젖산염, 라우르산염, 라우릴 황산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메탄설포산염, 2-나프탈렌설포산염, 니코틴산염, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모산염, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 스테아르산염, 석신산염, 황산염, 주석산염, 티오시안산염, p-톨루엔설포산염, 운데칸산염 및 발레르산염을 포함한다. 추가 염은 반대이온이 양이온, 예컨대, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 (하나 이상의 유기 부분으로 치환된) 4차 암모늄 양이온인 염을 포함한다.

[0276] 또 다른 실시양태에서, 포름산염, 아세트산염, 프로피온산염, 부티르산염, 아크릴산염 및 에틸석신산염으로부터 선택된 에스테르 기를 갖는 약학적으로 허용가능한 에스테르를 포함하는 화학식 A1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 에스테르가 제공된다.

[0277] 또 다른 실시양태에서, 화학식 A1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 카복산염이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 A1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 N-아실 유도체가 제공된다. N-아실 기의 예로는 N-아세틸 기 및 N-에톡시카보닐 기가 있다.

[0278] 추가 실시양태에서, 화학식 A의 화합물은 하기 화학식 B의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물이다:

[0279] [화학식 B]



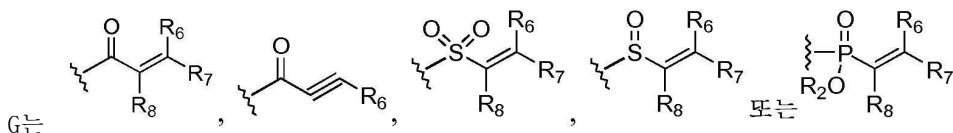
[0280]

[0281] 상기 식에서,

[0282] Y는 알킬 또는 치환된 알킬, 또는 4-원, 5-원 또는 6-원 사이클로알킬 고리이고;

[0283] Ra는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -CF₃, -CN, -NO₂, OH, NH₂, -L_a-(치환된 또는 비치환된 알킬), -L_a-(치환된 또는 비치환된 알케닐), -L_a-(치환된 또는 비치환된 헤테로아릴), 또는 -L_a-(치환된 또는 비치환된 아릴)이고, 이때 L_a는 결합, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, NH, C(O), CH₂, -NHC(O)O, -NHC(O) 또는 -C(O)NH이고;

[0284]



[0285]

이고, 이때 R₆, R₇ 및 R₈은 H, 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬, 저급 헤테로알킬 또는 치환된 저급 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 저급 사이클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 저급 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0286]

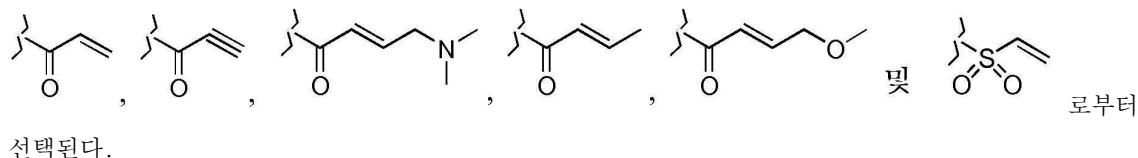
R₁₂는 H 또는 저급 알킬이거나; 또는

[0287]

Y와 R₁₂는 함께 4-원, 5-원 또는 6-원 헤테로환형 고리를 형성한다.

[0288]

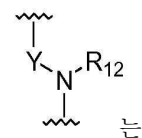
추가 실시양태에서, G는

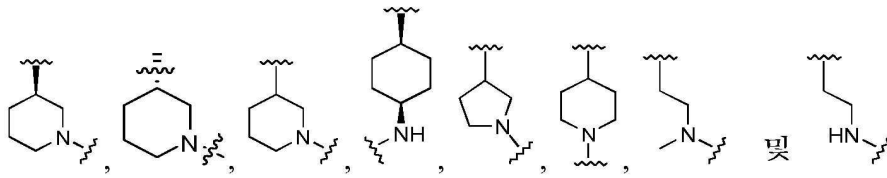


선택된다.

[0289]

추가 실시양태에서,

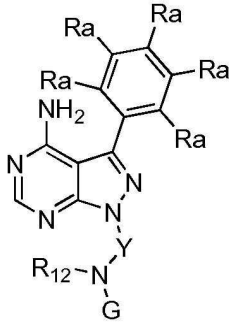




로부터 선택된다.

[0290] 추가 실시양태에서, 화학식 A1의 화합물은 하기 화학식 B1의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물이다:

[0291] [화학식 B1]



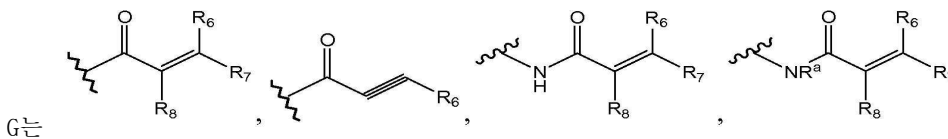
[0292]

[0293] 상기 식에서,

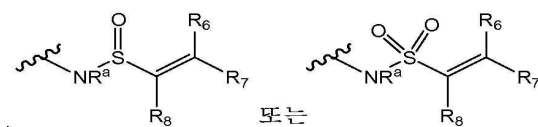
[0294] Y는 알킬렌, 헤테로알킬렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 알킬렌아릴렌, 알킬렌헤테로아릴렌 및 알킬렌헤테로사이클로알킬렌으로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이고;

[0295] Ra는 각각 독립적으로 H, 할로젠, -CF₃, -CN, -NO₂, OH, NH₂, -L_a-(치환된 또는 비치환된 알킬), -L_a-(치환된 또는 비치환된 알케닐), -L_a-(치환된 또는 비치환된 헤테로아릴) 또는 -L_a-(치환된 또는 비치환된 아릴)이고, 이때 L_a는 결합, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, NH, C(O), CH₂, -NHC(O)O, -NHC(O) 또는 -C(O)NH이고;

[0296]



[0297]



, 또는 이고, 이때 R_a는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬이고;

[0298]

R₇ 및 R₈은 H이고;

[0299]

R₆은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이거나;

[0300]

R₆ 및 R₈은 H이고;

[0301]

R₇은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비

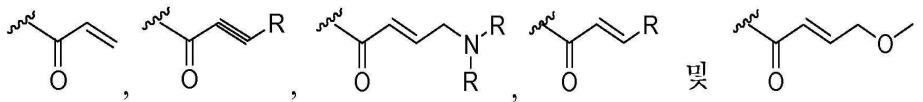
치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬 에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이거나; 또는

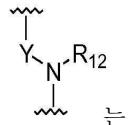
[0302] R₆과 R₈은 함께 결합을 형성하고;

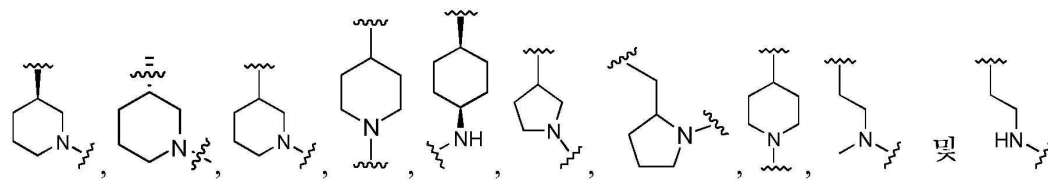
[0303] R₇은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬 에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이고;

[0304] R₁₂는 H 또는 저급 알킬이거나; 또는

[0305] Y와 R₁₂는 함께 4-원, 5-원 또는 6-원 헤테로환형 고리를 형성한다.

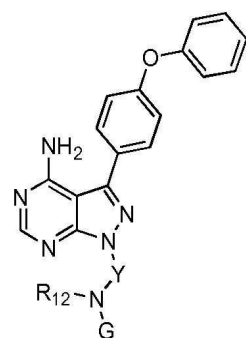
[0306] 추가 실시양태에서, G는  로부터 선택되고, 이때 R은 H, 알킬, 알킬하이드록시, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 알킬알콕시 또는 알킬알콕시알킬이다.

[0307] 추가 실시양태에서,  는

 로부터 선택된다.

[0308] 추가 실시양태에서, 하기 화학식 B의 화합물은 하기 화학식 C의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물이다:

[0309] [화학식 C]

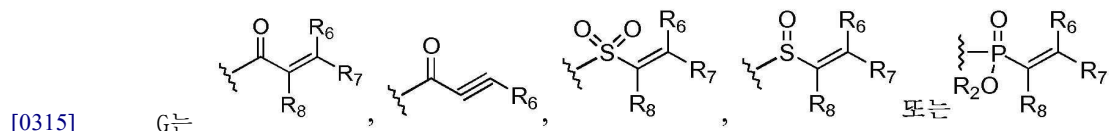


[0310] [0311] 상기 식에서,

[0312] Y는 알킬 또는 치환된 알킬, 또는 4-원, 5-원 또는 6-원 사이클로알킬 고리이고;

[0313] R_{12} 는 H 또는 저급 알킬이거나; 또는

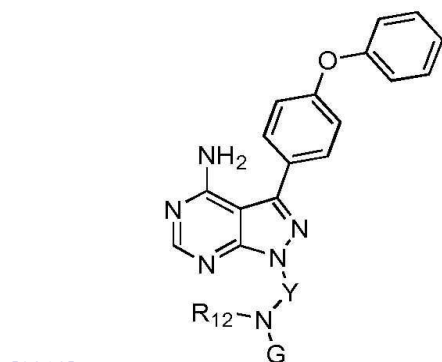
[0314] Y와 R_{12} 는 함께 4-원, 5-원 또는 6-원 헤테로환형 고리를 형성하고;



[0316] 이고, 이때 R_6 , R_7 및 R_8 은 H, 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬, 저급 헤테로알킬 또는 치환된 저급 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 저급 사이클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 저급 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0317] 추가 실시양태에서, 화학식 B1의 화합물은 하기 화학식 C1의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물이다:

[0318] [화학식 C1]

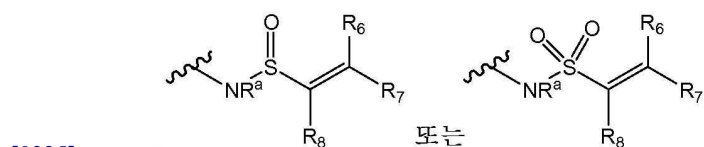
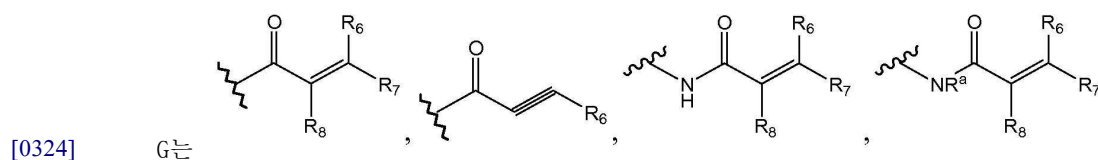


[0320] 상기 식에서,

[0321] Y는 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 알킬헤테로아릴, 및 알킬헤테로사이클로알킬로부터 임의적으로 치환된 기이고;

[0322] R_{12} 는 H 또는 저급 알킬이거나; 또는

[0323] Y와 R_{12} 는 함께 4-원, 5-원 또는 6-원 헤테로환형 고리를 형성하고;



[0326] 이고, 이때 R_6 는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬이고;

[0327] R_7 및 R_8 은 H이고;

[0328] R_6 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 헤테로알킬, C_1 - C_8 알킬아미노알킬, C_1 - C_8 아이드록시알킬아미노알킬, C_1 - C_8 알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_8 알킬 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된

C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬 에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이거나;

[0328] R₆ 및 R₈은 H이고;

[0329] R₇은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬 에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이거나; 또는

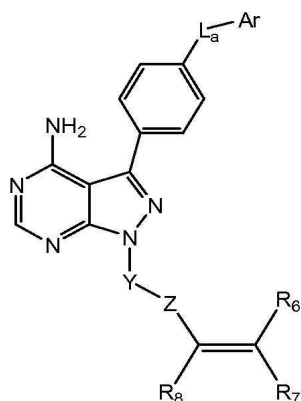
[0330] R₆과 R₈은 함께 결합을 형성하고;

[0331] R₇은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬 에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이다.

[0332] 추가 또는 대안적 실시양태에서, 화학식 A1, 화학식 B1 및 화학식 C1 중 임의의 화학식의 "G" 기는 분자의 물리적 성질 및 생물학적 성질을 조정하는 데에 사용되는 임의의 기이다. 이러한 조정/변경은 분자의 마이클 수용체 화학적 반응성, 산성, 염기성, 친유성, 가용성 및 다른 물리적 성질을 조절하는 기의 사용을 통해 달성된다. G에 대한 이러한 변경에 의해 조절되는 물리적 성질 및 생물학적 성질은 예를 들면, 마이클 수용체 기의 화학적 반응성, 가용성, 생체내 흡수 및 생체내 대사의 향상을 포함한다. 또한, 생체내 대사는 예를 들면, 생체내 PK 성질, 표적을 벗어난(off-target) 활성, cypP450 상호작용과 관련된 잠재적 독성, 약물-약물 상호작용 등의 조절을 포함한다. 추가로, G에 대한 변경은 예를 들면, 혈장 단백질 및 지질과의 특이적 단백질 결합 및 비특이적 단백질 결합, 및 생체내 조직 분포의 조절을 통해 화합물의 생체내 효능을 조정할 수 있게 한다.

[0333] 또 다른 실시양태에서, 본원은 화학식 D의 화합물을 제공한다. 하기 화학식 D의 화합물, 및 이의 약학적 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물이 제공된다:

[0334] [화학식 D]



[0335]

[0336] 상기 식에서,

[0337] L_a는 CH₂, O, NH 또는 S이고;

[0338] Ar은 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0339] Y는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 임의적으로 치환

된 기이고;

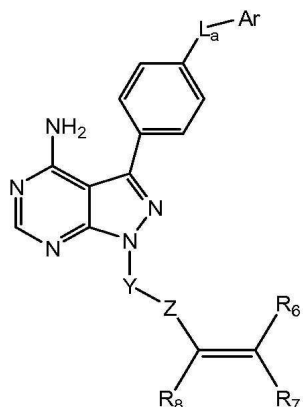
[0340] Z는 C(=O), OC(=O), NHC(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x 또는 NHS(=O)_x이고, 이때 x는 1 또는 2이고;

[0341] R₆, R₇ 및 R₈은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₆헤테로사이클로알킬, C₁-C₆알콕시알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬(아릴), 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬(헤테로아릴), 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬(C₃-C₆사이클로알킬), 및 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬(C₂-C₆헤테로사이클로알킬)로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는

[0342] R₇과 R₈은 함께 결합을 형성한다.

[0343] 한 실시양태에서, 하기 화학식 D1의 구조를 갖는 화합물, 및 이의 약학적 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물이 제공된다:

[0344] [화학식 D1]



[0345]

[0346] 상기 식에서,

[0347] L_a는 CH₂, O, NH 또는 S이고;

[0348] Ar은 임의적으로 치환된 방향족 탄소환 또는 방향족 헤테로환이고;

[0349] Y는 알킬렌, 헤테로알킬렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 알킬렌아릴렌, 알킬렌헤테로아릴렌 및 알킬렌헤테로사이클로알킬렌으로부터 선택된 임의적으로 치환된 기 또는 이들의 조합이고;

[0350] Z는 C(=O), NHC(=O), NR^aC(=O) 또는 NR^aS(=O)_x이고, 이때 x는 1 또는 2이고, R^a는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬이고;

[0351] R₇ 및 R₈은 H이고;

[0352] R₆은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₆헤테로사이클로알킬)이거나;

[0353] R₆ 및 R₈은 H이고;

[0354] R₇은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비

치환된 C_1-C_8 알킬 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C_1-C_4 알킬(아릴), C_1-C_4 알킬(헤테로아릴), C_1-C_8 알킬 에테르, C_1-C_8 알킬아미드 또는 C_1-C_4 알킬(C_2-C_8 헤테로사이클로알킬)이거나;

[0355] R_6 과 R_8 은 함께 결합을 형성하고;

[0356] R_7 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 헤테로알킬, C_1-C_8 알킬아미노알킬, C_1-C_8 하이드록시알킬아미노알킬, C_1-C_8 알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C_1-C_4 알킬(아릴), C_1-C_4 알킬(헤테로아릴), C_1-C_8 알킬 에테르, C_1-C_8 알킬아미드 또는 C_1-C_4 알킬(C_2-C_8 헤테로사이클로알킬)이거나; 또는

[0357] 이들의 조합이다.

[0358] 또 다른 실시양태에서, 화학식 D1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다. 예로는 무기산, 예컨대, 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산에 의해, 또는 유기산, 예컨대, 아세트산, 옥살산, 말레산, 주석산, 시트르산, 석신산 또는 말론산에 의해 형성된 아미노 기의 염이 있다. 추가 염은 반대이온이 음이온인 염, 예컨대, 아디프산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 아스파르트산염, 벤젠설포산염, 벤조산염, 중황산염, 붕산염, 부티르산염, 캄포르산염, 캄포르설포산염, 시트르산염, 사이클로헥탄프로피온산염, 디글루콘산염, 도데실황산염, 에탄설포산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵톤산염, 글리세로인산염, 글루콘산염, 만황산염, 헵탄산염, 헥산산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시-에탄설포산염, 락토비온산염, 젖산염, 라우르산염, 라우릴 황산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메탄설포산염, 2-나프탈렌설포산염, 니코틴산염, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모산염, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 스테아르산염, 석신산염, 황산염, 주석산염, 티오시안산염, p-톨루엔설포산염, 운데칸산염 및 발레르산염을 포함한다. 추가 염은 반대이온이 양이온, 예컨대, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 (하나 이상의 유기 부분으로 치환된) 4차 암모늄 양이온인 염을 포함한다.

[0359] 또 다른 실시양태에서, 포름산염, 아세트산염, 프로피온산염, 부티르산염, 아크릴산염 및 에틸석신산염으로부터 선택된 에스테르 기를 갖는 약학적으로 허용가능한 에스테르를 포함하는 화학식 D1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 에스테르가 제공된다.

[0360] 또 다른 실시양태에서, 화학식 D1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 카바산염이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 D1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 N-아실 유도체가 제공된다. N-아실 기의 예로는 N-아세틸 기 및 N-에톡시카보닐 기가 있다.

[0361] 추가 실시양태에서, L_a 는 0이다.

[0362] 추가 실시양태에서, Ar은 페닐이다.

[0363] 추가 실시양태에서, Z는 $C(=O)$, $NHC(=O)$ 또는 $NCH_3C(=O)$ 이다.

[0364] 추가 실시양태에서, R_1 , R_2 및 R_3 각각은 H이다.

[0365] 한 실시양태에서, R_6 , R_7 및 R_8 이 모두 H인 화학식 D1의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_6 , R_7 및 R_8 은 모두 H가 아니다.

[0366] 임의의 모든 실시양태들의 경우, 치환기는 나열된 대체가능한 치환기들의 하위세트로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 몇몇 실시양태에서, L_a 는 CH_2 , 0 또는 NH이다. 또 다른 실시양태에서, L_a 는 0 또는 NH이다. 다른 실시양태에서, L_a 는 0이다.

[0367] 몇몇 실시양태에서, Ar은 치환된 또는 비치환된 아릴이다. 다른 실시양태에서, Ar은 6-원 아릴이다. 몇몇 다른 실시양태에서, Ar은 페닐이다.

[0368] 몇몇 실시양태에서, x는 2이다. 다른 실시양태에서, Z는 $C(=O)$, $OC(=O)$, $NHC(=O)$, $S(=O)_x$, $OS(=O)_x$ 또는

NHS(=O)_x이다. 몇몇 다른 실시양태에서, Z는 C(=O), NHC(=O) 또는 S(=O)₂이다.

[0369] 몇몇 실시양태에서, R₇ 및 R₈은 H, 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 C₁-C₄알킬, 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬 및 치환된 C₁-C₄헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R₇과 R₈은 함께 결합을 형성한다. 다른 실시양태에서, R₇ 및 R₈ 각각은 H이거나; 또는 R₇과 R₈은 함께 결합을 형성한다.

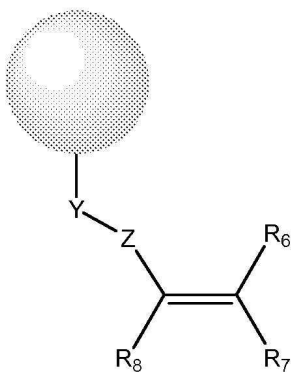
[0370] 몇몇 실시양태에서, R₆은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₆알콕시알킬, C₁-C₂알킬-N(C₁-C₃알킬)₂, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₄알킬(C₃-C₈사이클로알킬) 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이다. 몇몇 다른 실시양태에서, R₆은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₆알콕시알킬, C₁-C₂알킬-N(C₁-C₃알킬)₂, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₄알킬(C₃-C₈사이클로알킬) 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이다. 다른 실시양태에서, R₆은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, -CH₂-O-(C₁-C₃알킬), -CH₂-N(C₁-C₃알킬)₂, C₁-C₄알킬(페닐) 또는 C₁-C₄알킬(5-원 또는 6-원 헤테로아릴)이다. 몇몇 실시양태에서, R₆은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, -CH₂-O-(C₁-C₃알킬), -CH₂-N(C₁-C₃알킬)₂, C₁-C₄알킬(페닐), C₁-C₄알킬(1개 또는 2개의 N 원자를 함유하는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴) 또는 C₁-C₄알킬(1개 또는 2개의 N 원자를 함유하는 5-원 또는 6-원 헤테로사이클로알킬)이다.

[0371] 몇몇 실시양태에서, Y는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이다. 다른 실시양태에서, Y는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 4-원, 5-원, 6-원 또는 7-원 사이클로알킬 및 4-원, 5-원, 6-원 또는 7-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이다. 다른 실시양태에서, Y는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 5-원 또는 6-원 사이클로알킬, 및 1개 또는 2개의 N 원자를 함유하는 5-원 또는 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이다. 몇몇 다른 실시양태에서, Y는 5-원 또는 6-원 사이클로알킬, 또는 1개 또는 2개의 N 원자를 함유하는 5-원 또는 6-원 헤테로사이클로알킬이다.

[0372] 다양한 변수에 대해 전술된 기들의 임의의 조합도 본원에서 고려된다. 당분야에서 통상의 기술을 가진 자가 본원에서 제공된 화합물 상의 치환기 및 치환 패턴을 선택하여 본원에 기재된 화합물뿐만 아니라 화학적으로 안정하고 당분야에서 공지되어 있는 기법에 의해 합성될 수 있는 화합물도 제공할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0373] 한 실시양태에서, 인산화효소의 비가역적 억제제는 하기 화학식 E의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물이다:

[0374] [화학식 E]



[0375]

[0376] 상기 식에서,



[0377] 는 티로신 인산화효소를 포함하고 Btk 인산화효소 시스테인 상동체를 추가로 포함하는 인산화효소의 활성 부위에 결합하는 부분이고;

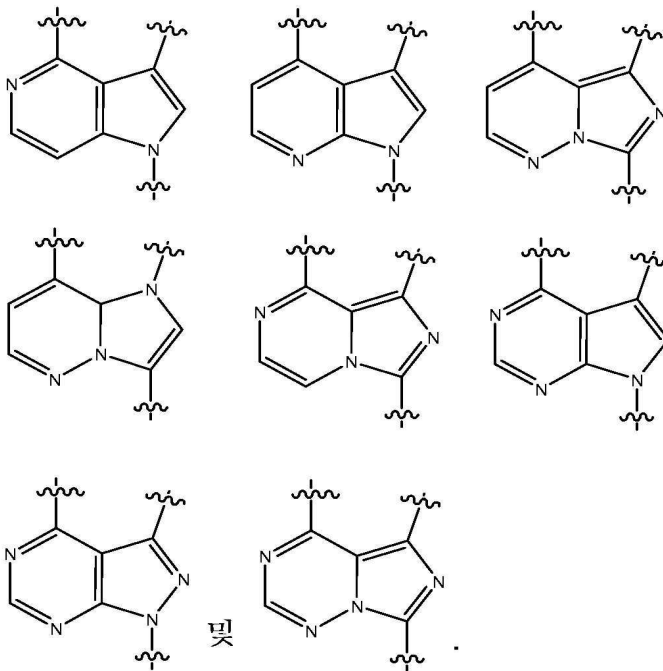
[0378] Y는 알킬렌, 헤테로알킬렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 헤테로사이클로알킬렌, 사이클로알킬렌, 알킬렌아릴렌, 알킬렌헤테로아릴렌, 알킬렌사이클로알킬렌 및 알킬렌헤테로사이클로알킬렌으로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이고;

[0379] Z는 $C(=O)$, $OC(=O)$, $NHC(=O)$, $NCH_3C(=O)$, $C(=S)$, $S(=O)_x$, $OS(=O)_x$ 또는 $NHS(=O)_x$ 이고, 이때 x는 1 또는 2이고;

[0380] R_6 , R_7 및 R_8 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2 - C_6 헤테로사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시알킬, C_1 - C_6 알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(아릴), 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(헤테로아릴), 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(C_3 - C_6 사이클로알킬), 및 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(C_2 - C_6 헤테로사이클로알킬)로부터 각각 독립적으로 선택되거나; 또는

[0381] R_7 과 R_8 은 함께 결합을 형성한다.

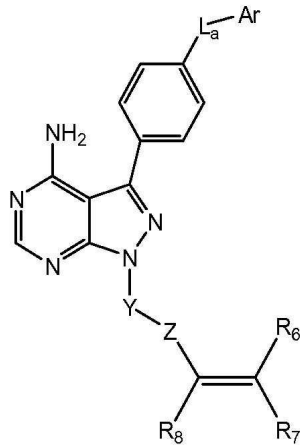
[0382] 몇몇 실시양태에서,  는 하기 부분들로부터 선택된 치환된 융합된 비아릴 부분이다:



[0383]

[0384] 한 양태에서, 본원은 화학식 F의 화합물을 제공한다. 하기 화학식 F의 화합물, 및 이의 약학적 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 전구약물이 제공된다:

[0385] [화학식 F]



[0386]

[0387] 상기 식에서,

[0388] L_a 는 CH_2 , O, NH 또는 S이고;

[0389] Ar은 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0390] (a) Y는 알킬렌, 헤테로알킬렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 알킬렌아릴렌, 알킬렌헤테로아릴렌, 알킬렌사이클로알킬렌 및 알킬렌헤테로사이클로알킬렌으로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이고;

[0391] Z는 $C(=O)$, $NHC(=O)$, $NR^aC(=O)$ 또는 $NR^aS(=O)_x$ 이고, 이때 x는 1 또는 2이고, R^a 는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬이고;

[0392] (i) R_6 , R_7 및 R_8 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2 - C_6 헤테로사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시알킬, C_1 - C_8 알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(아릴), 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(헤테로아릴), 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(C_3 - C_8 사이클로알킬), 및 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(C_2 - C_8 헤테로사이클로알킬)로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0393] (ii) R_6 및 R_8 은 H이고;

[0394] R_7 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 헤테로알킬, C_1 - C_8 알킬아미노알킬, C_1 - C_8 하이드록시알킬아미노알킬, C_1 - C_8 알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_8 알킬 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C_2 - C_8 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C_1 - C_4 알킬(아릴), C_1 - C_4 알킬(헤테로아릴), C_1 - C_8 알킬에테르, C_1 - C_8 알킬아미드 또는 C_1 - C_4 알킬(C_2 - C_8 헤테로사이클로알킬)이거나; 또는

[0395] (iii) R_7 과 R_8 은 함께 결합을 형성하고;

[0396] R_6 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2 - C_6 헤테로사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시알킬, C_1 - C_8 알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(아릴), 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(헤테로아릴), 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(C_3 - C_8 사이클로알킬), 및 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬(C_2 - C_8 헤테로사이클로알킬)로부터 선택되거나; 또는

[0397] (b) Y는 사이클로알킬렌 및 헤테로사이클로알킬렌으로부터 선택된 임의적으로 치환된 기이고;

[0398] Z는 C(=O), NHC(=O), NR^aC(=O) 또는 NR^aS(=O)_x이고, 이때 x는 1 또는 2이고, R^a는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬이고;

[0399] (i) R₇ 및 R₈은 H이고;

[0400] R₆은 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이거나;

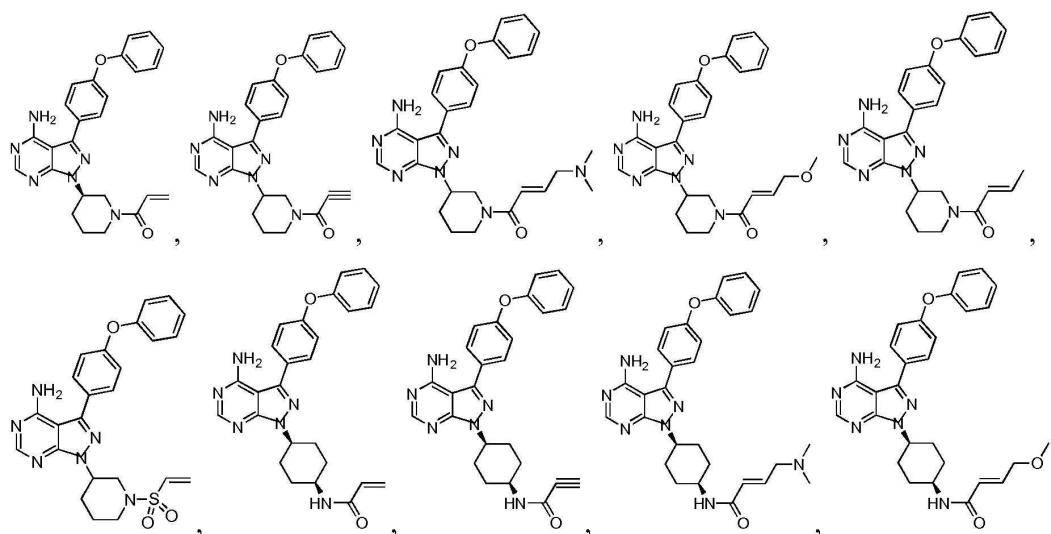
[0401] (ii) R₆ 및 R₈은 H이고;

[0402] R₇은 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이거나; 또는

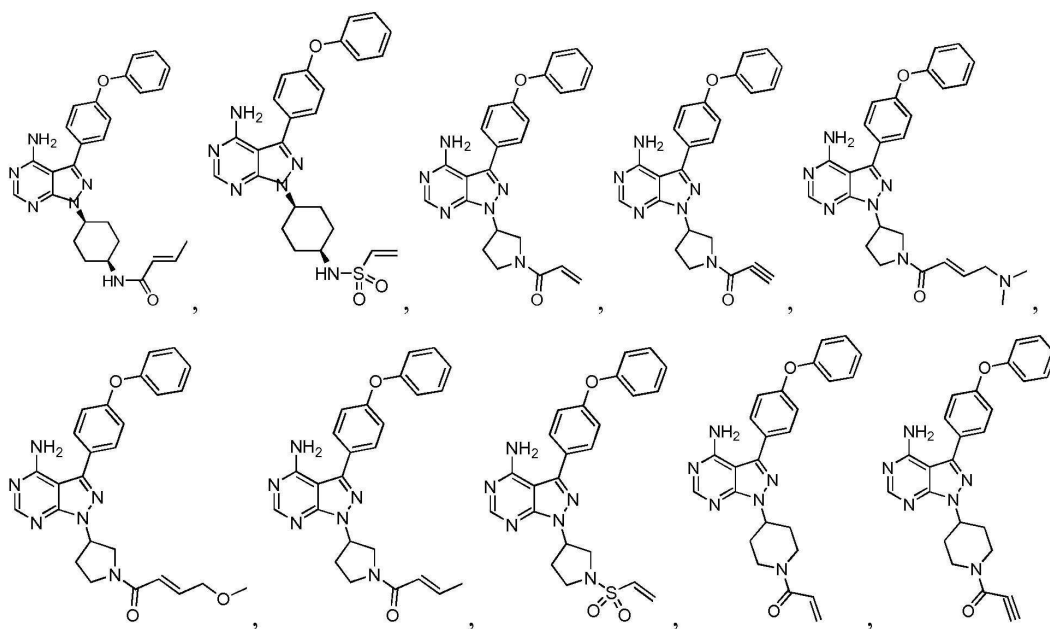
[0403] (iii) R₇과 R₈은 함께 결합을 형성하고;

[0404] R₆은 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₈알킬아미노알킬, C₁-C₈하이드록시알킬아미노알킬, C₁-C₈알콕시알킬아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈알킬C₃-C₆사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₈알킬에테르, C₁-C₈알킬아미드 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로사이클로알킬)이다.

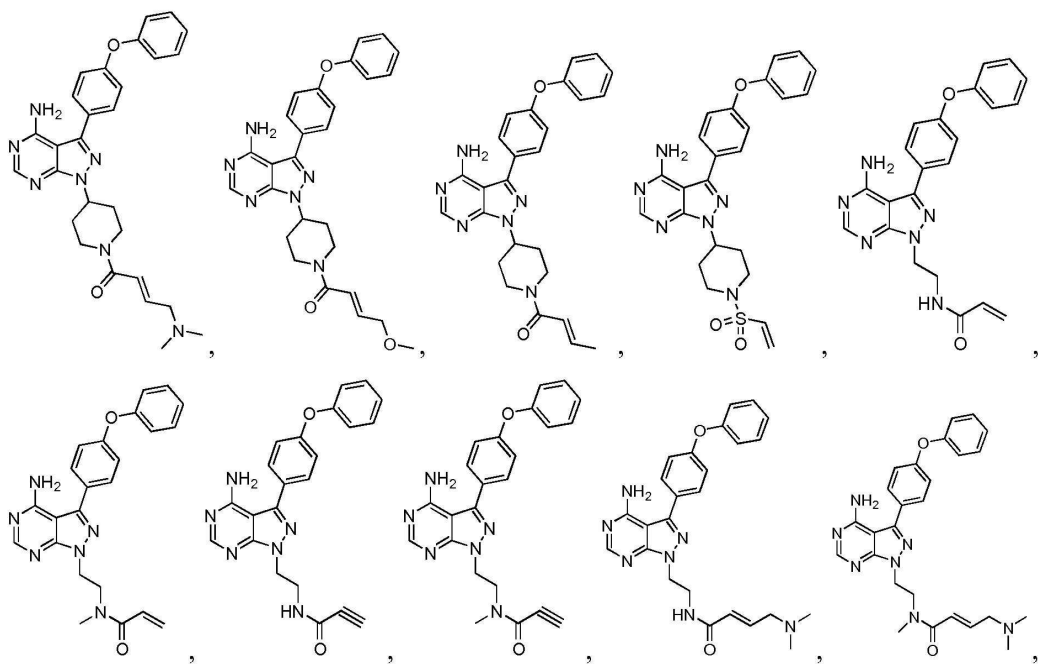
[0405] 화학식 A, 화학식 B, 화학식 C 또는 화학식 D의 화합물의 추가 실시양태는 하기 화합물들로 구성된 군으로부터 선택된 화합물들을 포함하나 이들로 한정되지 않는다:



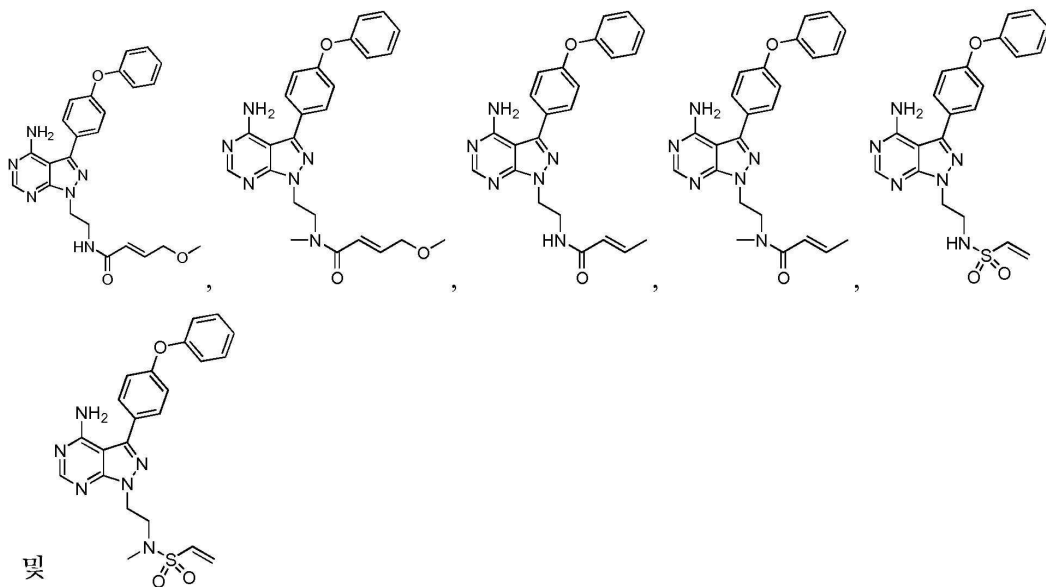
[0406]



[0407]

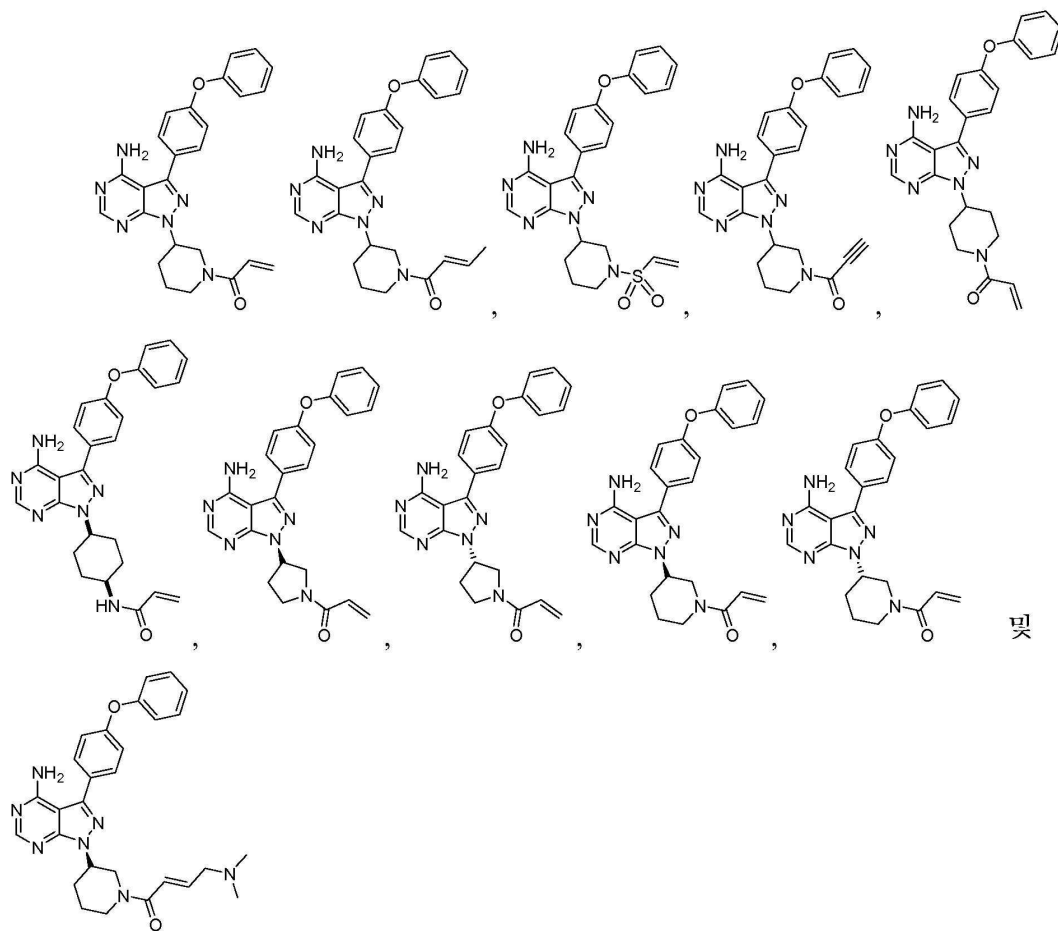


[0408]



[0409]

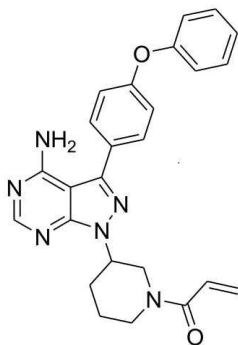
[0410] 또 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 하기 화합물들로부터 선택된다:



[0411]

[0412] 한 양태에서, 본원은 하기 화합물들로부터 선택된 화합물을 제공한다: 1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 4); (E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온(화합물 5); 1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)설포닐에텐(화합물 6); 1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온(화합물 8); 1-(4-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 9); N-((1s,4s)-4-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)사이클로헥실)아크릴아미드(화합물 10); 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 11); 1-((S)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 12); 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 13); 1-((S)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 14); 및 (E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온(화합물 15).

[0413] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 하기 구조를 갖는다:



[0414]

[0415] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다.

[0416]

한 실시양태에서, Btk 억제제는 α -시아노- β -하이드록시- β -메틸-N-(2,5-디브로모페닐)프로펜아미드(LFM-A13), AVL-101, 4-tert-부틸-N-(3-(8-(페닐아미노)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐)벤즈아미드, 5-(3-아미노-2-메틸페닐)-1-메틸-3-(4-(모르폴린-4-카보닐)페닐아미노)피라진-2(1H)-온, N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-(4-(모르폴린-4-카보닐)페닐아미노)-5-옥소-4,5-디하이드로피라진-2-일)페닐)아세트아미드, 4-tert-부틸-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-(4-(모르폴린-4-카보닐)페닐아미노)-5-옥소-4,5-디하이드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드, 5-(3-(4-tert-부틸벤질아미노)-2-메틸페닐)-1-메틸-3-(4-(모르폴린-4-카보닐)페닐아미노)피라진-2(1H)-온, 5-(3-(3-tert-부틸벤질아미노)-2-메틸페닐)-1-메틸-3-(4-(모르폴린-4-카보닐)페닐아미노)피라진-2(1H)-온, 3-tert-부틸-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-(4-(모르폴린-4-카보닐)페닐아미노)-5-옥소-4,5-디하이드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드, 6-tert-부틸-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-(4-(모르폴린-4-카보닐)페닐아미노)-5-옥소-4,5-디하이드로피라진-2-일)페닐)니코틴아미드 또는 테레산(terreic acid)이다.

[0417]

본 명세서 전체에서 기 및 이의 치환기는 안정한 부분 및 화합물을 제공하도록 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0418]

화합물의 제조

[0419]

화학식 D의 화합물을, 당업자에게 공지되어 있는 표준 합성 기법을 이용하거나 본원에 기재된 방법과 함께 당분야에서 공지되어 있는 방법을 이용하여 합성할 수 있다. 또한, 당업자는 본원에서 제시된 용매, 온도 및 다른 반응 조건을 변경할 수 있다. 하기 합성 방법도 추가 지침으로서 이용할 수 있다.

[0420]

반응을 순차적으로 이용하여 본원에 기재된 화합물을 제공할 수 있거나, 또는 반응을 이용하여 단편들을 합성한 후, 상기 단편들을 본원에 기재된 방법 및/또는 당분야에서 공지되어 있는 방법으로 연결할 수 있다.

[0421]

친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유결합의 형성

[0422]

본원에 기재된 화합물을 다양한 친전자체 또는 친핵체를 사용하여 변경하여 신규 작용기 또는 치환기를 형성할 수 있다. "공유결합 및 이의 전구체의 예"라는 표제를 갖는 표 1은 생성되어 이용가능한 다양한 친전자체 및 친핵체 조합에 대한 견본으로서 사용될 수 있는 공유결합 및 전구체 작용기의 선택된 예를 나열한다. 전구체 작용기는 친전자성 기 및 친핵성 기로서 표시되어 있다.

표 1

공유결합 생성물	친전자체	친핵체
카복사아미드	활성화된 에스테르	아민/아닐린
카복사아미드	아실 아지드	아민/아닐린
카복사아미드	아실 할라이드	아민/아닐린
에스테르	아실 할라이드	알코올/페놀
에스테르	아실 니트릴	알코올/페놀
카복사아미드	아실 니트릴	아민/아닐린
이민	알데하이드	아민/아닐린
하이드라존	알데하이드 또는 케톤	하이드라진
옥심	알데하이드 또는 케톤	하이드록실아민
알킬 아민	알킬 할라이드	아민/아닐린
에스테르	알킬 할라이드	카복실산
티오에테르	알킬 할라이드	티올
에테르	알킬 할라이드	알코올/페놀
티오에테르	알킬 설포네이트	티올
에스테르	알킬 설포네이트	카복실산
에테르	알킬 설포네이트	알코올/페놀
에스테르	무수물	알코올/페놀
카복사아미드	무수물	아민/아닐린
티오페놀	아릴 할라이드	티올
아릴 아민	아릴 할라이드	아민
티오에테르	아진딘	티올
보로네이트 에스테르	보로네이트	글리콜
카복사아미드	카복실산	아민/아닐린
에스테르	카복실산	알코올
하이드라진	하이드라지드	카복실산
N-아실우레아 또는 무수물	카보디이미드	카복실산
에스테르	디아조알칸	카복실산
티오에테르	에폭사이드	티올
티오에테르	할로아세트아미드	티올
아미노트리아진	할로트리아진	아민/아닐린
트리아지닐 에테르	할로트리아진	알코올/페놀
아미딘	이미도 에스테르	아민/아닐린

[0423]

우레아	이소시아네이트	아민/아닐린
우레탄	이소시아네이트	알코올/페놀
티오우레아	이소티오시아네이트	아민/아닐린
티오에테르	말레이미드	티올
포스파이트 에스테르	포스포르아미다이트	알코올
실릴 에테르	실릴 할라이드	알코올
알킬 아민	설포네이트 에스테르	아민/아닐린
티오에테르	설포네이트 에스테르	티올
에스테르	설포네이트 에스테르	카복실산
에테르	설포네이트 에스테르	알코올
설포나미드	설포닐 할라이드	아민/아닐린
설포네이트 에스테르	설포닐 할라이드	페놀/알코올
알킬 티올	α, β -불포화된 에스테르	티올
알킬 에테르	α, β -불포화된 에스테르	알코올
알킬 아민	α, β -불포화된 에스테르	아민
알킬 티올	비닐 설포	티올
알킬 에테르	비닐 설포	알코올
알킬 아민	비닐 설포	아민
비닐 설파이드	프로파르길 아마이드	티올

[0424]

[0425]

보호기의 사용

[0426]

기재된 반응에서, 반응성 작용기, 예를 들면, 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시 기(이들이 최종 생성물에서 요구되는 경우)를 보호하여 반응에서 그들의 원치 않는 참여를 피할 필요가 있을 수 있다. 보호기는 이 보호기가 제거될 때까지 일부 또는 모든 반응성 부분들이 화학 반응에 참여하는 것을 차단하거나 방해하는 데에 사용된다. 한 실시양태에서, 각각의 보호기는 상이한 수단에 의해 제거될 수 있다. 완전히 상이한 반응 조건 하에서 절단되는 보호기는 차등적 제거의 요건을 충족시킨다. 보호기를 산, 염기 및 수소화분해로 제거할 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 t-부틸디메틸실릴과 같은 기는 산 불안정성을 나타내고 수소화분해에 의해 제거될 수 있는 Cbz 기 및 염기 불안정성을 나타내는 Fmoc 기에 의해 보호된 아미노 기의 존재 하에서 카복시 반응성 부분 및 하이드록시 반응성 부분을 보호하는 데에 사용될 수 있다. 카복실산 반응성 부분 및 하이드록시 반응성 부분은 산 불안정성 기, 예컨대, t-부틸 카바메이트에 의해, 또는 산 안정성 및 염기 안정성 둘 다를 나타내지만 가수분해에 의해 제거될 수 있는 카바메이트에 의해 차단된 아민의 존재 하에서 염기 불안정성 기, 예컨대, 메틸, 에틸 및 아세틸(그러나, 이들로 한정되지 않음)에 의해 차단될 수 있다.

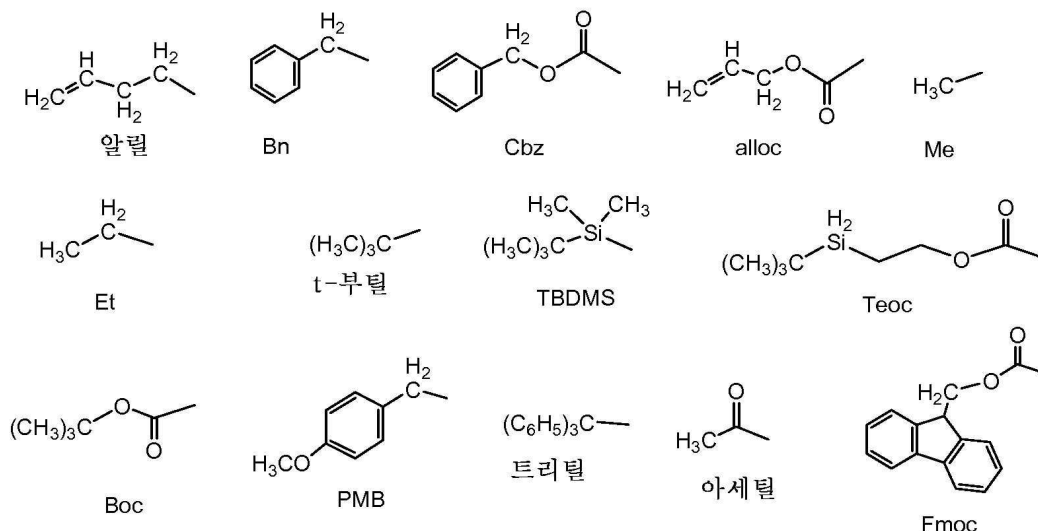
[0427]

카복실산 반응성 부분 및 하이드록시 반응성 부분은 가수분해에 의해 제거될 수 있는 보호기, 예컨대, 벤질 기에 의해 차단될 수도 있지만, 산과 수소결합할 수 있는 아민 기는 염기 불안정성 기, 예컨대, Fmoc에 의해 차단될 수 있다. 카복실산 반응성 부분은 본원에 예시된 바와 같이 단순한 에스테르 화합물로의 전환에 의해 보호될 수 있거나, 또는 산화에 의해 제거될 수 있는 보호기, 예컨대, 2,4-디메톡시벤질에 의해 차단될 수 있지만, 공존하는 아미노 기는 플루오라이드 불안정성 실릴 카바메이트에 의해 차단될 수 있다.

[0428]

알릴 차단기는 안정하고 금속 또는 pi-산 촉매에 의해 후속적으로 제거될 수 있기 때문에 산 보호기 및 염기 보호기의 존재 하에서 유용하다. 예를 들면, 알릴에 의해 차단된 카복실산은 산 불안정성 t-부틸 카바메이트 또는 염기 불안정성 아세테이트 아민 보호기의 존재 하에서 Pd⁰ 촉매작용 반응에 의해 탈보호될 수 있다. 또 다른 형태의 보호기는 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔기가 상기 수지에 부착되어 있는 한, 그 작용기는 차단되어 반응할 수 없다. 상기 작용기는 일단 상기 수지로부터 방출되면 반응에서 이용될 수 있다.

[0429] 전형적으로 차단기/보호기는 하기 기들로부터 선택될 수 있다:



[0430]

[0431] 다른 보호기, 및 보호기의 생성 및 이의 제거에 적용될 수 있는 기법의 상세한 설명은 전체적으로 본원에 참고로 도입되는 문헌(Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999) 및 문헌(Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994)에 기재되어 있다.

[0432] 화합물의 추가 형태

[0433] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 입체중심을 보유할 수 있고 각각의 중심은 R 또는 S 입체구조로 존재할 수 있다. 본원에서 제시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물도 포함한다. 입체이성질체는 원하는 경우 당분야에서 공지되어 있는 방법, 예를 들면, 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성질체의 분리에 의해 수득될 수 있다.

[0434] 부분입체이성질체 혼합물은 그들의 물리적 화학적 차이에 기초하여 공지되어 있는 방법, 예를 들면, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 그들의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 한 실시양태에서, 거울상이성질체는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의해 분리될 수 있다. 다른 실시양태에서, 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물(예를 들면, 알코올)과의 반응으로 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고 부분입체이성질체를 분리하고 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환시킴으로써(예를 들면, 가수분해함으로써) 거울상이성질체를 분리할 수 있다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하는 모든 이러한 이성질체들이 본원에 기재된 조성물의 일부로서 간주된다.

[0435] 본원에 기재된 방법 및 제제화는 본원에 기재된 화합물의 N-산화물, 결정 형태(다형체로도 공지되어 있음) 또는 약학적으로 허용가능한 염의 사용뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물들의 활성 대사물질의 사용도 포함한다. 몇몇 경우, 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체는 본원에서 제시된 화합물의 범위 내에 포함된다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태로 존재할 수 있을 뿐만 아니라 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등에 의해 용매화된 형태로도 존재할 수 있다. 본원에서 제시된 화합물의 용매화된 형태도 본원에 개시된 것으로 간주된다.

[0436] 0°C 내지 80°C에서 적합한 불활성 유기 용매, 예컨대, 아세토니트릴, 에탄올, 수성 디옥산 등(그러나, 이들로 한정되지 않음)에서 환원제, 예컨대, 황, 이산화황, 트리페닐 포스핀, 수소화붕소리튬, 수소화붕소나트륨, 삼염화인, 삼브롬화물 등(그러나, 이들로 한정되지 않음)으로 처리함으로써 화학식 D의 화합물의 N-산화물로부터 비산화된 형태의 화학식 D의 화합물을 제조할 수 있다.

[0437] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전구약물로서 제조된다. "전구약물"은 생체내에서 모 약물로 전환되는 약제를 지칭한다. 전구약물은 몇몇 경우 이들이 모 약물보다 투여하기에 더 용이할 수 있기 때문에 종종 유용하다. 예를 들면, 이들은 경구 투여에 의해 생체이용될 수 있는 반면, 모 약물은 그러하지 않다. 전구약물은 약학 조성물에서 모 약물에 비해 개선된 가용성을 나타낼 수도 있다. 전구약물의 일례(이로 한정되지 않음)는 수용성이 이동에 불리한 장소인 세포막을 가로지른 수송을 촉진하기 위해 에스테르("전구약물")로서 투여된 후, 일단 수용성이 유리한 장소인 세포 내부로 들어가면 활성 물질인 카복실산으로 대사적으로 가수분해되는 본

원에 기재된 화합물일 것이다. 전구약물의 추가 예는 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 것이고, 이때 상기 펩티드는 대사되어 활성 부분을 제공한다. 일부 실시양태에서, 전구약물은 생체내 투여 시 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성 형태로 화학적으로 전환된다. 일부 실시양태에서, 전구약물은 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성 형태로 효소적으로 대사된다. 전구약물을 생성하기 위해, 약학적 활성 화합물은 이 활성 화합물이 생체내 투여 시 재생되도록 변경된다. 전구약물은 약물의 대사적 안정성 또는 수송 특성을 변경하도록, 부작용 또는 독성을 차폐하도록, 약물의 향미를 개선시키도록, 또는 약물의 다른 특성 또는 성질을 변경하도록 디자인될 수 있다. 일단 약학적 활성 화합물이 공지되면, 당업자는 약력학적 과정 및 생체내 약물 대사에 대한 지식을 통해 상기 화합물의 전구약물을 디자인할 수 있다(예를 들면, 문헌(Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392); 문헌(Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401); 및 문헌(Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985) 참조).

[0438] 본원에 기재된 화합물의 전구약물 형태로서, 본원에 기재된 바와 같이 생체내에서 대사되어 유도체를 생성하는 전구약물은 특허청구범위 내에 포함된다. 몇몇 경우, 본원에 기재된 화합물들 중 몇몇 화합물은 또 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 전구약물일 수 있다.

[0439] 전구약물은 몇몇 경우 이들이 모 약물보다 투여하기에 더 용이할 수 있기 때문에 종종 유용하다. 예를 들면, 이들은 경구 투여에 의해 생체이용될 수 있는 반면, 모 약물은 그러하지 않다. 전구약물은 약학 조성물에서 모 약물에 비해 개선된 가용성을 나타낼 수도 있다. 전구약물은 부위 특이적 조직으로의 약물 수송을 향상시키기 위한 변경체로서 사용되기 위해 가역적 약물 유도체로서 디자인될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 전구약물의 디자인은 효과적인 수용성을 증가시킨다. 예를 들면, 모두 전체적으로 본원에 참고로 도입되는 문헌(Fedorak et al., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995)); 문헌(McLoed et al., *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994)); 문헌(Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992)); 문헌(J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987)); 문헌(J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988)); 문헌(Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975)); 문헌(T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series); 및 문헌(Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)을 참조한다.

[0440] 화학식 D의 화합물의 방향족 고리 부분 상의 부위는 다양한 대사적 반응에 대한 민감성을 나타낼 수 있으므로 방향족 고리 구조 상의 적절한 치환기, 예를 들면, 할로겐의 도입은 이 대사적 경로를 감소시키거나, 최소화하거나, 또는 제거할 수 있다.

[0441] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 원자가 천연 상태에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환되어 있다는 점을 제외하고 본원에서 제시된 다양한 화학식 및 구조에서 언급된 화합물과 동일한 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물 내로 도입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 이 있다. 본원에 기재된 일부 동위원소 표지된 화합물, 예를 들면, 방사성 동위원소, 예컨대, ^3H 및 ^{14}C 가 도입되어 있는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에서 유용하다. 추가로, 동위원소, 예컨대, 중수소, 즉 ^2H 에 의한 치환은 더 높은 대사적 안정성, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 요구로부터 비롯된 일부 치료적 이점을 부여할 수 있다.

[0442] 추가 또는 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 필요로 하는 유기체에게 투여되었을 때 대사되어, 원하는 치료 효과를 포함하는 원하는 효과를 생성하는 데에 사용되는 대사물질을 생성한다.

[0443] 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용가능한 염으로서 형성될 수 있고/있거나 사용될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 유형은 (1) 화합물의 자유 염기 형태를 약학적으로 허용가능한 무기산, 예컨대, 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등, 또는 유기산, 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로헥탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 젖산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 트리플루오로아세트산, 주석산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸비사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르

산, 뮤코산 등과 반응시킴으로써 형성된 산부가염; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면, 알칼리 금속 이온(예를 들면, 리튬, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토금속 이온(예를 들면, 마그네슘 또는 칼슘) 또는 알루미늄 이온으로 치환될 때 형성된 염; 및 (3) 유기 염기와 배위결합체를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 허용가능한 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등을 포함한다. 허용가능한 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함한다.

[0444] 약학적으로 허용가능한 염의 상응하는 반대이온은 이온 교환 크로마토그래피, 이온 크로마토그래피, 모세관 전기영동, 유도적 커플링된 플라즈마, 원자 흡수 분광법, 질량 분광측정 또는 이들의 임의의 병용을 포함하나 이들로 한정되지 않는 다양한 방법의 이용을 통해 분석될 수 있고 확인될 수 있다.

[0445] 염은 하기 기법들 중 하나 이상의 기법의 이용에 의해 회수된다: 여과, 비용매를 사용한 침전 후 여과, 용매의 증발, 또는 수용액의 경우 동결건조.

[0446] 약학적으로 허용가능한 염에 대한 언급은 이의 용매 부가 형태 또는 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형체를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하고 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 과정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물인 경우 형성되고, 알코올화물은 용매가 알코올인 경우 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 편리하게는 본원에 기재된 과정 동안 제조될 수 있거나 형성될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 용매화된 형태로 존재할 수 있을 뿐만 아니라 비용매화된 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에서 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위해 비용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0447] 염에 대한 언급은 이의 용매 부가 형태 또는 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형체를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하고 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 과정 동안 종종 형성된다. 수화물은 용매가 물인 경우 형성되고, 알코올화물은 용매가 알코올인 경우 형성된다. 다형체는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 팩킹 정렬체를 포함한다. 다형체는 통상적으로 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 분광, 융점, 밀도, 경도, 결정 모양, 광학적 성질 및 전기적 성질, 안정성 및 가용성을 나타낸다. 다양한 인자, 예컨대, 재결정화 용매, 결정화 속도 및 저장 온도가 단일 결정 형태로 하여금 우세하게 할 수 있다.

[0448] 본원에 기재된 화합물은 비결정성 형태, 제분된 형태 및 나노미립자 형태를 포함하나 이들로 한정되지 않는 다양한 형태로 존재할 수 있다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 다형체로도 공지되어 있는 결정성 형태를 포함한다. 다형체는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 팩킹 정렬체를 포함한다. 다형체는 통상적으로 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 분광, 융점, 밀도, 경도, 결정 모양, 광학적 성질 및 전기적 성질, 안정성 및 가용성을 나타낸다. 다양한 인자, 예컨대, 재결정화 용매, 결정화 속도 및 저장 온도가 단일 결정 형태로 하여금 우세하게 할 수 있다.

[0449] 약학적으로 허용가능한 염, 다형체 및/또는 용매화물의 스크리닝 및 특징규명은 열분석, X-선 회절, 분광법, 중기 흡수 및 현미경관찰을 포함하나 이들로 한정되지 않는 다양한 기법의 이용을 통해 달성될 수 있다. 열분석 방법은 다형체 전이를 포함하나 이로 한정되지 않는 화학적 분해 또는 열 물리적 과정을 이용하고, 이러한 방법은 다형체 형태들 사이의 관계 분석, 중량 손실의 측정, 유리 전이 온도의 발견, 또는 부형제 상용성 연구에 이용된다. 이러한 방법은 시차주사열량측정(DSC), 조절된 시차주사열량측정(MDSC), 열중량측정 분석(TGA), 및 열중량측정 및 적외선 분석(TG/IR)을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. X-선 회절 방법은 단일 결정 및 분말 회절계 및 싱크로트론(synchrotron) 공급원을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 이용되는 다양한 분광 기법은 라만(Raman), FTIR, UVIS 및 NMR(액체 상태 및 고체 상태)을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 다양한 현미경관찰 기법은 편광 현미경관찰, 에너지 분산 X-선 분석(EDX)을 이용한 주사전자 현미경관찰(SEM), (기체 또는 수증기 대기 하에서) EDX를 이용한 환경 주사전자 현미경관찰, IR 현미경관찰 및 라만 현미경관찰을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0450] 본 명세서 전체에서 기 및 이의 치환기는 안정한 부분 및 화합물을 제공하도록 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0451] 약동학

[0452] 일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 제2 치료를 상기

개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0453] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 40 mg/ml 내지 400 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 45 mg/ml 내지 390 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 48.7 ng/ml 내지 383 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 40 ng/ml 내지 50 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 80 ng/ml 내지 90 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 90 ng/ml 내지 100 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 100 ng/ml 내지 110 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 110 ng/ml 내지 120 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 120 ng/ml 내지 130 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 130 ng/ml 내지 140 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 140 ng/ml 내지 150 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 150 ng/ml 내지 160 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 160 ng/ml 내지 170 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 170 ng/ml 내지 180 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 180 ng/ml 내지 190 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 190 ng/ml 내지 200 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 200 ng/ml 내지 300 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 300 ng/ml 내지 400 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다.

[0454] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 40 mg/ml 내지 400 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 48.7 ng/ml 내지 383 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 1.25 mg/kg은 48.7 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 2.5 mg/kg은 90.4 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 5 mg/kg은 86.1 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 8.3 mg/kg은 135 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 12.5 mg/kg은 383 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 560 mg/kg은 156 ng/ml의 1일 $C_{최대}$ 를 갖는다.

[0455] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 20 mg/ml 내지 300 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 20 mg/ml 내지 30 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 30 mg/ml 내지 50 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 50 mg/ml 내지 70 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 70 mg/ml 내지 90 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 90 mg/ml 내지 100 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 100 mg/ml 내지 110 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 110 mg/ml 내지 120 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 120 mg/ml 내지 130 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 130 mg/ml 내지 140 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 140 mg/ml 내지 150 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 150 mg/ml 내지 160 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 160 mg/ml 내지 170 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 170 mg/ml 내지 180 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 180 mg/ml 내지 190 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 200 mg/ml 내지 240 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다.

[0456] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 27 ng/ml 내지 236 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 1.25 mg/kg은 27 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 2.5 mg/kg은 114 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 5 mg/kg은 112 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 8.3 mg/kg은 183 ng/ml의 정상 상태 $C_{최대}$

를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 12.5 mg/kg은 236 ng/ml의 정상 상태 $C_{\text{최대}}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 560 mg/kg은 122 ng/ml의 정상 상태 $C_{\text{최대}}$ 를 갖는다.

[0457] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1시간 내지 2.5시간의 $T_{\text{최대}}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1.5시간 내지 2.3시간의 $T_{\text{최대}}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1.7시간 내지 2.3시간의 $T_{\text{최대}}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1.8시간 내지 2.2시간의 $T_{\text{최대}}$ 를 갖는다.

[0458] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 1.25 mg/kg은 1시간의 $T_{\text{최대}}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 2.5 mg/kg은 2.1시간의 $T_{\text{최대}}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 5 mg/kg은 2.3시간의 $T_{\text{최대}}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 8.3 mg/kg은 1.8시간의 $T_{\text{최대}}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 12.5 mg/kg은 1.7시간의 $T_{\text{최대}}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 560 mg/kg은 1.8시간의 $T_{\text{최대}}$ 를 갖는다.

[0459] 몇몇 실시양태에서, $T_{\text{최대}}$ 후 Btk 억제제의 평균 반감기는 1.5시간 내지 3시간이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1.5시간 내지 2.7시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1.5시간 내지 2.5시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1.5시간 내지 2.2시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1.5시간 내지 1.7시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 2시간 내지 3시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 2.5시간 내지 3시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 2.5시간 내지 2.9시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 2.5시간 내지 2.8시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 2.5시간 내지 2.7시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다.

[0460] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 1.25 mg/kg은 1.7시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 2.5 mg/kg은 1.5시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 5 mg/kg은 2.5시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 8.3 mg/kg은 2.1시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 12.5 mg/kg은 1.5시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 용량 560 mg/kg은 2.65시간의 $T_{\text{최대}}$ 후 평균 반감기를 갖는다.

[0461] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 100 ng·h/ml 내지 2000 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 150 ng·h/ml 내지 1600 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 150 ng·h/ml 내지 1100 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 150 ng·h/ml 내지 1000 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 150 ng·h/ml 내지 750 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 150 ng·h/ml 내지 500 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 100 ng·h/ml 내지 200 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 400 ng·h/ml 내지 500 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 400 ng·h/ml 내지 800 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 400 ng·h/ml 내지 1000 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 700 ng·h/ml 내지 1000 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 700 ng·h/ml 내지 800 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다.

[0462] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 1.25 mg/kg 용량은 181 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 2.5 mg/kg 용량은 494 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 5 mg/kg 용량은 419 ng·h/ml의 1일 $AUC_{0-\infty}$ 를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 8.3 mg/kg 용량은 923 ng

· h/ml의 1일 AUC_{0-∞}를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 12.5 mg/kg 용량은 1550 ng · h/ml의 1일 AUC_{0-∞}를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 560 mg/kg 용량은 749 ng · h/ml의 1일 AUC_{0-∞}를 갖는다.

[0463] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 체중 표준화된 투약(mg/kg/일)은 변화가능한 1일 AUC_{0-∞} 및 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 발생시킨다.

[0464] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 300 ng · h/ml 내지 3000 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 300 ng · h/ml 내지 2500 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 300 ng · h/ml 내지 2000 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 300 ng · h/ml 내지 1600 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1500 ng · h/ml 내지 2500 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1500 ng · h/ml 내지 2000 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1500 ng · h/ml 내지 1900 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1500 ng · h/ml 내지 1600 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다.

[0465] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 1.25 mg/kg 용량은 301 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 2.5 mg/kg 용량은 1840 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 5 mg/kg 용량은 1580 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 8.3 mg/kg 용량은 2330 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 12.5 mg/kg 용량은 2936 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 560 mg/kg 용량은 1553 ng · h/ml의 정상 상태 AUC₀₋₂₄를 갖는다.

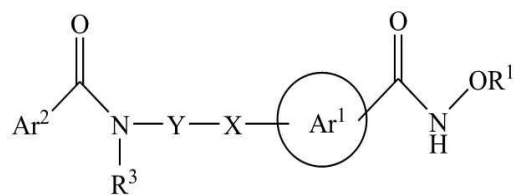
[0466] 몇몇 실시양태에서, 결합되지 않은 Btk 억제제의 비율은 1% 내지 5%이다. 몇몇 실시양태에서, 결합되지 않은 Btk 억제제의 비율은 1.5% 내지 4%이다. 몇몇 실시양태에서, 결합되지 않은 Btk 억제제의 비율은 2% 내지 3%이다. 몇몇 실시양태에서, 결합되지 않은 Btk 억제제의 비율은 2.5%이다.

[0467] 제2 치료

[0468] 일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 일정한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; 및 (b) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 추가로, 일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; (b) 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계; 및 (c) 제2 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도를 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 농도에 비해 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 이동된 다수의 세포의 말초 혈액 농도가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수를 세는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료를 투여하는 단계는 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 후속 감소 후 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계는 Btk 억제제의 투여 전의 수에 비해 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수의 증가의 지속시간을 측정하는 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 말초 혈액 중의 이동된 다수의 세포의 수가 예정된 길이의 시간 동안 증가한 후 제2 치료를 투여하는 단계를 추가로

포함한다.

- [0469] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료 전 Btk 억제제의 투여는 제2 치료에 대한 면역 매개 반응을 감소시킨다. 몇몇 실시양태에서, 오파투무맙 전 Btk 억제제의 투여는 오파투무맙에 대한 면역 매개 반응을 감소시킨다.
- [0470] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 화학치료제, 스테로이드, 면역치료제, 표적화된 치료 또는 이들의 조합을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 B 세포 수용체 경로 억제제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, B 세포 수용체 경로 억제제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 항체, B 세포 수용체 신호전달 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사성면역치료제, DNA 손상제, 프로테오솜 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제, 단백질 인산화효소 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제, 단백질분해효소 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0471] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 클로람부실, 이포스포아미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 템시클리무스, 에버롤리무스, 플루다라빈, 포스타마티닙, 파클리탁셀, 독세탁셀, 오파투무맙, 리톡시맙, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테조밍, 펜토스타틴, 엔도스타틴 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0472] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 레날리도마이드를 포함한다.
- [0473] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 보르테조밍을 포함한다.
- [0474] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 소라페닙을 포함한다.
- [0475] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 겐시타빈을 포함한다.
- [0476] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 텍사메타손을 포함한다.
- [0477] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 벤다무스틴을 포함한다.
- [0478] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 R-406을 포함한다.
- [0479] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 HDAC 억제제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, HDAC 억제제는 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 개별 입체이성질체, 개별 기하이성질체 또는 혼합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:
- [0480] [화학식 I]



- [0481]
- [0482] 상기 식에서,
- [0483] R^1 은 수소 또는 알킬이고;
- [0484] X는 $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2-$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_n$ 이고, 이때 n은 0 내지 2이고, R^2 는 수소 또는 알킬이고;
- [0485] Y는 임의적으로 사이클로알킬로 치환된 알킬렌, 임의적으로 치환된 페닐, 알킬티오, 알킬설퍼닐, 알킬설폰닐, 임의적으로 치환된 페닐알킬티오, 임의적으로 치환된 페닐알킬설폰닐, 하이드록시 또는 임의적으로 치환된 페녹시이고;
- [0486] Ar^1 은 페닐렌 또는 헤테로아릴렌이고, 이때 상기 Ar^1 은 알킬, 할로, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고;
- [0487] R^3 은 수소, 알킬, 하이드록시알킬 또는 임의적으로 치환된 페닐이고;

- [0488] Ar²는 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아르알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이다.
- [0489] 몇몇 실시양태에서, 히스톤 데아세틸라제 억제제는 3-((디메틸아미노)메틸)-N-(2-(4-(하이드록시카바모일)페녹시)에틸)벤조푸란-2-카복사아미드이다.
- [0490] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 탁솔을 포함한다.
- [0491] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 빈크리스틴을 포함한다.
- [0492] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 독소루비신을 포함한다.
- [0493] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 템시롤리무스를 포함한다.
- [0494] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 카보플라틴을 포함한다.
- [0495] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 오파투무맵을 포함한다.
- [0496] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 리톡시맵을 포함한다.
- [0497] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 사이클로포스포아미드, 하이드록시다우노루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손, 및 임의적으로 리톡시맵을 포함한다.
- [0498] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 벤다무스틴 및 리톡시맵을 포함한다.
- [0499] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 플루다라빈, 사이클로포스포아미드 및 리톡시맵을 포함한다.
- [0500] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 사이클로포스포아미드, 빈크리스틴 및 프레드니손, 및 임의적으로 리톡시맵을 포함한다.
- [0501] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 에토포사이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 사이클로포스포아미드, 프레드니솔론, 및 임의적으로 리톡시맵을 포함한다.
- [0502] 몇몇 실시양태에서, 제2 치료는 텍사메타손 및 레날리도마이드를 포함한다.
- [0503] 추가 암 치료는 하기 물질들을 포함한다: 질소 머스타드, 예를 들면, 벤다무스틴, 클로람부실, 클로로메틴(chlormethine), 사이클로포스포아미드, 이포스포아미드, 메팔란(melphalan), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스포아미드(trofosfamide); 알킬 설펜네이트, 예컨대, 부설펜, 만노설펜(mannosulfan), 트레오설펜(treosulfan); 에틸렌 이민, 예컨대, 카보쿠온(carboquone), 티오테파(thiotepa), 트리아지쿠온(triaziquone); 니트로소우레아, 예컨대, 카무스틴(carmustine), 포테무스틴(fotemustine), 로무스틴(lomustine), 니무스틴(nimustine), 라니무스틴(ranimustine), 세무스틴(semustine), 스트렙토조신(streptozocin); 에폭사이드, 예컨대, 에토글루시드(etoglucid); 다른 알킬화제, 예컨대, 다카바진(dacarbazine), 미토브로니톨(mitobronitol), 피포브로만(pipobroman), 테모졸로마이드; 엽산 유사체, 예컨대, 메토티렉세이트(permetrexed), 프랄라트렉세이트(pralatrexate), 랄티트렉세드(raltitrexed); 퓨린 유사체, 예를 들면, 클라드리빈, 클로파라빈(clofarabine), 플루다라빈, 머캡토피린(mercaptopurine), 넬라라빈(nelarabine), 티오구아닌(tioguanine); 피리미딘 유사체, 예컨대, 아자시티딘(azacitidine), 카페시타빈(capecitabine), 카모푸르(carmofur), 시타라빈(cytarabine), 데시타빈(decitabine), 플루오로우라실, 겐시타빈, 테가푸르(tegafur); 빈카 알칼로이드(Vinca Alkaloids), 예컨대, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신(vindesine), 빈플루닌(vinflunine), 비노렐빈(vinorelbine); 포도필로톡신(Podophyllotoxin) 유도체, 예컨대, 에토포사이드, 테니포사이드; 콜히친(Colchicine) 유도체, 예컨대, 데메콜친(demecolcine); 탁산(Taxane), 예컨대, 독세탁셀, 파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루메스(poliglumex); 다른 식물 알칼로이드 및 천연 생성물, 예컨대, 트라벡테딘(trabectedin); 악티노마이신(Actinomycine), 예컨대, 닥티노마이신(dactinomycin); 안쓰라사이클린(Antracyclines), 예컨대, 아클라루비신(aclarubicin), 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 피라루비신(pirarubicin), 발루비신(valrubicin), 조루비신(zorubincin); 다른 세포독성 항생제, 예컨대, 블레오마이신(bleomycin), 익사베필론(ixabepilone), 미토마이신(mitomycin), 플리카마이신(plicamycin); 백금 화합물, 예컨대, 카보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴(oxaliplatin), 사트라플라틴(satraplatin); 메틸하이드라진, 예컨대, 프로카바진(procarbazine); 감작제, 예컨대, 아미노레불린산(aminolevulinic acid), 에파프록시랄(efaproxiral), 메틸 아미노레불린산염, 포르피머(porfimer) 나트륨, 테모포르핀(temoporfin); 단백질 인산화소 억제제, 예컨대, 다사티닙(dasatinib), 에를로티닙(erlotinib), 에버롤리무스, 게피티닙(gefitinib), 이

마티닙, 라파티닙(lapatinib), 닐로티닙(nilotinib), 파조나닙(pazopanib), 소라페닙(sorafenib), 수니티닙(sunitinib), 템시롤리무스; 다른 항신생물제, 예컨대, 알리트레티노인(alitretinoin), 알트레타민(alitretamine), 암자크린(amzacrine), 아나그렐라이드(anagrelide), 삼산화비소, 아스파라긴분해효소, 벡사로텐(bexarotene), 보르테조미, 셀레코빅(celecoxib), 데니류킨 디프티톡스(denileukin diftotox), 에스트라무스틴(estramustine), 하이드록시카브아미드, 이리노테칸, 로니다민(lonidamine), 마소프로콜(masoprocol), 밀테포세인(miltefosine), 미토구아존(mitoguanine), 미토탄(mitotane), 오블리머센(oblimersen), 페가스파르가제(pegaspargase), 펜토스타틴(pentostatin), 로미덱신(romidepsin), 시티마젠 세라데노백(sitimagene ceradenovec), 티아조푸린(tiazofurine), 토포테칸, 트레티노인, 보리노스타트(vorinostat); 에스트로젠, 예컨대, 디에틸stil벤올, 에티닐에스트라디올, 포스페스트롤(fosfestrol), 폴리에스트라디올(polyestradiol) 인산염; 프로게스토젠, 예컨대, 게스토노론(gestonorone), 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone), 메게스트롤(megestrol); 성선자극호르몬 방출 호르몬 유사체, 예컨대, 부세렐린(buserelin), 고세렐린(goserelin), 류프로렐린(leuprorelin), 트립토퐰린(triptorelin); 항에스트로젠, 예컨대, 풀베스트란트(fulvestrant), 타목시펜(tamoxifen), 토레미펜(toremifene); 항안드로젠, 예컨대, 비칼루타미드(bicalutamide), 플루타미드(flutamide), 닐루타미드(nilutamide), 효소억제제, 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 아나스트로졸(anastrozole), 엑세메스탄(exemestane), 포르메스탄(formestane), 레트로졸(letrozole), 보로졸(vorozole); 다른 호르몬 길항제, 예컨대, 아바렐릭스(abarelix), 데가렐릭스(degarelix); 면역자극제, 예컨대, 히스타민 이염산염, 미파무르타이드(mifamurtide), 피도티모드(pidotimod), 플렉사포르(plerixafor), 로퀴니멕스(roquinimex), 티모펜틴(thymopentin); 면역억제제, 예컨대, 에버롤리무스(everolimus), 구스페리무스(gusperimus), 레플루노마이드(leflunomide), 마이코페놀산, 시롤리무스(sirolimus); 칼시뉴린(Calcineurin) 억제제, 예컨대, 사이클로스포린(cyclosporin), 타크롤리무스(tacrolimus); 다른 면역억제제, 예컨대, 아자티오프린(azathioprine), 레날리도마이드, 메토티렉세이트, 탈리도마이드; 및 방사성약제, 예컨대, 이오벤구안(iobenguane).

[0504] 추가 암 치료는 인터페론, 인터류킨, 종양 괴사 인자, 성장 인자 등을 포함한다.

[0505] 추가 암 치료는 면역자극제, 예컨대, 안세스티움(ancestim), 필그라스티움, 레노그라스티움(lenograstim), 몰그라모스틴(molgramostim), 페그필그라스티움(pegfilgrastim), 사르그라모스틴(sargramostim); 인터페론, 예컨대, 천연 인터페론 알파, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파-n1, 천연 인터페론 베타, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마, 페그인터페론(peginterfero) 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b; 인터류킨, 예컨대, 알데스류킨(aldesleukin), 오프렐베킨(oprelvekin); 다른 면역자극제, 예컨대, BCG 백신, 글라티라머(glatiramer) 아세트산염, 히스타민 이염산염, 이뮤노시아닌(immunocyanin), 렌티난(lentinan), 흑색종 백신, 미파무르타이드(mifamurtide), 페가데마스(pegademase), 피도티모드(pidotimod), 플렉사포르(plerixafor), 폴리 I:C, 폴리 ICLC, 로퀴니멕스(roquinimex), 타소네르민(tasonermin), 티모펜틴(thymopentin); 면역억제제, 예컨대, 아바타셉트(abatacept), 아베티무스(abetimus), 알레파셉트(alefacept), 항림프구 면역글로불린(말), 항흉선세포 면역글로불린(토끼), 에쿨리주맙(eculizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 에버롤리무스, 구스페리무스, 레플루노마이드(leflunomide), 무로맙(muromab)-CD3, 마이코페놀산, 나탈리주맙(natalizumab), 시롤리무스; TNF 알파 억제제, 예컨대, 아달리무맙(adalimumab), 아펠리모맙(afelimomab), 세르톨리주맙 페골(certolizumab pegol), 에타네르셉트(etanercept), 골리무맙(golimomab), 인플릭시맙(infliximab); 인터류킨 억제제, 예컨대, 아나킨라(anakinra), 바실릭시맙(basiliximab), 카나키누맙(canakinumab), 닥클리주맙(daclizumab), 메폴리주맙(mepolizumab), 릴로나셉트(rilonacept), 토실리주맙(tocilizumab), 우스테키누맙(ustekinumab); 칼시뉴린 억제제, 예컨대, 사이클로스포린, 타크롤리무스; 및 다른 면역억제제, 예컨대, 아자티오프린, 레날리도마이드, 메토티렉세이트, 탈리도마이드를 포함한다.

[0506] 추가 암 치료는 아달리무맙, 알렘투주맙, 바실릭시맙, 베바시주맙, 세톡시맙, 세르톨리주맙 페골, 닥클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 켄투주맙, 이브리투모맙 티옥세탄(Ibritumomab tiuxetan), 인플릭시맙, 무로모나브(Muromonab)-CD3, 나탈리주맙, 파니투무맙(Panitumumab), 라니비주맙(Ranibizumab), 리톡시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙(Trastuzumab) 등 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0507] 추가 암 치료는 단일클론 항체, 예컨대, 알렘투주맙, 베바시주맙, 카투막소맙(catumaxomab), 세톡시맙, 에드레콜로맙(edrecolomab), 켄투주맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 리톡시맙, 트라스투주맙, 면역억제제, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 무로맙-CD3, 나탈리주맙; TNF 알파 억제제, 예컨대, 아달리무맙, 아펠리모맙, 세르톨리주맙 페골, 골리무맙, 인플릭시맙, 인터류킨 억제제, 바실릭시맙, 카나키누맙, 닥클리주맙, 메폴리주맙, 토실리주맙, 우스테키누맙, 방사성약제, 이브리투모맙 티옥세탄, 토시투모맙; 다른 단일클론 항체, 예컨대, 아바고보맙

(abagovomab), 아데카투무맙(adecatumumab), 알렘투주맙, 항-CD30 단일클론 항체 Xmap2513, 항-MET 단일클론 항체 MetMab, 아폴리주맙, 아포맙(apomab), 아르시투모맙(arcitumomab), 바실릭시맙, 이중특이적 항체 2B1, 블리나투모맙(blinatumomab), 브렌톡시맙 베도틴(brentuximab vedotin), 카프로맙 펜테타이드(capromab pendetide), 식수투무맙(cixutumumab), 클라우딕시맙(claudiximab), 코나투무맙(conatumumab), 다세투주맙(dacetuzumab), 데노수맙(denosumab), 에쿨리주맙, 에프라투주맙(epratuzumab), 에르투막소맙(ertumaxomab), 에타라시주맙(etaracizumab), 피기투무맙(figitumumab), 프레솔리무맙(fresolimumab), 갈릭시맙(galiximab), 가니투맙(ganitumab), 켈투주맙 오조가미신(ozogamicin), 글렘바투무맙(glembatumumab), 이브리투모맙, 이노투주맙(inotuzumab) 오조가미신, 이필리무맙(ipilimumab), 렉사투무맙(lexatumumab), 린투주맙(lintuzumab), 루카투무맙(lucatumumab), 마파투무맙(mapatumumab), 마투주맙(matuzumab), 밀라투주맙(milatuzumab), 단일클론 항체 CC49, 넥시투무맙(necitumumab), 니모투주맙(nimotuzumab), 오파투무맙, 오레고보맙(oregovomab), 페르투주맙(pertuzumab), 라마쿠리맙(ramacurimab), 라니비주맙, 시플리주맙(siplizumab), 소넵시주맙(sonenpcizumab), 타네주맙(tanezumab), 토시투모맙, 트라스트주맙, 트레멜리무맙(tremelimumab), 투코투주맙 셀모류킨(tucotuzumab celmoleukin), 벨투주맙(veltuzumab), 비실리주맙(visilizumab), 볼록시맙(volociximab) 및 잘루투무맙(zalutumumab)을 포함한다.

[0508] 추가 암 치료는 종양 미세환경, 예컨대, 세포 신호전달 네트워크(예를 들면, 포스포타이딘이노시톨 3-인산화효소(PI3K) 신호전달 경로, B 세포 수용체 및 IgE 수용체로부터의 신호전달)에 영향을 미치는 약제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제2 약제는 PI3K 신호전달 억제제 또는 syk 인산화효소 억제제이다. 한 실시양태에서, syk 억제제는 R788이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 약제는 PKC γ 억제제, 예를 들면, 엔자스타우린(enzastaurin)이다.

[0509] 종양 미세환경에 영향을 미치는 약제의 예로는 PI3K 신호전달 억제제, syk 인산화효소 억제제, 단백질 인산화효소 억제제, 예컨대, 다사티닙, 에를로티닙, 에버롤리무스, 켈피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 파조나닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스; 다른 혈관신생 억제제, 예컨대, GT-111, JI-101, R1530; 다른 인산화효소 억제제, 예컨대, AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, 악시티닙(axitinib), AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, 바페티닙(bafetinib), BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI 6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, 디나시클립(dinaciclib), 도비티닙(dovitinib) 젯산염, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, 포스타마티닙(fostamatinib) 이나트륨, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, 리니파닙(linifanib), LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, ON 01919.Na, OSI-027, OSI-930, Btk 억제제, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, 프로제니포이에틴(progenipointin), R547, R763, 라무시루맙(ramucirumab), 레고라페닙(regorafenib), RO5185426, SAR103168, S3333333CH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XL228, XL281R05126766, XL418 및 XL765가 있다.

[0510] Btk 억제제 화합물과 병용될 항암제의 추가 예로는 유사분열촉진제(mitogen)에 의해 활성화되는 단백질 인산화효소 신호전달의 억제제, 예를 들면, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 워트만닌(wortmannin) 또는 LY294002; Syk 억제제; mTOR 억제제; 및 항체(예를 들면, 리툭산(rituxan))가 있다.

[0511] Btk 억제제 화합물과 병용될 수 있는 다른 항암제는 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신(acivicin); 아클라루비신(aclarubicin); 아코다졸(acodazole) 염산염; 아크로닌(acronine); 아도젤레신(adozelesin); 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신(ambomycin); 아메탄트론(ametantone) 아세트산염; 아미노글루테티마이드(aminogluthetimide); 암사크린(amsacrine); 아나스트로졸; 안쓰라마이신; 아스파라긴분해효소; 아스페를린(asperlin); 아자시티딘(azacitidine); 아제테파(azetepa); 아조토마이신(azotomycin); 바티마스타트(batimastat); 벤조데파(benzodepa); 비칼루타마이드(bicalutamide); 비산트렌(bisantrene) 염산염; 비스나파이드(bisnafide) 이메실산염; 비젤레신(bizelesin); 블레오마이신(bleomycin) 황산염; 브레퀴나르(brequinar) 나트륨; 브로피리민(bropiramine); 부셀판; 캅티노마이신(cactinomycin); 칼루스테론(calusterone); 카라세마이드(caracemide); 카베티머(carbetimer); 카보플라틴; 카무스틴; 카루비신(carubicin) 염산염; 카젤레신(carzelesin); 세데핀골(cedefingol); 클로람부실; 시롤레마이신(cirolemycin); 클라드리빈; 크리스나톨(crisnatol) 메실산염; 사이클로포스포아미드; 시타라빈; 다카바진; 다우노루비신 염산염; 데시타빈; 텍소르마플라틴(dexormaplatin); 데자구아닌(dezaguanine); 데자구아닌 메실산

염; 디아지쿠온(diaziquone); 독소루비신; 독소루비신 염산염; 드롤록시펜(droloxifene); 드롤록시펜 시트르산염; 드로모스타놀론(dromostanolone) 프로피온산염; 두아조마이신(duazomycin); 에다트렉세이트(edatrexate); 에플로르니틴(eflornithine) 염산염; 엘사미트루신(elsamitrucin); 엔로플라틴(enloplatin); 엔프로메이트(enpromate); 에피프로피딘(epipropidine); 에피루비신(epirubicin) 염산염; 에르볼로졸(erbulozole); 에소루비신(esorubicin) 염산염; 에스트라무스틴(estramustine); 에스트라무스틴 인산나트륨; 에타니다졸(etanidazole); 에토포사이드; 에토포사이드 인산염; 에토프린(etoprine); 파드로졸(fadrozole) 염산염; 파자라빈(fazarabine); 펜레티나이드(fenretinide); 플록수리딘(floxuridine); 플루다라빈 인산염; 플루오로우라실; 플루오로시타빈(flurocitabine); 포스퀴돈(fosquidone); 포스트리에신(fostriecin) 나트륨; 겐시타빈; 겐시타빈 염산염; 하이드록시우레아; 이다루비신 염산염; 이포스포아미드; 이이모포신(iimofosine); 인터류킨 II(제조함 인터류킨 II 또는 rIL2를 포함함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴(iproplatin); 이리노테칸 염산염; 란레오타이드(lanreotide) 아세트산염; 레트로졸(letrozole); 류프롤라이드(leuprolide) 아세트산염; 리아로졸(liarozole) 염산염; 로메트렉솔(lometrexol) 나트륨; 로무스틴; 로속산트론(losoxantrone) 염산염; 마소프로콜(masoprocol); 메이탄신(maytansine); 메클로르에타민(mechlorethamine) 염산염; 메게스트롤(megestrol) 아세트산염; 멜렌게스트롤(melengestrol) 아세트산염; 멜팔란; 메노가릴(menogaril); 머캡토피린; 메토티렉세이트; 메토티렉세이트 나트륨; 메토프린(metoprine); 메투레데파(meturedopa); 미틴도마이드(mitindomide); 미토카신(mitocarcin); 미토크로민(mitocromin); 미토길린(mitogillin); 미토말신(mitomalcin); 미토마이신; 미토스페르(mitosper); 미토탄(mitotane); 미톡산트론 염산염; 마이코페놀산; 노코다졸(nocodazole); 노갈라마이신(nogalamycin); 오르마플라틴(ormaplatin); 옥시수란(oxisuran); 페가스파르가제; 펠리오마이신(peliomycin); 펜타무스틴(pentamustine); 페플로마이신(peplomycin) 황산염; 퍼포스포아미드(perfosfamide); 피포브로만(pipobroman); 피포설판(piposulfan); 피록산트론(piroxantrone) 염산염; 폴리카마이신; 플로메스탄(plomestane); 포르피머(porfimer) 나트륨; 포르피로마이신(porfiromycin); 프레드니무스틴; 프로카바진(procarbazine) 염산염; 퓨로마이신; 퓨로마이신 염산염; 피라조푸린(pyrazofurin); 리보프린(ribofrine); 로글레티마이드(rogletimide); 사핀골(safingol); 사핀골 염산염; 세무스틴(semustine); 심트라젠(simtrazene); 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신(sparsomycin); 스피로게르마늄(spirogermanium) 염산염; 스피로무스틴; 스피로플라틴(spiroplatin); 스트렙토니그린(streptonigrin); 스트렙토조신; 설포페누르(sulofenur); 탈리소마이신(talisomycin); 테코갈란(tecogalan) 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론(teloxantrone) 염산염; 테모포르핀; 테니포사이드; 테록시론(teroxirone); 테스토락톤(testolactone); 티아미프린(thiamiprine); 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민(tirapazamine); 토레미펜(toremifene) 시트르산염; 트레스톨론(trestolone) 아세트산염; 트리시리빈(triciribine) 인산염; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠론산염; 트립토텔린; 튜블로졸(tubulozole) 염산염; 우라실 머스타드; 우레데파(uredopa); 바프레오타이드(vapreotide); 베르테포르핀(verteporfin); 빈블라스틴 황산염; 빈크리스틴 황산염; 빈데신(vindesine); 빈데신 황산염; 비네피딘(vinepidine) 황산염; 빈글리시네이트(vinglycinat) 황산염; 빈류로신(vinleurosine) 황산염; 비노렐빈 주석산염; 빈로시딘(vinrosidine) 황산염; 빈졸리딘(vinzolidine) 황산염; 보로졸(vorozole); 제니플라틴(zeniplatin); 지노스타틴(zinostatin); 조루비신(zorubicin) 염산염을 포함한다.

[0512] Btk 억제제 화합물과 병용될 수 있는 다른 항암제는 하기 항암제들을 포함한다: 20-epi-1, 25 디하이드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론(abiraterone); 아클라루비신(aclarubicin); 아실풀벤(acylfulvene); 아데시페놀(adecypenol); 아도젤레신(adozelesin); 알테스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴(ambamustine); 아미독스(amidox); 아미포스틴(amifostine); 아미노레불린산; 암루비신(amrubicin); 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스트로졸; 안드로그라폴라이드(andrographolide); 혈관신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스(antarelix); 항-배화(dorsalizing) 형태형성 단백질-1; 항안드로겐, 전립선 암중; 항에스트로겐; 항네오플라스톤(antineoplaston); 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아피디콜린(aphidicolin) 글리신산염; 아포토시스 유전자 조절제; 아포토시스 조절제; 퓨린결여산(apurinic acid); 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 탈아미노효소(deaminase); 아설아크린(asulacriner); 아타메스탄(atamestane); 아트리무스틴(atrimustine); 악시나스타틴(axinastatin) 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론(azasetron); 아자톡신(azatoxin); 아자티로신(azatyrosine); 박카틴(baccatin) III 유도체; 발라놀(balanol); 바티마스타트(batimastat); BCR/ABL 길항제; 벤조클로린(benzochlorins); 벤조일스타우로스포르린(benzoylstaurosporine); 베타 락탐 유도체; 베타 알레틴(alethine); 베타클라마이신(betaclamycin) B; 베티리산(betulinic acid); bFGF 억제제; 비칼루타마이드(bicalutamide); 비산트렌(bisantrone); 비사지리디닐스퍼민(bisaziridinylspermine); 비스나파이드(bisnafide); 비스트라텐(bistratene) A; 비젤레신(bizelesin); 브레플레이트(breflate); 브로피리민

(bropiramine); 부도티탄(budotitane); 부티오닌 설폭소이민(buthionine sulfoximine); 칼시포트리올(calcipotriol); 칼포스틴(calphostin) C; 캄포테신 유도체; 카나리폭스(canarypox) IL-2; 카페시타빈; 카복스아미드-아미노-트리아졸; 카복시아미도트리아졸; 카레스트(CaRest) M3; CARN 700; 연골로부터 유래된 억제제; 카젤레신(carzelesin); 카세인(casein) 인산화효소 억제제(ICOS); 카스타노스퍼민(castanospermine); 세크로핀(cecropin) B; 세트로렐릭스(cetrorelix); 클로를린(chlorlins); 클로로퀴녹살린(chloroquinoxaline) 설폰아미드; 시카프로스트(cicaprost); 시스-포르피린(cis-porphyrin); 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸(clotrimazole); 콜리스마이신(collismycin) A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴(combretastatin) A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나제닌(conagenin); 크람베시딘(crabescidin) 816; 크리스나톨(crisnatol); 크립토파이신(cryptophycin) 8; 크립토파이신 A 유도체; 쿠라신(curacin) A; 사이클로펜탄트라퀴논(cyclopentantraquinones); 사이클로플라탐(cycloplatam); 시페마이신(cypemycin); 시타라빈 옥포스페이트(ocfosfate); 세포용해성 인자; 시토스타틴(cytostatin); 다클릭시맵(dacliximab); 데시타빈(decitabine); 데하이드로디엠닌(dehydridemnin) B; 데스로렐린(deslorelin); 텍사메타손; 텍시포스포아미드(dexifosfamide); 텍스라죽산(dextrazoxane); 텍스베라파밀(dexverapamil); 디아지쿠온; 디엠닌(didemnin) B; 디독스(didox); 디에틸노르스퍼민(diethylnorspermine); 디하이드로-5-아자시티딘; 9-디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도코사놀(docosanol); 돌라세트론(dolasetron); 독시플루리딘(doxifluridine); 드롤록시펜(droloxifene); 드로나비놀(dronabinol); 듀오카마이신(duocarmycin) SA; 에브셀렌(ebselen); 에코무스틴(ecomustine); 에델포신(edelfosine); 에드레콜로맵(edrecolomab); 에플로르니틴(eflornithine); 엘레멘(elemene); 에미테푸르(emitefur); 에피루비신; 에프리스테라이드(epristeride); 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸(etanidazole); 에토포사이드 인산염; 엑세메스탄(exemestane); 파드로졸(fadrozole); 파자라빈(fazarabine); 펜레티나이드(fenretinide); 필그람스팀(filgrastim); 피나스테라이드(finasteride); 플라보피리돌(flavopiridol); 플레젤라스틴(flezelastine); 플루아스테론(flusterone); 플루다라빈; 플루오로다우노루니신(fluorodaunorubicin) 염산염; 포르페니멕스(forfenimex); 포르메스탄(formestane); 포스트리에신(fostriecin); 포토무스틴(fotemustine); 가돌리늄 텍사피린(gadolinium texaphyrin); 질산갈륨; 갈로시타빈(galocitabine); 가니렐릭스(ganirelix); 젤라틴분해효소(gelatinase) 억제제; 겐시타빈; 글루타티온 억제제; 헵설팜(hepsulfam); 헤레굴린(heregulin); 핵사메틸렌 비스아세트아미드; 하이퍼리신(hypericin); 이반드론산(ibandronic acid); 이다루비신; 이독시펜(idoxifene); 이드라마톤(idramantone); 일모포신(ilmofofosine); 일로마스타트(ilomastat); 이미다조아크리돈(imidazoacridones); 이미퀴모드(imiquimod); 면역자극 펩티드; 인슐린, 예컨대, 성장 인자 1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신(iododoxorubicin); 이포메아놀(ipomeanol), 4-; 이로플락트(iroplact); 이르소글라딘(irsogladine); 이소벤가졸(isobengazole); 이소호모할리콘드린(isohomohalicondrin) B; 이타세트론(itasetron); 자스플라키놀라이드(jasplakinolide); 카할라라이드(kahalalide) F; 라멜라린(lamellarin)-N 삼아세트산염; 란레오타이드(lanreotide); 레이나마이신(leinamycin); 레노그라스팀; 렌티난(lentinan) 황산염; 렙톨스타틴(leptolstatin); 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈병 알파 인터페론; 류프롤라이드 + 에스트로겐 + 프로게스테론; 류프로렐린(leuprorelin); 레바미솔(levamisole); 리아로졸(liarozole); 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드(lissoclinamide) 7; 로바플라틴(lobaplatin); 롬브리신(lombricine); 로메트렉솔(lometrexol); 로니다민(lonidamine); 로속산트론(losoxantrone); 로바스타틴(lovastatin); 록소리빈(loxoribine); 루르토테칸(lurtotecan); 루테튬 텍사피린(lutetium texaphyrin); 리소필린(lysofylline); 용해성 펩티드; 마이탄신(maitansine); 만노스타틴(mannostatatin) A; 마리마스타트(marimastat); 마소프로콜(masoprocol); 마스핀(maspin); 매트릴라이신(matrilysin) 억제제; 매트리스 금속단백질분해효소 억제제; 메노가릴(menogaril); 메르바론(merbarone); 메테렐린(meterelin); 메티오닌분해효소(methioninase); 메토클로프라마이드(metoclopramide); MIF 억제제; 미페프리스톤(mifepristone); 밀테포신(miltefosine); 미리모스팀(mirimostim); 불일치된 이중 가닥 RNA; 미토구아존(mitoguazone); 미토락톨(mitolactol); 미토마이신 유사체; 미토나파이드(mitonafide); 미토톡신(mitotoxin) 섬유모세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론(mitoxantrone); 모파로텐(mofarotene); 몰그라모스팀(molgramostim); 단일클론 항체, 인간 융모막 성선자극호르몬; 일인지질 A + 마이코박테리움 세포벽 sk; 모피다몰(mopidamol); 다중 약물 내성 유전자 억제제; 다중 중양 억제제 1에 기초한 치료; 머스타드 항암제; 마이카페록사이드(mycaperoxide) B; 마이코박테리움 세포벽 추출물; 마이리아포론(myriaporone); N-아세틸디날린(acetyldinaline); N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린(nafarelin); 나그레스팁(nagrestip); 날록손 + 펜타조신; 나파빈(napavin); 나프테르핀(naphterpin); 나르토그라스팀(nartograstim); 네다플라틴(nedaplatin); 네모루비신(nemorubicin); 네리드론산(neridronic acid); 중성 내부펩티드분해효소(endopeptidase); 닐루타마이드; 니사마이신(nisamycin); 산화질소 조절제; 니트록사이드 항산화제; 니트룰린(nitrullyn); 06-벤질구아닌; 옥트레오타이드(octreotide); 오키세논

(okicenone); 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤(onapristone); 온단세트론; 오라신(oracin); 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴(ormaplatin); 오사테론(osaterone); 옥살리플라틴; 옥사우노마이신(oxaunomycin); 팔라우아민(palauamine); 팔미토일리족신(palmitoylrhizoxin); 파미드론산(pamidronic acid); 파낙시트리올(panaxytriol); 파노미펜(panomifene); 파라박틴(parabactin); 파젤립틴(pazelliptine); 페가스파르가제; 펠데신(peldesine); 펜토산 폴리황산나트륨; 펜토스타틴(pentostatine); 펜트로졸(pentozole); 퍼플루브론(perflubron); 퍼포스포아미드(perfosfamide); 페릴릴(perillyl) 알코올; 페나지노마이신(phenazinomycin); 페닐아세테이트; 인산분해효소(phosphatase) 억제제; 피시바닐(picibanil); 필로카핀(pilocarpine) 염산염; 피라루비신(pirarubicin); 피리트렉심(piritrexim); 플라세틴(placetin) A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신(porfiromycin); 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A에 기초한 면역 조절제; 단백질 인산화효소 C 억제제; 단백질 인산화효소 C 억제제, 마이크로알갈(microalgal); 단백질 인산분해효소 억제제; 퓨린 뉴클레오티드 가인산분해효소(phosphorylase) 억제제; 푸르푸린(purpurins); 피라졸로아크리딘; 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸에리에(polyoxyethylerie) 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론(ramosetron); ras 파르네실 단백질 전달효소 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 탈메틸화된 레텔립틴(retelliptine); 레늄(rhenium) Re 186 에티드로네이트(etidronate); 리족신(rhizoxin); 리보자임; RII 레티아미드(retinamide); 로글레티마이드(roglitimide); 로히투킨(rohitukine); 로무르타이드(romurtide); 로퀴니멕스(roquinimex); 루비기논(rubiginone) B1; 루복실(ruboxyl); 사핑골(safingol); 사인토펜(saintopin); SarCNU; 사르코파이톨(sarcophytol) A; 사르그라모스틴; Sdi 1 모사체(mimetics); 세무스틴(semustine); 노화 유래 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달도입 억제제; 신호 전달도입 조절제; 단일쇄 항원 결합 단백질; 시조피란(sizofiran); 소부옥산(sobuzoxane); 나트륨 보로카프테이트(borocaptate); 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤(solverol); 소마토메딘(somatomedin) 결합 단백질; 소네르민(sonermin); 스파르포스산(sparfosic acid); 스피카마이신(splicamycin) D; 스피로무스틴(spiromustine); 스플레노펜틴(splenopentin); 스폰기스타틴(spongistatin) 1; 스쿠알아민(squalamine); 줄기세포 억제제; 줄기세포 분열 억제제; 스티피아미드(stipiamide); 스트로멜라이신(stromelysin) 억제제; 설파노신(sulfinosine); 초활성 혈관활성 장 펩티드 길항제; 수라디스타(suradista); 수라민(suramin); 스와인소닌(swainsonine); 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴(tallimustine); 타목시펜 메티오다이드(tamoxifen methiodide); 타우로무스틴(tauromustine); 타자로텐(tazarotene); 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨(tellurapyrylium); 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로마이드; 테니포사이드; 테트라클로로데카옥사이드(tetrachlorodecaoxide); 테트라조민(tetrazomine); 탈리블라스틴(thaliblastine); 티오코랄린(thiocoraline); 트롬보포이에틴(thrombopoietin); 트롬보포이에틴 모사체; 티말파신(thymalfasin); 티모포이에틴(thymopoietin) 수용체 작용제; 티모트리난(thymotrinan); 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오프푸린(etiopurpurin); 티라파자민; 티타노센(titanocene) 이염화물; 톱센틴(topsentin); 토레미펜(toremifene); 전능 줄기세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인(tretinoin); 트리아세틸유리딘(triacetyluridine); 트리시리빈(triciribine); 트리메트렉세이트(trimetrexate); 트립토텐린; 트로피세트론(tropisetron); 투로스테라이드(turosteride); 티로신 인산화효소 억제제; 티르포스틴(tryphostins); UBC 억제제; 우베니멕스(ubenimex); 비뇨생식동(urogenital sinus) 유래 성장 억제 인자; 유로인산화효소(urokinase) 수용체 길항제; 바프레오타이드(vapreotide); 바리올린(variolin) B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 치료; 벨라레솔(velaresol); 베라민(veramine); 베르딘(verdins); 베르테포르핀(verteporfin); 비노렐빈; 빈살틴(vinxaltine); 비탁신(vitaxin); 보로졸(vorozole); 자노테론(zanoterone); 제니플라틴(zeniplatin); 질라스코르브(zilascorb); 및 지노스타틴 스티말라머(zinostatin stimalamer).

[0513] Btk 억제제 화합물과 병용될 수 있는 다른 항암제는 알킬화제, 항대사물질, 천연 생성물, 또는 호르몬, 예를 들면, 질소 머스타드(예를 들면, 메클로로에타민, 사이클로포스포아미드, 클로람부실 등), 알킬 설포네이트(예를 들면, 부설판), 니트로소우레아(예를 들면, 카무스틴, 로무스틴 등), 또는 트리아젠(데카바진 등)을 포함한다. 항대사물질의 예로는 엽산 유사체(예를 들면, 메토트렉세이트) 또는 피리미딘 유사체(예를 들면, 시타라빈), 퓨린 유사체(예를 들면, 머캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴)가 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0514] Btk 억제제 화합물과 병용될 수 있는 알킬화제의 예로는 질소 머스타드(예를 들면, 메클로로에타민, 사이클로포스포아미드, 클로람부실, 메팔란 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예를 들면, 핵사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트(예를 들면, 부설판), 니트로소우레아(예를 들면, 카무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신 등), 또는 트리아젠(데카바진 등)이 있으나 이들로 한정되지 않는다. 항대사물질의 예로는 엽산 유사체(예를 들면, 메토트렉세이트) 또는 피리미딘 유사체(예를 들면, 플루오로우라실, 플록소유리딘, 시타라빈), 퓨린 유사체(예를 들면, 머캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴)가 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0515] 안정화된 마이크로튜블로 인해 G2-M 기에서 세포를 정지시킴으로써 작용하고 Btk 억제제 화합물과 병용될 수 있는 항암제의 예로는 하기 시판되는 약물들 및 개발중인 약물들이 있으나 이들로 한정되지 않는다: 에르불로졸(Erbulazole)(R-55104로도 공지되어 있음), 돌라스타틴(Dolastatin) 10(DLS-10 및 NSC-376128로도 공지되어 있음), 미보불린 이세티온산염(Mivobulin isethionate)(CI-980으로도 공지되어 있음), 빈크리스틴, NSC-639829, 디스코데르몰라이드(Discodermolide)(NVP-XX-A-296으로도 공지되어 있음), ABT-751(에보트(Abbott); E-7010으로도 공지되어 있음), 알토르하이르틴(Altorhyrtins)(예컨대, 알토르하이르틴 A 및 알토르하이르틴 C), 스폰기스타틴(예컨대, 스폰기스타틴 1, 스폰기스타틴 2, 스폰기스타틴 3, 스폰기스타틴 4, 스폰기스타틴 5, 스폰기스타틴 6, 스폰기스타틴 7, 스폰기스타틴 8 및 스폰기스타틴 9), 세마도틴(Cemadotin) 염산염(LU-103793 및 NSC-D-669356으로도 공지되어 있음), 에포틸론(Epothilones)(예컨대, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C(데스옥시 에포틸론(desoxyepothilone) A 또는 dEpoA로도 공지되어 있음), 에포틸론 D(KOS-862, dEpoB 및 데스옥시에포틸론 B로도 지칭됨), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-산화물, 에포틸론 A N-산화물, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B(BMS-310705로도 공지되어 있음), 21-하이드록시에포틸론 D(데스옥시에포틸론 F 및 dEpoF로도 공지되어 있음), 26-플루오로에포틸론, 아우리스타틴(Auristatin) PE(NSC-654663으로도 공지되어 있음), 소블리도틴(Soblidotin)(TZT-1027로도 공지되어 있음), LS-4559-P(파마샤(Pharmacia); LS-4577로도 공지되어 있음), LS-4578(파마샤; LS-477-P로도 공지되어 있음), LS-4477(파마샤), LS-4559(파마샤), RPR-112378(아벤티스(Aventis)), 빈크리스틴 황산염, DZ-3358(다이이키(Daiichi)), FR-182877(푸지사와(Fujisawa); WS-9885B로도 공지되어 있음), GS-164(타케다(Takeda)), GS-198(타케다), KAR-2(헝가리언 아카데미 오브 사이언시스(Hungarian Academy of Sciences)), BSF-223651(BASF; ILX-651 및 LU-223651로도 공지되어 있음), SAH-49960(릴리(Lilly)/노바티스(Novartis)), SDZ-268970(릴리/노바티스), AM-97(아르매드(Armad)/교와 하코(Kyowa Hakko)), AM-132(아르매드), AM-138(아르매드/교와 하코), IDN-5005(인테나(Indena)), 크립토파이신(Cryptophycin) 52(LY-355703으로도 공지되어 있음), AC-7739(아지노모토(Ajinomoto); AVE-8063A 및 CS-39.HCI로도 공지되어 있음), AC-7700(아지노모토; AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCI 및 RPR-258062A로도 공지되어 있음), 비틸레부아미드(Vitilevuamide), 튜블라이신(Tubulysin) A, 카나덴솔(Canadensol), 센타우레이딘(Centaureidin)(NSC-106969로도 공지되어 있음), T-138067(툴라릭(Tularik); T-67, TL-138067 및 TI-138067로도 공지되어 있음), COBRA-1(파커 휴스 인스티튜트(Parker Hughes Institute); DDE-261 및 WHI-261로도 공지되어 있음), H10(칸사스 주립 대학(Kansas State University)), H16(칸사스 주립 대학), 온코시딘(Oncocidin) A1(BTO-956 및 DIME로도 공지되어 있음), DDE-313(파커 휴스 인스티튜트), 피지아놀라이드(Fijianolide) B, 라울리말라이드(Laulimalide), SPA-2(파커 휴스 인스티튜트), SPA-1(파커 휴스 인스티튜트; SPIKET-P로도 공지되어 있음), 3-IAABU(사이토스켈렉톤(Cytoskeleton)/마운트 시나이 의과대학(Mt. Sinai School of Medicine); MF-569로도 공지되어 있음), 나르코신(Narcosine)(NSC-5366으로도 공지되어 있음), 나스카핀(Nascapine), D-24851(아스타 메디카(Asta Medica)), A-105972(에보트(Abbott)), 헤미아스테를린(Hemiasterlin), 3-BAABU(사이토스켈렉톤/마운트 시나이 의과대학; MF-191로도 공지되어 있음), TMPN(아리조나 주립 대학), 바나도센(Vanadocene) 아세틸아세톤산염, T-138026(툴라릭), 몬사트롤(Monsatrol), 인다노신(Indanocine)(NSC-698666로도 공지되어 있음), 3-IAABE(사이토스켈렉톤/마운트 시나이 의과대학), A-204197(에보트), T-607(툴라릭; T-900607로도 공지되어 있음), RPR-115781(아벤티스(Aventis)), 엘레우테로빈(Eleutherobins)(예컨대, 데스메틸 엘레우테로빈, 데사메틸엘레우테로빈, 이소엘레우테로빈 A 및 Z-엘레우테로빈), 카리바에오시드(Caribaeoside), 카리바에올린(Caribaeolin), 할리콘드린(Halichondrin) B, D-64131(아스타 메디카(Asta Medica)), D-68144(아스타 메디카), 디아존아미드(Diazonamide) A, A-293620(에보트), NPI-2350(네레우스(Nereus)), 타칼로놀라이드(Taccalonolide) A, TUB-245(아벤티스), A-259754(에보트), 디오조스타틴(Diozostatin), (-)-페닐아히스틴(Phenylahistin)(NSCL-96F037로도 공지되어 있음), D-68838(아스타 메디카), D-68836(아스타 메디카), 미요세베린(Myoseverin) B, D-43411(젠타리스(Zentaris), D-81862로도 공지되어 있음), A-289099(에보트), A-318315(에보트), HTI-286(SPA-110, 트리플루오로아세트산염으로도 공지되어 있음)(와이어쓰(Wyeth)), D-82317(젠타리스), D-82318(젠타리스), SC-12983(NCI), 레스베라스타틴(Resverastatin) 인산나트륨, BPR-0Y-007(국립보건원) 및 SSR-250411(사노피(Sanofi)).

[0516] 생체마커

[0517] 일부 실시양태에서, 본원은 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; 및 (b) 상기 다수의 세포로부터 단리된 세포의 집단에 대한 생체마커 프로파일을 제조하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다.

- [0518] 몇몇 실시양태에서, 생체마커 발현 프로파일은 혈액 악성 종양을 진단하거나 혈액 악성 종양의 예후를 결정하거나 혈액 악성 종양의 예측 프로파일을 생성하는 데에 사용된다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 생체마커의 발현, 생체마커의 발현 수준, 생체마커 내의 돌연변이 또는 생체마커의 존재를 표시한다.
- [0519] 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양이 Btk 신호전달을 수반하는 지를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양의 생존이 Btk 신호전달을 수반하는 지를 표시한다.
- [0520] 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양이 Btk 신호전달을 수반하지 않는다는 것을 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양의 생존이 Btk 신호전달을 수반하지 않는다는 것을 표시한다.
- [0521] 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양이 BCR 신호전달을 수반하는 지를 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양의 생존이 BCR 신호전달을 수반하는 지를 표시한다.
- [0522] 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양이 BCR 신호전달을 수반하지 않는다는 것을 표시한다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커 프로파일은 혈액 악성 종양의 생존이 BCR 신호전달을 수반하지 않는다는 것을 표시한다.
- [0523] 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 CLL이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 확산 B 대세포 림프종(DLBCL)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 확산 B 대세포 림프종의 ABC 하위유형(ABC-DLBCL)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 맨틀 세포 림프종(MCL)이다. 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양은 소포 림프종(FL)이다.
- [0524] 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 임의의 세포유전학 마커, 세포 표면 분자 마커, 또는 단백질 또는 RNA 발현 마커이다. 몇몇 실시양태에서, 생체마커는 ZAP70; t(14,18); β -2 마이크로글로불린; p53 돌연변이 상태; ATM 돌연변이 상태; del(17)p; del(11)q; del(6)q; CD5; CD11c; CD19; CD20; CD22; CD25; CD38; CD103; CD138; 분비된, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현; V_H 돌연변이 상태; 또는 이들의 조합이다.
- [0525] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 개체에게 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 비가역적 Btk 억제제를 투여하지 않는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 제2 치료를 투여하지 않는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 생체마커 프로파일에 기초하여 치료의 효능을 예측하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0526] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 일부 생체마커의 발현 또는 존재에 기초하여 혈액 악성 종양을 진단하거나, 혈액 악성 종양의 예후를 결정하거나, 또는 혈액 악성 종양의 예측 프로파일을 생성하는 단계를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 영향받은 림프구에서의 일부 생체마커의 발현 또는 존재에 기초하여 환자 집단을 등급화하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 영향받은 림프구에서의 일부 생체마커의 발현 또는 존재에 기초하여 대상체에 대한 치료제를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 영향받은 림프구에서의 일부 생체마커의 발현 또는 존재에 기초하여 대상체에서 치료에 대한 반응을 예측하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0527] 일부 양태에서, 본원은 대상체에서 혈액 악성 종양을 진단하거나, 혈액 악성 종양의 예후를 결정하거나, 또는 혈액 악성 종양의 예측 프로파일을 생성하는 방법으로서, (a) 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현을 유발하기에 충분한 Btk 억제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및 (b) 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 이용하여 혈액 악성 종양을 진단하거나, 혈액 악성 종양의 예후를 결정하거나, 또는 혈액 악성 종양의 예측 프로파일을 생성한다. 한 실시양태에서, 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현은 면역표현형분석에 의해 확인된다. 또 다른 실시양태에서, 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현은 형광 활성화된 세포 분류(FACS)에 의해 확인된다.
- [0528] 다른 양태에서, 본원은 혈액 악성 종양을 갖는 환자 집단을 등급화하는 방법으로서, (a) 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현을 유발하기에 충분한 Btk 억제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및 (b) 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 이용하여 혈액 악성 종양의 치료를 위해 환자를 등급화한다. 한 실시양태에서, 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현은 면역표현형분석에 의해

확인된다. 또 다른 실시양태에서, 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현은 형광 활성화된 세포 분류(FACS)에 의해 확인된다.

[0529] 다른 양태에서, 본원은 혈액 악성 종양을 갖는 대상체에서 치료제를 결정하는 방법으로서, (a) 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현을 유발하기에 충분한 Btk 억제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및 (b) 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 이용하여 혈액 악성 종양의 치료를 위한 치료제를 결정한다. 한 실시양태에서, 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현은 면역표현형분석에 의해 확인된다. 또 다른 실시양태에서, 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현은 형광 활성화된 세포 분류(FACS)에 의해 확인된다.

[0530] 다른 양태에서, 본원은 혈액 악성 종양을 갖는 대상체에서 치료에 대한 반응을 예측하는 방법으로서, (a) 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현을 유발하기에 충분한 Btk 억제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및 (b) 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 이용하여 혈액 악성 종양을 위한 치료에 대한 상기 대상체의 반응을 예측한다. 한 실시양태에서, 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현은 면역표현형분석에 의해 확인된다. 또 다른 실시양태에서, 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현은 형광 활성화된 세포 분류(FACS)에 의해 확인된다.

[0531] 일부 양태에서, 본원은 대상체에서 혈액 악성 종양을 진단하거나, 혈액 악성 종양의 예후를 결정하거나, 또는 혈액 악성 종양의 예측 프로파일을 생성하는 방법으로서, 일정 용량의 Btk 억제제를 제공받은 대상체에서 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 이용하여 혈액 악성 종양을 진단하거나, 혈액 악성 종양의 예후를 결정하거나, 또는 혈액 악성 종양의 예측 프로파일을 생성한다. 한 실시양태에서, Btk 억제제의 용량은 면역표현형분석에 의해 확인된 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현을 유발하기에 충분하다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계는 하나 이상의 유형의 림프구를 단리하거나, 검출하거나, 또는 측정하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, Btk 억제제는 가역적 또는 비가역적 억제제이다.

[0532] 다른 양태에서, 본원은 혈액 악성 종양을 갖는 환자 집단을 등급화하는 방법으로서, 일정 용량의 Btk 억제제를 제공받은 대상체에서 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 이용하여 혈액 악성 종양의 치료를 위해 환자를 등급화한다. 한 실시양태에서, Btk 억제제의 용량은 면역표현형분석에 의해 확인된 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현을 유발하기에 충분하다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계는 하나 이상의 유형의 림프구를 단리하거나, 검출하거나, 또는 측정하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, Btk 억제제는 가역적 또는 비가역적 억제제이다.

[0533] 다른 양태에서, 본원은 혈액 악성 종양을 갖는 대상체에서 치료제를 결정하는 방법으로서, 일정 용량의 Btk 억제제를 제공받은 대상체에서 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 이용하여 혈액 악성 종양의 치료를 위해 치료 요법을 결정한다. 한 실시양태에서, Btk 억제제의 용량은 면역표현형분석에 의해 확인된 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현을 유발하기에 충분하다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계는 하나 이상의 유형의 림프구를 단리하거나, 검출하거나, 또는 측정하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, Btk 억제제는 가역적 또는 비가역적 억제제이다.

[0534] 다른 양태에서, 본원은 혈액 악성 종양을 갖는 대상체에서 치료에 대한 반응을 예측하는 방법으로서, 일정 용량의 Btk 억제제를 제공받은 대상체에서 하나 이상의 순환하는 림프구로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 이용하여 혈액 악성 종양을 위한 치료에 대한 상기 대상체의 반응을 예측한다. 한 실시양태에서, Btk 억제제의 용량은 면역표현형분석에 의해 확인된 혈액 중의 림프구 하위집단의 증가 또는 출현을 유발하기에 충분하다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계는 하나 이상의 유형의 림프구를 단리하거나, 검출하거나, 또는 측정하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 실시

양태에서, Btk 억제제는 가역적 또는 비가역적 억제제이다.

[0535] 본원에서 고려되는 바와 같이, 몇몇 실시양태에서, 혈액 악성 종양과 관련된 임의의 생체마커가 본 방법에서 사용된다. 이들 생체마커들은 혈액 악성 종양의 징후인 (혈액, 다른 체액 또는 조직에서 발견된) 임의의 생물학적 분자 또는 임의의 염색체 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 생체마커는 TdT, CD5, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD15, CD30, CD38, CD138, CD103, CD25, ZAP-70, p53 돌연변이 상태, ATM 돌연변이 상태, IgV_H의 돌연변이 상태, 17번 염색체 결실(del 17p), 6번 염색체 결실(del 6q), 7번 염색체 결실(del 7q), 11번 염색체 결실(del 11q), 삼염색체증 12, 13번 염색체 결실(del 13 q), t(11:14) 염색체 전위, t(14:18) 염색체 전위, CD10, CD23, 베타-2 마이크로글로불린, bcl-2 발현, CD9, 헬리코박터 파이롤리의 존재, CD154/CD40, Akt, NF-κB, WNT, Mtor, ERK, MAPK, 및 Src 티로신 인산화효소 발현을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 생체마커는 ZAP-70, CD5, t(14:18), CD38, β-2 마이크로글로불린, p53 돌연변이 상태, ATM 돌연변이 상태, 염색체 17p 결실, 염색체 11q 결실, 표면 또는 세포질 면역글로불린, CD138, CD25, 6q 결실, CD19, CD20, CD22, CD11c, CD103, 염색체 7q 결실, V_H 돌연변이 상태, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0536] 일부 실시양태에서, 공지되어 있는 치료로부터 이익을 받을 혈액 악성 암 또는 전구암을 갖는 환자의 하위집단은 당분야에서 공지되어 있는 하나 이상의 임상적으로 유용한 생체마커에 대해 후보 대상체를 스크리닝함으로써 확인된다. 당업자에게 공지되어 있는 임의의 임상적으로 유용한 예후 마커가 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 하위집단은 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 갖는 환자를 포함하고, 특히 관심 있는 임상적으로 유용한 예후 마커는 ZAP-70, CD38, β-2 마이크로글로불린 및 세포유전학적 마커, 예를 들면, p53 돌연변이 상태, ATM 돌연변이 상태, 염색체 결실, 예컨대, 염색체 17p 결실, 염색체 11q 결실 및 염색체 11q 결실(이들 모두 이 질환에 대한 임상적으로 유용한 예후 마커임)을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0537] ZAP-70은 T 세포 항원 수용체(TCR)의 제타(zeta) 하위유닛과 관련되어 있고 T 세포 활성화 및 발달에 있어서 중요한 역할을 수행하는 티로신 인산화효소이다(Chan et al. (1992) Cell 71:649-662). ZAP-70은 티로신 인산화를 받고 TCR 자극 후 신호 전달도입을 매개하는 데 있어서 필수적이다. 티로신 인산화효소의 과발현 또는 항시적 활성화는 백혈병 및 여러 유형의 고형 종양을 포함하는 다수의 악성 종양에 관여하는 것으로 입증되었다. 예를 들면, 증가된 ZAP-70 RNA 발현 수준은 만성 림프구성 백혈병(CLL)의 예후 마커이다(Rosenwald et al. (2001) J. Exp. Med. 194:1639-1647). ZAP-70은 T 세포 및 천연 살해 세포에서 발현되지만 정상 B 세포에서는 발현되는 것으로 공지되어 있지 않다. 그러나, ZAP-70은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL) 환자의 B 세포에서, 보다 구체적으로 비돌연변이된 Ig 유전자를 갖는 CLL/SLL 환자에서 발견되는 보다 공격적인 임상 경과를 갖는 경향을 보이는 CLL 환자의 하위세트에서 높은 수준으로 발현된다(Wiestner et al. (2003) Blood 101: 4944-4951; 미국 특허출원 공보 제20030203416호). ZAP-70 발현 수준과 Ig 유전자 돌연변이 상태 사이의 상관관계 때문에, ZAP-70은 중증 질환(높은 ZAP-70, 비돌연변이된 Ig 유전자)을 가질 가능성이 높아 공격 치료에 대한 후보인 환자를 확인하기 위한 예후 표시자로서 사용될 수 있다.

[0538] CD38은 환형 ADP 리보스(cADPR)의 합성 및 분해를 촉매작용하는 체외효소(ectoenzyme)일 뿐만 아니라 신호 전달도입 분자이다. CD38 발현은 골수 전구체 B 세포에서 높은 수준으로 존재하고 휴지 정상 B 세포에서 하향 조절된 후 말기 분화된 형질세포에서 재발현된다(Campana et al. (2000) Chem. Immunol. 75:169-188). CD38은 B-CLL에서 신뢰할만한 예후 표시자이고, 이때 CD38의 발현은 일반적으로 보다 덜 유리한 결과를 표시한다(D'Arena et al. (2001) Leuk. Lymphoma 42:109; Del Poeta et al. (2001) Blood 98:2633; Durig et al. (2002) Leukemia 16:30; Ibrahim et al. (2001) Blood 98:181; Deaglio et al. (2003) Blood 102:2146-2155). CD38 발현과 관련되어 있는 유리하지 않은 임상 표시는 질환의 진행된 단계, 화학치료에 대한 불충분한 반응, 초기 치료 전에 보다 짧은 시간이 요구된다는 점, 및 보다 짧은 생존 시간을 포함한다(Deaglio et al. (2003) Blood 102:2146-2155). 초기에, CD38 발현과 IgV 유전자 돌연변이의 강한 상관관계가 돌연변이된 V 유전자를 갖는 환자보다 더 높은 백분율의 CD38.sup. + B-CLL 세포를 나타내는 비돌연변이된 V 유전자를 갖는 환자에서 관찰되었다(Damle et al. (1999) Blood 94:1840-1847). 그러나, 후속 연구는 CD38 발현이 IgV 유전자의 재배열과 항상 상관관계를 갖는 것은 아니라는 것을 보여주었다(Hamblin et al. (2002) Blood 99:1023; Thunberg et al. (2001) Blood 97:1892).

[0539] p53은 종양 억제제로서 작용하는 핵 인단백질(phosphoprotein)이다. 야생형 p53은 세포 성장 및 분열을 조절하는 데에 관여한다. p53은 DNA에 결합하여, 세포 분열 자극 단백질(cdk2)과 상호작용하는 단백질(p21)의 생성을 자극한다. p21이 cdk2에 결합된 경우, 세포는 세포 분열의 다음 단계로 들어가는 것으로부터 차단된다. 돌연변이체 p53은 DNA에 효과적으로 결합할 수 없으므로 p21이 세포 분열에 대한 정지 신호로서 작용하는 것을 방해하

여 비조절된 세포 분열 및 종양 형성을 초래한다. 또한, p53은 DNA 손상, 세포 스트레스 또는 몇몇 발암유전자의 비정상적인 발현에 반응하여 일어나는 프로그래밍된 세포 사멸(아포토시스)의 유도를 조절한다. 몇몇 암세포 주에서의 야생형 p53의 발현은 성장 저해 조절을 회복시키는 것으로 밝혀졌다(Casey et al. (1991) *Oncogene* 6:1791-1797; Takahashi et al. (1992) *Cancer Res.* 52:734-736). p53에서의 돌연변이는 결장, 유방, 폐, 난소, 방광 및 많은 다른 기관의 종양을 포함하는 대다수의 종양 유형에서 발견된다. p53 돌연변이는 버킷 림프종, L3형 B 세포 급성 림프모세포성 백혈병 및 B 세포 만성 림프구성 백혈병과 관련되어 있는 것으로 발견되었다(Gaidano et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88:5413-5417). p53 이상은 B 세포 전구림프구성 백혈병과도 관련되어 있는 것으로 발견되었다(Lens et al. (1997) *Blood* 89:2015-2023). p53에 대한 유전자는 17p13.105-p12에서 17번 염색체의 짧은 아암(arm) 상에 위치한다.

[0540] β -2 마이크로글로불린은 클래스 I 주조직적합성 복합체(MHC)의 α 쇄와 비공유결합되는 세포의 단백질이다. 이 단백질은 혈청에서 검출될 수 있고 CLL(Keating et al. (1998) *Blood* 86:606a) 및 호지킨 림프종(Chronowski et al. (2002) *Cancer* 95:2534-2538)에서 불리한 예후 표시자이다. 이 단백질은 백혈병, 림프종 및 다발 골수종을 포함하는 림프증식성 질환을 위해 임상적으로 사용되고, 이때 혈청 β -2 마이크로글로불린 수준은 종양 세포 부하량, 예후 및 질환 활성과 관련되어 있다(Bataille et al. (1983) *Br. J. Haematol.* 55:439-447; Aviles et al. (1992) *Rev. Invest. Clin.* 44:215-220). β -2 마이크로글로불린은 골수종 환자의 단계를 결정하는 데에도 유용하다(Pasqualetti et al. (1991) *Eur. J. Cancer* 27:1123-1126).

[0541] 또한, 세포유전학적 이상은 혈액 악성 종양의 예측 프로파일을 생성하기 위한 마커로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 염색체 이상은 높은 백분율의 CLL 환자들에서 발견되고 CLL의 경과를 예측하는 데 있어서 도움이 된다. 예를 들면, 17p 결실은 공격적 질환 진행을 표시한다. 또한, 염색체 17p 결실 또는 p53에서의 돌연변이, 또는 이들 둘다를 갖는 CLL 환자는 화학치료제 및 리툭시마에 잘 반응하지 않는 것으로 공지되어 있다. 염색체 17p 상의 대립유전자 손실도 대장암에서 유용한 예후 마커일 수 있고, 이때 17p 결실을 갖는 환자는 대장암에서 질환 전파의 증가된 경향과 관련되어 있다(Khine et al. (1994) *Cancer* 73:28-35).

[0542] 11번 염색체의 긴 아암(11q)의 결실은 다양한 유형의 림프증식성 장애에서 가장 빈번한 구조적 염색체 이상들 중 하나이다. 염색체 11q 결실 및 가능하게는 ATM 돌연변이를 갖는 CLL 환자는 이 손상 또는 17p 결실을 갖지 않는 환자에 비해 낮은 생존율을 갖는다. 나아가, 11q 결실은 종종 광범위한 림프절 침습을 동반한다(Dohner et al. (1997) *Blood* 89:2516-2522). 또한, 이 결실은 고용량 치료 및 자가 이식 후 질환 지속에 대한 고위험 환자를 확인시켜준다.

[0543] 혈관확장성 운동실조증 돌연변이(ATA4) 유전자는 세포 주기 정지, 아포토시스 및 DNA 이중 가닥 절단의 복구에 관여하는 종양 저해제 유전자이다. 이 유전자는 11번 염색체 상에서 발견된다. ATM 돌연변이는 가족력이 있는 유방암(Chenevix-Trench et al. (2002) *J. Natl. Cancer Inst.* 94:205-215; Thorstenson et al. (2003) *Cancer Res.* 63:3325-3333) 및/또는 초기 발병 유방암(Izatt et al. (1999) *Genes Chromosomes Cancer* 26:286-294; Teraoka et al. (2001) *Cancer* 92:479-487)을 갖는 여성들 사이에서 유방암에 대한 증가된 위험과 관련되어 있다. 횡문근육종과 ATM 유전자 돌연변이/결실의 관련성의 높은 빈도도 존재한다(Zhang et al. (2003) *Cancer Biol. Ther.* 1:87-91).

[0544] 환자에서 염색체 이상을 검출하는 방법은 당분야에서 잘 공지되어 있다(예를 들면, 문헌(Cuneo et al. (1999) *Blood* 93:1372-1380) 및 문헌(Dohner et al. (1997) *Blood* 89:2516-2522) 참조). 돌연변이된 단백질, 예컨대, ATM을 측정하는 방법은 당분야에서 잘 공지되어 있다(예를 들면, 문헌(Butch et al. (2004) *Clin. Chem.* 50:2302-2308) 참조).

[0545] 따라서, 본원에 기재된 방법에서 평가되는 생체마커는 전술된 세포 생존 및 아포토시스성 단백질, 및 혈액 악성 종양 관련 신호전달 경로에 관여하는 단백질을 포함한다. 발현 또는 존재의 확인은 단백질 또는 핵산 수준에서 수행될 수 있다. 따라서, 생체마커는 이들 단백질들, 및 이들 단백질들을 코딩하는 유전자를 포함한다. 검출이 단백질 수준에서 수행되는 경우, 생체마커 단백질은 전장 폴리펩티드 또는 이의 임의의 검출가능한 단편을 포함하고 이들 단백질 서열들의 변이체를 포함할 수 있다. 유사하게, 검출이 뉴클레오티드 수준에서 수행되는 경우, 생체마커 핵산은 전장 코딩 서열, 이 전장 코딩 서열의 단편, 이들 서열들의 변이체, 예를 들면, 천연 발생 변이체 또는 스플라이스 변이체, 또는 이러한 서열의 상보체를 포함하는 DNA를 포함한다. 생체마커 핵산은 관심 있는 생체마커 단백질을 코딩하는 전장 서열, 관심 있는 전장 RNA 서열의 단편 또는 이들 서열들의 변이체를 포함하는 RNA, 예를 들면, mRNA도 포함한다. 생체마커 단백질 및 생체마커 핵산은 이들 서열들의 변이체도 포함한다. "단편"은 폴리뉴클레오티드의 일부 또는 아미노산 서열의 일부 및 이에 의해 코딩된 단백질을 의미한다. 생

체마커 뉴클레오티드 서열의 단편인 폴리뉴클레오티드는 일반적으로 10개, 15개, 20개, 50개, 75개, 100개, 150개, 200개, 250개, 300개, 350개, 400개, 450개, 500개, 550개, 600개, 650개, 700개, 800개, 900개, 1,000개, 1,100개, 1,200개, 1,300개 또는 1,400개 이상의 연속된 뉴클레오티드, 또는 본원에 개시된 전장 생체마커 폴리뉴클레오티드에 존재하는 뉴클레오티드의 수 이하의 연속된 뉴클레오티드를 포함한다. 생체마커 폴리뉴클레오티드의 단편은 일반적으로 15개, 25개, 30개, 50개, 100개, 150개, 200개 또는 250개 이상의 연속된 아미노산, 또는 본 발명의 전장 생체마커 단백질에 존재하는 아미노산의 총수 이하의 연속된 아미노산을 코딩할 것이다. "변이체"는 실질적으로 유사한 서열을 의미하기 위한 것이다. 일반적으로, 본 발명의 특정 생체마커의 변이체는 당 분야에서 공지되어 있는 서열 정렬 프로그램에 의해 측정되었을 때 상기 생체마커와 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 나타낼 것이다.

- [0546] 상기 제공된 바와 같이, 당분야에서 공지되어 있는 임의의 방법이 본원에 기재된 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 방법에서 이용될 수 있다. 후보 대상체로부터 수득된 혈액 샘플 중의 생체마커의 순환 수준은 예를 들면, ELISA, 방사면역분석(RIA), 전기화학발광(ECL), 웨스턴 블롯, 다중체화 기술 또는 다른 유사한 방법에 의해 측정될 수 있다. 생체마커의 세포 표면 발현은 예를 들면, 유동세포계수, 면역조직화학, 웨스턴 블롯, 면역침전, 자기 비드 선택, 및 이들 세포 표면 마커들 중 어느 하나를 발현하는 세포의 정량에 의해 측정될 수 있다. 생체마커 RNA 발현 수준은 RT-PCR, Qt-PCR, 마이크로어레이, 노던 블롯 또는 다른 유사한 기술에 의해 측정될 수 있다.
- [0547] 전술된 바와 같이, 단백질 또는 뉴클레오티드 수준에서 관심 있는 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 것은 당업자에게 공지되어 있는 임의의 검출 방법의 이용을 통해 달성될 수 있다. "발현을 검출하는 것" 또는 "의 수준을 검출하는 것"은 생물학적 샘플에서 생체마커 단백질 또는 유전자의 발현 수준 또는 존재를 확인하는 것을 의미한다. 따라서, "발현을 검출하는 것"은 생체마커가 발현되지 않은 것으로 확인되거나, 검출가능하게 발현되지 않은 것으로 확인되거나, 낮은 수준으로 발현된 것으로 확인되거나, 정상 수준으로 발현된 것으로 확인되거나, 또는 과발현된 것으로 확인된 경우를 포괄한다.
- [0548] 본원에서 제공된 방법의 일부 양태에서, 하나 이상의 림프구 하위집단이 단리되거나, 검출되거나, 또는 측정된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 림프구 하위집단이 면역표현형분석 기법의 이용을 통해 단리되거나, 검출되거나, 또는 측정된다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 림프구 하위집단이 형광 활성화된 세포 분류(FACS) 기법의 이용을 통해 단리되거나, 검출되거나, 또는 측정된다.
- [0549] 본원에서 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 하나 이상의 생체마커는 ZAP-70, CD5, t(14;18), CD38, β -2 마이크로글로불린, p53 돌연변이 상태, ATM 돌연변이 상태, 염색체 17p 결실, 염색체 11q 결실, 표면 또는 세포질 면역글로불린, CD138, CD25, 6q 결실, CD19, CD20, CD22, CD11c, CD103, 염색체 7q 결실, VH 돌연변이 상태, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0550] 본원에 기재된 방법의 일부 양태에서, 확인 단계는 생체마커의 조합의 발현 또는 존재를 확인하는 것을 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 생체마커의 조합은 CD19와 CD5의 조합 또는 CD20과 CD25의 조합이다.
- [0551] 일부 양태에서, 생물학적 샘플 중의 이들 다양한 생체마커 및 임의의 임상적으로 유용한 예후 마커의 발현 또는 존재는 예를 들면, 면역조직화학 기법 또는 핵산에 기초한 기법, 예컨대, 계내(in situ) 혼성화 및 RT-PCR의 이용을 통해 단백질 또는 핵산 수준에서 검출될 수 있다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재의 확인은 핵산 증폭을 위한 수단, 핵산 서열분석을 위한 수단, 핵산 마이크로어레이(DNA 및 RNA)를 사용하는 수단, 또는 특이적으로 표지된 프로브를 사용하는 계내 혼성화를 위한 수단에 의해 수행된다.
- [0552] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재의 확인은 겔 전기영동을 통해 수행된다. 한 실시양태에서, 상기 확인은 막으로의 전달 및 특이적 프로브와의 혼성화를 통해 수행된다.
- [0553] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재의 확인은 진단 영상화 기법에 의해 수행된다.
- [0554] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재의 확인은 검출가능한 고체 지지체에 의해 수행된다. 한 실시양태에서, 검출가능한 고체 지지체는 작용기로서 항체를 갖는 상자성 나노입자이다.
- [0555] 또 다른 양태에서, 본원은 치료를 계속하거나 중단하는 것, 또는 한 치료제로부터 또 다른 치료제로 변경하는 것을 안내하기 위해 치료 과정 후 잔류 림프종을 검출하거나 측정하는 방법으로서, 대상체에서 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 단계를 포함하는 방법을

제공하고, 이때 치료 과정은 Btk 억제제를 사용한 치료이다.

[0555] 시험 생물학적 샘플 및 대조군 생물학적 샘플 내에서 본원에 기재된 생체마커 및 임의적으로 사이토카인 마커의 발현을 검출하는 방법은 이들 마커들의 양 또는 존재를 핵산 또는 단백질 수준에서 확인하는 임의의 방법을 포함한다. 이러한 방법은 당분야에서 잘 공지되어 있고 웨스턴 블롯, 노던 블롯, ELISA, 면역침전, 면역형광, 유동세포계수, 면역조직화학, 핵산 혼성화 기법, 핵산 역전사 방법 및 핵산 증폭 방법을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 생체마커의 발현은 예를 들면, 특이적 생체마커 단백질에 대해 유도된 항체의 사용을 통해 단백질 수준에서 검출된다. 이들 항체들은 다양한 방법, 예컨대, 웨스턴 블롯, ELISA, 다중화 기술, 면역침전 또는 면역조직화학 기법에서 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 사이토카인 마커의 검출은 전기화학발광(ECL)에 의해 달성된다.

[0557] 후보 대상체의 생물학적 샘플에서 생체마커(예를 들면, 생체마커, 세포 생존 또는 증식의 생체마커, 아폽토시스의 생체마커, Btk 매개 신호전달 경로의 생체마커)를 특이적으로 확인하고 정량하기 위한 임의의 수단이 고려된다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 생물학적 샘플 중의 관심 있는 생체마커 단백질의 발현 수준은 상기 생체마커 단백질 또는 이의 생물학적 활성 변이체와 특이적으로 상호작용할 수 있는 결합 단백질에 의해 검출된다. 바람직하게는, 표지된 항체, 이의 결합 부분 또는 다른 결합 파트너가 사용될 수 있다. 단어 "표지"는 본원에서 사용될 때 "표지된" 항체를 발생시키기 위해 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된 검출가능한 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 상기 표지는 그 자체로 검출가능하거나(예를 들면, 방사성 동위원소 표지 또는 형광 표지), 또는 효소 표지의 경우 검출가능한 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변경을 촉매작용할 수 있다.

[0558] 생체마커 단백질의 검출을 위한 항체는 기원에 있어서 단일클론 또는 다중클론 항체일 수 있거나, 또는 합성적으로 또는 재조합적으로 생성될 수 있다. 복합체화된 단백질의 양, 예를 들면, 결합 단백질, 예를 들면, 생체마커 단백질에 특이적으로 결합하는 항체와 연결되어 있는 생체마커 단백질의 양은 당업자에게 공지되어 있는 표준 단백질 검출 방법의 이용을 통해 측정된다. 면역학적 분석 디자인, 이론 및 프로토콜의 상세한 검토는 당분야의 다수의 교재에서 발견될 수 있다(예를 들면, 문헌(Ausubel et al., eds. (1995) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing and Wiley-Interscience, NY); 및 문헌(Coligan et al., eds. (1994) *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y.) 참조).

[0559] 항체를 표지하는 데에 사용되는 마커의 선택은 적용에 따라 달라질 것이다. 그러나, 상기 마커의 선택은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 이들 표지된 항체들은 관심 있는 임의의 생체마커 또는 단백질의 존재를 검출하기 위한 면역분석 및 조직학적 적용에서 사용될 수 있다. 표지된 항체는 다중클론 또는 단일클론 항체일 수 있다. 추가로, 관심 있는 단백질의 검출에 사용될 항체는 본원의 임의의 부분에 기재된 바와 같이 방사성 원자, 효소, 발색 또는 형광 부분 또는 비색성 태그로 표지될 수 있다. 또한, 태깅(tagging) 표지의 선택은 원하는 검출 한계에 의해 좌우될 것이다. 효소 분석(ELISA)은 전형적으로 효소 태깅된 복합체와 효소 기질의 상호작용에 의해 형성된 착색된 생성물의 검출을 가능하게 한다. 검출가능한 표지로서 작용할 수 있는 방사성 핵종은 예를 들면, I-131, I-123, I-125, Y-90, Re-188, Re-186, At-211, Cu-67, Bi-212 및 Pd-109를 포함한다. 검출가능한 표지로서 작용할 수 있는 효소의 예로는 호스라디쉬 과산화효소(horseradish peroxidase), 알칼리성 인산분해효소, 베타 갈락토스분해효소(galactosidase) 및 글루코스-6-포스페이트 탈수소효소(dehydrogenase)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 발색 부분은 플루오레세인 및 로다민을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 항체는 당분야에서 공지된 방법에 의해 이들 표지들에 접합될 수 있다. 예를 들면, 효소 및 발색 분자는 커플링제, 예컨대, 디알데하이드, 카보디이미드, 디말레이미드 등에 의해 항체에 접합될 수 있다. 대안적으로, 접합은 리간드-수용체 쌍을 통해 일어날 수 있다. 적합한 리간드-수용체 쌍의 예는 바이오틴-아비딘 또는 바이오틴-스트렙타비딘, 및 항체-항원이다.

[0560] 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플, 예를 들면, 체액 샘플 내에서 관심 있는 하나 이상의 생체마커 또는 다른 단백질의 발현 또는 존재는 방사면역분석 또는 효소 연결된 면역분석(ELISA), 경쟁 결합 효소 연결된 면역분석, 도트 블롯(예를 들면, 프로메가 프로토콜 및 적용 지침(2nd ed.; Promega Corporation (1991)) 참조), 웨스턴 블롯(예를 들면, 문헌(Sambrook et al. (1989) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Vol. 3, Chapter 18, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, N.Y.) 참조), 크로마토그래피, 바람직하게는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 당분야에서 공지되어 있는 다른 분석에 의해 확인된다. 따라서, 검출 분석은 면역블롯팅, 면역확산, 면역전기영동 또는 면역침전(그러나, 이들로 한정되지 않음)과 같은 단계를 포함할 수 있다.

[0561] 일부 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 일차 종양치유(oncotherapeutic) 치료에 대한 불응성을

나타내는(즉, 내성을 나타내거나 내성을 갖게 된) 상기 나열된 혈액 악성 종양을 포함하는 혈액 악성 종양을 확인하고 치료하는 데에 유용하다.

[0562] 본원에 기재된 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재는 핵산 수준에서 확인될 수도 있다. 발현을 평가하기 위한 핵산에 기초한 방법은 당분야에서 잘 공지되어 있고, 예를 들면, 생물학적 샘플 중의 생체마커 mRNA의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 많은 발현 검출 방법들이 단리된 RNA를 사용한다. mRNA의 단리에 대해 선택하지 않는 임의의 RNA 단리 기법이 RNA의 정제를 위해 이용될 수 있다(예를 들면, 문헌(Ausubel et al., ed. (1987-1999) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York) 참조). 추가로, 많은 수의 조직 샘플들이 당업자에게 잘 공지되어 있는 기법, 예컨대, 미국 특허 제4,843,155호에 개시된 단일 단계 RNA 단리 과정의 이용을 통해 용이하게 프로세싱될 수 있다.

[0563] 따라서, 몇몇 실시양태에서, 관심 있는 생체마커 또는 다른 단백질의 검출은 핵산 프로브의 사용을 통해 핵산 수준에서 분석된다. 용어 "핵산 프로브"는 특이적으로 의도된 표적 핵산 분자, 예를 들면, 뉴클레오티드 전사체에 선택적으로 결합할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 프로브는 당업자에 의해 합성될 수 있거나 적절한 생물학적 체계로부터 유도될 수 있다. 프로브는 예를 들면, 방사성 표지, 형광 표지, 효소, 화학발광 태그, 비색성 태그, 또는 상기 논의되어 있거나 당분야에서 공지되어 있는 다른 표지 또는 태그로 표지되도록 특이적으로 디자인될 수 있다. 프로브로서 사용될 수 있는 분자의 예로는 RNA 및 DNA가 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0564] 예를 들면, 단리된 mRNA는 서던 또는 노던 분석, 중합효소 연쇄 반응 분석 및 프로브 어레이를 포함하나 이들로 한정되지 않는 혼성화 또는 증폭 분석에서 사용될 수 있다. mRNA 수준을 검출하는 한 방법은 단리된 mRNA를, 검출될 유전자에 의해 코딩된 mRNA에 혼성화될 수 있는 핵산 분자(프로브)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 핵산 프로브는 예를 들면, 전장 cDNA 또는 이의 일부, 예컨대, 길이에 있어서 7개, 15개, 30개, 50개, 100개, 250개 또는 500개 이상의 뉴클레오티드를 갖고 엄격한 조건 하에서 생체마커 또는 상기 본원에 기재된 생체마커를 코딩하는 mRNA 또는 게놈 DNA에 특이적으로 혼성화되기에 충분한 올리고뉴클레오티드일 수 있다. mRNA와 프로브의 혼성화는 관심 있는 생체마커 또는 다른 표적 단백질이 발현된다는 것을 시사한다.

[0565] 한 실시양태에서, 단리된 mRNA를 아가로스 겔 상에서 런닝하고 상기 mRNA를 겔로부터 막, 예컨대, 니트로셀룰로스로 전달함으로써 상기 mRNA를 고체 표면 상에 고정시키고 프로브와 접촉시킨다. 대안적 실시양태에서, 프로브(들)는 고체 표면 상에 고정되고, mRNA는 예를 들면, 유전자 칩 어레이에서 상기 프로브(들)와 접촉된다. 당업자는 관심 있는 생체마커 또는 다른 단백질을 코딩하는 mRNA의 수준을 검출하는 데에 이용될 공지된 mRNA 검출 방법을 용이하게 채택할 수 있다.

[0566] 샘플 중의 관심 있는 mRNA의 수준을 측정하는 대안적 방법은 예를 들면, RT-PCR(예를 들면, 미국 특허 제 4,683,202호 참조), 연결효소(ligase) 연쇄 반응(Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193), 자가 지속 서열 복제(Guatelli et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878), 전사 증폭 시스템(Kwoh et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177), Q-베타 복제효소(Replicase)(Lizardi et al. (1988) *Bio/Technology* 6:1197), 롤링 서클(rolling circle) 복제(미국 특허 제5,854,033호) 또는 임의의 다른 핵산 증폭 방법에 의한 핵산 증폭 과정 후 당업자에게 잘 공지되어 있는 기법의 이용을 통한 증폭된 분자의 검출을 포함한다. 이들 검출 체계는 이러한 분자들이 매우 낮은 수로 존재하는 경우 핵산 분자의 검출에 특히 유용하다. 본 발명의 특정 양태에서, 생체마커 발현은 정량 형광발생성(fluorogenic) RT-PCR(즉, 택만(TaqMan[®]) 시스템)에 의해 평가된다.

[0567] 관심 있는 RNA의 발현 수준은 막 블롯(예컨대, 혼성화 분석, 예컨대, 노던, 도트 등에서 이용된 막 블롯), 또는 마이크로웰, 샘플 튜브, 겔, 비드 또는 섬유(또는 결합된 핵산을 포함하는 임의의 고체 지지체)의 사용을 통해 모니터링될 수 있다. 본원에 참고로 도입되는 미국 특허 제5,770,722호, 제5,874,219호, 제5,744,305호, 제5,677,195호 및 제5,445,934호를 참조한다. 발현의 검출은 용액 중의 핵산 프로브의 사용을 포함할 수도 있다.

[0568] 본 발명의 한 실시양태에서, 마이크로어레이가 하나 이상의 생체마커의 발현 또는 존재를 확인하는 데에 이용된다. 마이크로어레이는 상이한 실험들 사이의 재현가능성 때문에 이 목적에 특히 매우 적합하다. DNA 마이크로어레이는 많은 수의 유전자들의 발현 수준을 동시에 측정하는 한 방법을 제공한다. 각각의 어레이는 고체 지지체에 부착된 포획 프로브의 재현가능한 패턴으로 구성된다. 표지된 RNA 또는 DNA는 어레이 상의 상보적 프로브에 혼성화된 후 레이저 스캐닝에 의해 검출된다. 어레이 상의 각각의 프로브에 대한 혼성화 강도가 측정되고 상대적인 유전자 발현 수준을 나타내는 정량적 값으로 전환된다. 본원에 참고로 도입되는 미국 특허 제 6,040,138호, 제5,800,992호, 제6,020,135호, 제6,033,860호 및 제6,344,316호를 참조한다. 고밀도 올리고뉴클

레오티드 어레이는 샘플 중의 많은 수의 RNA의 유전자 발현 프로파일을 확인하는 데에 특히 유용하다.

[0569] 기계적 합성 방법을 이용하는 이들 어레이들의 합성 기법은 예를 들면, 전체적으로 본원에 참고로 도입되는 미국 특허 제5,384,261호에 기재되어 있다. 평면 어레이 표면이 바람직하지만, 어레이는 사실상 임의의 형태의 표면 또는 심지어 다수의 표면 상에서 제작될 수 있다. 어레이는 비드, 겔, 중합체 표면, 섬유, 예컨대, 광학 섬유, 유리 또는 임의의 다른 적절한 기판 상의 펩티드 또는 핵산일 수 있다(모든 목적을 위해 전체적으로 본원에 참고로 각각 도입되는 미국 특허 제5,770,358호, 제5,789,162호, 제5,708,153호, 제6,040,193호 및 제5,800,992호 참조). 어레이는 모두를 포함한 장치의 진단 또는 다른 조작을 허용하는 방식으로 패키징될 수 있다. 예를 들면, 본원에 참고로 도입되는 미국 특허 제5,856,174호 및 제5,922,591호를 참조한다.

[0570] 약학 조성물/제제

[0571] 약학 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체의 사용을 통해 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제화는 선택된 투여 경로에 의해 좌우된다. 임의의 잘 공지되어 있는 기법, 담체 및 부형제가 당분야에서 이해되어 있는 바와 같이 적절하게 사용될 수 있다. 본원에 기재된 약학 조성물의 요약은 예를 들면, 전체적으로 본원에 참고로 도입되는 문헌(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)); 문헌(Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975); 문헌(Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980); 및 문헌(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999))에서 발견될 수 있다.

[0572] 본원에서 사용된 바와 같이, 약학 조성물은 본원에 기재된 화합물, 예컨대, 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제와 다른 화학적 성분, 예컨대, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 약학 조성물은 상기 화합물을 유기체에게 투여하는 것을 촉진한다. 본원에서 제공된 치료 방법 또는 용도를 실시함에 있어서, 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물이 치료될 질환, 장애 또는 병태를 갖는 포유동물에게 약학 조성물의 형태로 투여된다. 바람직하게는, 포유동물은 인간이다. 치료 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적인 건강 상태, 사용되는 화합물의 효능 및 다른 인자들에 따라 광범위하게 달라질 수 있다. 상기 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나, 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 병용될 수 있다.

[0573] 일부 실시양태에서, 조성물은 산, 예컨대, 아세트산, 붕산, 시트르산, 젖산, 인산 및 염화수소산; 염기, 예컨대, 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 젖산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄; 및 완충제, 예컨대, 시트르산염/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄을 포함하는 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제도 포함할 수 있다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용가능한 범위 내로 유지하기 위해 요구되는 양으로 포함된다.

[0574] 다른 실시양태에서, 조성물은 이 조성물의 오스몰농도(osmolality)를 허용가능한 범위 내에서 유지하기 위해 요구되는 양으로 하나 이상의 염도 포함할 수 있다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온, 및 염화물, 시트르산염, 아스코르브산염, 붕산염, 인산염, 중탄산염, 황산염, 티오황산염 또는 중아황산염 음이온을 갖는 염을 포함하고, 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0575] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학 배합물"은 1종 초과 of 활성 성분들의 혼합 또는 조합으로부터 발생된 생성물을 의미하고 활성 성분들의 고정된 배합물 및 비고정된 배합물 둘다를 포함한다. 용어 "고정된 배합물"은 활성 성분들, 예를 들면, 본원에 기재된 화합물 및 보조 약제가 단일 물질 또는 투약 제형의 형태로 환자에게 동시에 투여된다는 것을 의미한다. 용어 "비고정된 배합물"은 활성 성분들, 예를 들면, 본원에 기재된 화합물 및 보조 약제가 특정 개재 시간 제한 없이 동시에, 병행적으로 또는 순차적으로 분리된 물질로서 환자에게 투여된다는 것을 의미하는데, 이때 이러한 투여는 환자의 체내에서 효과적인 수준의 2종의 화합물을 제공한다. 후자는 각테일 치료, 예를 들면, 3종 이상의 활성 성분들의 투여에도 적용된다.

[0576] 본원에 기재된 약학 제제는 경구, 비경구(예를 들면, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하나 이들로 한정되지 않는 다수의 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에 기재된 약학 제제는 수성 액체 분산액, 자가 유화 분산액, 고체 용액, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 투약 제형, 산제, 즉석 방출 제제, 조절 방출 제제, 급속 용출 제제, 정제, 캡슐, 환제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 박동 방출 제제, 다중미립자 제제, 및 혼합된 즉석 및 조절 방출 제제를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

- [0577] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 약학 조성물은 통상적인 방식, 예를 들면, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 미분화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 과정에 의해 제조될 수 있다.
- [0578] "소포제"는 수성 분산액의 응집을 초래할 수 있거나, 마감처리된 필름에서 기포를 형성할 수 있거나, 또는 일반적으로 프로세싱을 손상시킬 수 있는, 프로세싱 동안의 포말형성을 감소시킨다. 예시적 소포제는 규소 유화액 또는 소르비탄 세스쿠올레이트(sorbitan sesquoleate)를 포함한다.
- [0579] "항산화제"는 예를 들면, 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨, 아스코르브산, 메타중아황산나트륨 및 토코페롤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항산화제는 요구되는 경우 화학적 안정성을 향상시킨다.
- [0580] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물은 미생물 활성을 억제하기 위한 하나 이상의 보존제도 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 수은 함유 물질, 예컨대, 메르펜(merfen) 및 티오메르살(thiomersal); 안정화된 이산화염소; 및 4차 암모늄 화합물, 예컨대, 염화벤즈알코늄, 브롬화세틸트리메틸암모늄 및 염화세틸피리디늄을 포함한다.
- [0581] 본원에 기재된 제제는 항산화제, 금속 킬레이팅제, 티올 함유 화합물 및 다른 일반적인 안정화제로부터 이익을 얻을 수 있다. 이러한 안정화제의 예로는 (a) 약 0.5 중량/부피% 내지 약 2 중량/부피%의 글리세롤, (b) 약 0.1 중량/부피% 내지 약 1 중량/부피%의 메티오닌, (c) 약 0.1 중량/부피% 내지 약 2 중량/부피%의 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01 중량/부피% 내지 약 2 중량/부피%의 아스코르브산, (f) 0.003 중량/부피% 내지 약 0.02 중량/부피%의 폴리소르베이트 80, (g) 0.001 중량/부피% 내지 약 0.05 중량/부피%의 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 황산염, (k) 사이클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리황산염 및 다른 헤파리노이드(heparinoid), (m) 2가 양이온, 예컨대, 마그네슘 및 아연, 또는 (n) 이들의 조합이 있으나 이들로 한정되지 않는다.
- [0582] "결합제"는 점착성을 부여하고 예를 들면, 알긴산 및 이의 염; 셀룰로스 유도체, 예컨대, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예를 들면, 메토셀(Methocel[®])), 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스(예를 들면, 클루셀(Klucel[®])), 에틸 셀룰로스(예를 들면, 에토셀(Ethocel[®])) 및 미세결정성 셀룰로스(예를 들면, 아비셀(Avicel[®])); 미세결정성 텍스트로스; 아밀로스; 규산마그네슘알루미늄; 다당류산; 벤토나이트; 젤라틴; 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체; 크로스포비돈; 포비돈; 전분; 예비젤라틴화된 전분; 트라가칸쓰, 텍스트린, 당, 예컨대, 수크로스(예를 들면, 디팍(Dipac[®])), 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨(예를 들면, 자일리탐(Xylitab[®])) 및 락토스; 천연 또는 합성 검, 예컨대, 아카시아, 트라가칸쓰, 가티 검, 이사폴(isapol) 껍질의 점액, 폴리비닐피롤리돈(예를 들면, 폴리비돈(Polyvidone[®]) CL, 콜리돈(Kollidon[®]) CL, 폴리플라스돈(Polyplassdone[®]) XL-10), 낙엽송 아라보갈락탄(arabogalactan), 비검(Veegum[®]), 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 알긴산나트륨 등을 포함한다.
- [0583] "담체" 또는 "담체 물질"은 약학 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 부형제를 포함하고 본원에 개시된 화합물, 예컨대, 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제와의 상용가능성, 및 원하는 투약 제형의 방출 프로파일 성질에 기초하여 선택되어야 한다. 예시적 담체 물질은 예를 들면, 결합제, 현탁제, 봉해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤화제, 희석제 등을 포함한다. "약학적으로 허용가능한 담체 물질"은 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 글리세로인산나트륨, 젖산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 카세인산나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜산, 포스포티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼슘, 셀룰로스 및 셀룰로스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 예비젤라틴화된 전분 등을 포함할 수 있으나 이들로 한정되지 않는다. 예를 들면, 문헌(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)); 문헌(Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975); 문헌(Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980); 및 문헌(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999))을 참조한다.
- [0584] "분산제" 및/또는 "점도 조절제"는 액체 매질 또는 과립화 방법 또는 블렌드 방법을 통해 약물의 확산 및 균질성을 조절하는 물질을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이들 물질들은 코팅 또는 부식 매트릭스의 효과도 촉진한다. 예시적 확산 촉진제/분산제는 예를 들면, 친수성 중합체, 전해질, 트윈(Tween[®]) 60 또는 80, PEG, 폴리비닐

피롤리돈(PVP; 플라스돈(Plasdone[®]))으로서 상업적으로 공지되어 있음) 및 탄수화물에 기초한 분산제, 예컨대, 하이드록시프로필셀룰로스(예를 들면, HPC, HPC-SL 및 HPC-L), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(예를 들면, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M 및 HPMC K100M), 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 비결정성 셀룰로스, 규산마그네슘알루미늄, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 산화에틸렌 및 포름알데하이드와의 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 공중합체(틸록사폴(tyloxapol)로도 공지되어 있음), 폴록사머(예를 들면, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 블록 공중합체인 플루로닉스(Pluronic) F68[®], F88[®] 및 F108[®]); 및 폴록사민(예를 들면, 에틸렌디아민에의 산화프로필렌 및 산화에틸렌의 순차적 추가로부터 유래된 사작용성 블록 공중합체인 폴록사민 908[®]로도 공지되어 있는 테트로닉(Tetronic) 908[®](바스프 코퍼레이션(BASF Corporation), 미국 뉴저지주 파시파니 소재)), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면, 약 300 내지 약 6000, 약 3350 내지 약 4000 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있는 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 검, 예컨대, 트라가칸쓰 검 및 아카시아 검, 구아(guar) 검, 잔탄 검을 포함하는 잔탄, 당, 셀룰로스성 물질, 예컨대, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카보머, 폴리비닐 알코올(PVA), 알긴산염, 키토산 및 이들의 조합을 포함한다. 가소제, 예컨대, 셀룰로스 또는 트리에틸 셀룰로스로도 분산제로서 사용될 수 있다. 리포솜 분산액 및 자가 유화 분산액에서 특히 유용한 분산제는 디미리스토일 포스파티딜 콜린, 알(egg)로부터의 천연 포스파티딜 콜린, 알로부터의 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤 및 이소프로필 미리스테이트이다.

[0585] 하나 이상의 부식 촉진제와 하나 이상의 환산 촉진제의 조합도 본 조성물에서 사용될 수 있다.

[0586] 용어 "희석제"는 전달 전에 관심 있는 화합물을 희석하는 데에 사용되는 화합물을 의미한다. 희석제는 보다 안정적인 환경을 제공할 수 있기 때문에 화합물을 안정화시키는 데에도 사용될 수 있다. (pH 조절 또는 유지도 제공할 수 있는) 인산염 완충 식염수 용액을 포함하나 이로 한정되지 않는 완충 용액에 용해된 염이 당분야에서 희석제로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 희석제는 캡슐 충전용 균질 블렌드를 위해 압축을 촉진하거나 충분한 용적을 생성하도록 조성물의 용적을 증가시킨다. 이러한 화합물은 예를 들면, 락토스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 미세결정성 셀룰로스, 예컨대, 아비셀[®]; 이염기성 인산칼슘, 인산이칼슘 이수화물; 인산삼칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 분무 건조된 락토스; 예비젤라틴화된 전분, 압축가능한 당, 예컨대, 다이-팩(Di-Pac[®])(암스타(Amstar)); 만니톨, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스에 기초한 희석제, 제과용 당; 일염기성 황산칼슘 이수화물, 황산칼슘 이수화물; 젓산칼슘 삼수화물, 텍스트레이트; 가수분해된 곡물 고체, 아밀로스; 분말화된 셀룰로스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 등을 포함한다.

[0587] 용어 "붕해"는 위장액과 접촉되었을 때 투약 제형의 용해 및 분산 둘다를 포함한다. "붕해 물질 또는 붕해제"는 물질의 붕괴 또는 붕해를 촉진한다. 붕해제의 예로는 전분, 예를 들면, 천연 전분, 예컨대, 옥수수 전분 또는 감자 전분, 예비젤라틴화된 전분, 예컨대, 네이셔널(National) 1551 또는 아미젤(Amijel[®]), 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예컨대, 프로겔(Promogel[®]) 또는 엑스플로탭(Explotab[®]), 셀룰로스, 예컨대, 목재 생성물, 메틸 결정성 셀룰로스, 예를 들면, 아비셀[®], 아비셀[®] PH101, 아비셀[®] PH102, 아비셀[®] PH105, 엘세마(Elcema[®]) P100, 엘세마[®], 비바셀(Vivacel[®]), 밍 티아(Ming Tia[®]), 및 솔카-플록(Solka-Floc[®]), 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스 또는 가교결합된 셀룰로스, 예컨대, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol[®]), 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 또는 가교결합된 크로스카멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대, 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산염, 예컨대, 알긴산 또는 알긴산의 염, 예컨대, 알긴산나트륨, 점토, 예컨대, 비검[®] HV(규산마그네슘알루미늄), 검, 예컨대, 아가, 구아, 로커스트 콩, 카라야, 펙틴 또는 트라가칸쓰, 나트륨 전분 글리콜레이트, 벤토나이트, 천연 스폰지, 계면활성제, 수지, 예컨대, 양이온 교환 수지, 시트러스 펄프, 라우릴황산나트륨, 조합 전분 중의 라우릴황산나트륨 등이 있다.

- [0588] "약물 흡수" 또는 "흡수"는 전형적으로 약물이 차단막(barrier)을 가로질러 약물의 투여 부위로부터 혈관 또는 작용 부위로 이동하는 과정, 예를 들면, 위장관으로부터 간문맥 또는 림프 시스템 내로의 약물 이동을 의미한다.
- [0589] "장코팅"은 위 내에서 실질적으로 온전한 상태로 존재하지만 소장 또는 결장 내에서 용해되어 약물을 방출하는 물질을 의미한다. 일반적으로, 장코팅은 위의 낮은 pH 환경 하에서는 방출을 방지하지만 보다 높은 pH, 전형적으로 6 내지 7의 pH에서 이온화하여 소장 또는 결장 내에서 충분히 용해됨으로써 그 내부의 활성제를 방출하는 중합체 물질을 포함한다.
- [0590] "부식 촉진제"는 위장액 중의 특정 물질의 부식을 조절하는 물질을 포함한다. 부식 촉진제는 일반적으로 당업자에게 공지되어 있다. 예시적 부식 촉진제는 예를 들면, 친수성 중합체, 전해질, 단백질, 펩티드 및 아미노산을 포함한다.
- [0591] "충전제"는 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 예비젤라틴화된 전분, 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 화합물을 포함한다.
- [0592] 본원에 기재된 제제에서 유용한 "향미제" 및/또는 "감미제"는 예를 들면, 아카시아 시럽, 아세설팜 K, 알리탐, 아니스, 사과, 아스파르탐, 바나나, 바바로아(Bavarian cream), 베리, 까막까치밥나무, 버터스카치, 시트르산칼슘, 캄포르, 카라멜, 체리, 체리 크림, 초콜렛, 시나몬, 풍선껌, 시트러스, 시트러스 펀치, 시트러스 크림, 슈사탕, 코코아, 콜라, 쿨 체리, 쿨 시트러스, 사이클라메이트, 실라메이트, 텍스트로스, 유칼립투스, 유게놀, 프럭토스, 과일 펀치, 생강, 글리시르레티네이트(glycyrrhetinate), 감초(감초액) 시럽, 포도, 자몽, 꿀, 이소말트, 레몬, 라임, 레몬 크림, 일암모늄 글리르리지네이트(glyrrhizinate)(마그나스위트(MagnaSweet[®])), 말톨, 만니톨, 단풍당, 머쉬멜로우, 멘톨, 민트 크림, 혼합된 베리, 네오헤스페리딘(neohesperidine) DC, 네오타ם, 오렌지, 배, 복숭아, 페퍼민트, 페퍼민트 크림, 프로스위트(Prosweet[®]) 분말, 산딸기, 루트 비어(root beer), 럼주, 사카린, 사프롤(safrole), 소르비톨, 스페어민트, 스페어민트 크림, 딸기, 딸기 크림, 스테비아, 수크랄로스, 수크로스, 나트륨 사카린, 사카린, 아스파르탐, 아세설팜 칼륨, 만니톨, 탈린, 실리톨, 수크랄로스, 소르비톨, 스위스 크림, 타गत로스, 탄제린, 타우마틴, 투티 프루이티(tutti frutti), 바닐라, 호두, 수박, 야생 체리, 노루발풀, 자일리톨, 또는 이들 향미 성분들의 임의의 조합, 예를 들면, 아니스-멘톨, 체리-아니스, 시나몬-오렌지, 체리-시나몬, 초콜릿-민트, 꿀-레몬, 레몬-라임, 레몬-민트, 멘톨-유칼립투스, 오렌지-크림, 바닐라-민트, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0593] "윤활제" 및 "활택제"는 물질의 접촉 또는 마찰을 방지하거나, 감소시키거나, 또는 억제하는 화합물이다. 예시적 윤활제는 예를 들면, 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 나트륨 스테아릴 푸메레이트, 탄화수소, 예컨대, 광물유, 또는 수소첨가된 식물유, 예컨대, 수소첨가된 대두유(스테로텍스(Sterotex[®])), 고지방산, 및 이들의 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예컨대, 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 글리세롤, 탈크, 왁스, 스테아로웨트(Stearowet[®]), 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, PEG-4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, 카보왁스(Carbowax[™]), 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산마그네슘 또는 라우릴황산나트륨, 콜로이드성 실리카, 예컨대, 실로이드(Syloid[™]), 카브-오-실(Cab-O-Sil[®]), 전분, 예컨대, 옥수수 전분, 실리코유, 계면활성제 등을 포함한다.
- [0594] "측정가능한 혈청 농도" 또는 "측정가능한 혈장 농도"는 전형적으로 투여 후 혈류 내로 흡수되는, 혈액 혈청 1 ml, 1 dl 또는 1 l 당 치료제의 mg, μ g 또는 ng 단위로 측정되는 혈액 혈청 또는 혈액 혈장 농도를 기술한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 측정가능한 혈장 농도는 전형적으로 ng/ml 또는 μ g/ml의 단위로 측정된다.
- [0595] "약력학"은 작용 부위에서의 약물의 농도에 대해 상대적인 관찰된 생물학적 반응을 결정하는 인자들을 의미한다.
- [0596] "약동학"은 작용 부위에서의 약물의 적절한 농도의 달성 및 유지를 결정하는 인자들을 의미한다.
- [0597] "가소제"는 미세캡슐화 물질 또는 필름 코팅제를 연화시켜 이들이 덜 깨지게 만드는 데에 사용되는 화합물이다. 적합한 가소제는 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 트리에틸 셀룰로스 및 트리아세틴을 포함한다. 몇몇 실시양태

에서, 가소제는 분산제 또는 습윤화제로도 작용할 수 있다.

- [0598] "가용화제"는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세타미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필사이클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필 알코올, 콜레스테롤, 담즙산염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤, 트랜스큐톨, 프로필렌 글리콜 및 디메틸 이소소르바이드 등과 같은 화합물을 포함한다.
- [0599] "안정화제"는 임의의 항산화제, 완충제, 산, 보존제 등과 같은 화합물을 포함한다.
- [0600] 본원에서 사용된 바와 같이, "정상 상태"는 투여된 약물의 양이 한 투약 간격 이내에 제거된 약물의 양과 동등하여 정제된 또는 일정한 혈장 약물 농도를 발생시키는 상태이다.
- [0601] "현탁제"는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(SG30), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있음), 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 검, 예컨대, 트라가칸스 검 및 아카시아 검, 구아 검, 잔탄(잔탄 검을 포함함), 당, 셀룰로스성 물질, 예컨대, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등과 같은 화합물을 포함한다.
- [0602] "계면활성제"는 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 트윈 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 공중합체, 예를 들면, 플루로닉(Pluronic®)(BASF) 등과 같은 화합물을 포함한다. 몇몇 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물유, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(60) 수소첨가된 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들면, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 계면활성제는 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적으로 포함될 수 있다.
- [0603] "점도 향상제"는 예를 들면, 메틸 셀룰로스, 잔탄 검, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 카보머, 폴리비닐 알코올, 알긴산염, 아카시아, 키토산 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0604] "습윤화제"는 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 나트륨 도큐세이트, 올레산나트륨, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, 트윈 80, 비타민 E TPGS, 암모늄 염 등과 같은 화합물을 포함한다.
- [0605] **투약 제형**
- [0606] 본원에 기재된 조성물은 경구, 비경구(예를 들면, 정맥내, 피하 또는 근육내), 협측, 비강내, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하나 이들로 한정되지 않는 임의의 통상적인 수단을 통해 대상체에게 투여되도록 제제화될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간 또는 비인간을 포함하는 동물, 바람직하게는, 포유동물을 의미하기 위해 사용된다. 용어 환자 및 대상체는 상호교환가능하게 사용될 수 있다.
- [0607] 나아가, 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제를 포함하는, 본원에 기재된 약학 조성물은 치료될 환자에 의해 경구 섭취될 수성 경구 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액 등; 고체 경구 투약 제형; 에어로졸; 조절 방출 제제; 급속 용융 제제; 발포성 제제; 동결건조된 제제; 정제; 산제; 환제; 당의정; 캡슐; 지연 방출 제제; 연장 방출 제제; 박동 방출 제제; 다중미립자 제제; 및 혼합된 즉석 방출 및 조절 방출 제제를 포함하나 이들로 한정되지 않는 임의의 적합한 투약 제형으로 제제화될 수 있다.
- [0608] 경구 사용될 약학 제제는 하나 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 화합물들 중 하나 이상의 화합물과 혼합하고 임의적으로 생성된 혼합물을 분쇄하고 원하는 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들면, 충전제, 예컨대, 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제제, 예컨대, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자

전분, 젤라틴, 트라가칸쓰 검, 메틸셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스; 또는 기타 물질, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘을 포함한다. 원하는 경우, 붕해제, 예컨대, 가교결합된 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대, 알긴산나트륨이 첨가될 수 있다.

[0609] 적합한 코팅을 당의정 코어에 제공한다. 이 목적을 위해, 임의적으로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 락커(lacquer) 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 안료도 식별 목적을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특징구명하기 위해 정제 또는 당의정 코팅제에 첨가될 수 있다.

[0610] 경구적으로 사용될 수 있는 약학 제제는 젤라틴으로 만들어진 푸쉬 피트(push fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대, 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 밀봉된 연질 캡슐도 포함한다. 푸쉬 피트 캡슐은 충전제, 예컨대, 락토스, 결합제, 예컨대, 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대, 탈크 또는 스테아르산마그네슘 및 임의적으로 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대, 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해될 수 있거나 현탁될 수 있다. 추가로, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제제들이 이러한 투여에 적합한 투약 제형이어야 한다.

[0611] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 고체 투약 제형은 (현탁 정제, 급속 용융 정제, 바이트(bite) 붕해 정제, 급속 붕해 정제, 발포성 정제 또는 캡슐릿(caplet)), 환제, 산제(멸균 팩키징된 산제, 분배가능한 산제 또는 발포성 산제를 포함함), 캡슐(연질 또는 경질 캡슐, 예를 들면, 동물 유래의 젤라틴 또는 식물 유래의 HPMC로 만들어진 캡슐, 또는 "스프링클 캡슐"을 포함함), 고체 분산액, 고체 용액, 생부식성 투약 제형, 조절 방출 제제, 박동 방출 투약 제형, 다중미립자 투약 제형, 펠렛, 과립제 또는 에어로졸의 형태로 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, 약학 제제는 산제의 형태로 존재한다. 다른 실시양태에서, 약학 제제는 급속 용융 정제를 포함하나 이로 한정되지 않는 정제의 형태로 존재한다. 추가로, 본원에 기재된 약학 제제는 단일 캡슐 또는 다중 캡슐 투약 제형으로서 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 약학 제제는 2개, 3개 또는 4개의 캡슐 또는 정제로 투여된다.

[0612] 몇몇 실시양태에서, 고체 투약 제형, 예를 들면, 정제, 발포성 정제 및 캡슐은 화학식 A1 내지 A6, 화학식 B1 내지 B6, 화학식 C1 내지 C6 및 화학식 D1 내지 D6 중 임의의 화학식의 화합물의 입자를 하나 이상의 약학 부형제와 혼합하여 벌크 블렌드 조성물을 형성함으로써 제조된다. 이들 벌크 블렌드 조성물을 균질한 조성물로서 언급하는 경우, 화학식 A1 내지 A6, 화학식 B1 내지 B6, 화학식 C1 내지 C6 및 화학식 D1 내지 D6 중 임의의 화학식의 화합물의 입자는 상기 조성물이 동등하게 효과적인 유닛 투약 제형, 예컨대, 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 세분화될 수 있도록 상기 조성물 전체에 골고루 분산되어 있다. 개별 유닛 투약 제형은 경구 섭취 시 또는 회식제와의 접촉 시 붕해되는 필름 코팅제도 포함할 수 있다. 이들 제제들은 통상적인 약리학적인 기법에 의해 제조될 수 있다.

[0613] 통상적인 약리학적인 기법은 예를 들면, 하기 방법들 중 하나 또는 이들의 병용을 포함한다: (1) 건식 혼합, (2) 직접 압축, (3) 제분, (4) 건식 또는 비수성 과립화, (5) 습식 과립화, 또는 (6) 융합. 예를 들면, 문헌(Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986))을 참조한다. 다른 방법은 예를 들면, 분무 건조, 팬 코팅, 용융 과립화, 과립화, 유동화된 층 분무 건조 또는 코팅(예를 들면, 위스터(wurster) 코팅), 접선(tangential) 코팅, 상부 분무, 타정, 압출 등을 포함한다.

[0614] 본원에 기재된 약학 고체 투약 제형은 본원에 기재된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제, 예컨대, 상용가능한 담체, 결합제, 충전제, 현탁제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정화제, 침투 향상제, 습윤화제, 소포제, 향산화제, 보존제, 또는 이들의 하나 이상의 조합을 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 표준 코팅 절차, 예컨대, 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000))에 기재된 절차를 이용하여 필름 코팅을 화학식 A1 내지 A6, 화학식 B1 내지 B6, 화학식 C1 내지 C6 및 화학식 D1 내지 D6 중 임의의 화학식의 화합물의 제제 주위에 제공한다. 한 실시양태에서, 화학식 A1 내지 A6, 화학식 B1 내지 B6, 화학식 C1 내지 C6 및 화학식 D1 내지 D6 중 임의의 화학식의 화합물의 입자들 중 일부 또는 전부가 코팅된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 A1 내지 A6, 화학식 B1 내지 B6, 화학식 C1 내지 C6 및 화학식 D1 내지 D6 중 임의의 화학식의 화합물의 입자들 중 일부 또는 전부가 미세캡슐화된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 A1 내지 A6, 화학식 B1 내지 B6, 화학식 C1 내지 C6 및 화학식 D1 내지 D6 중 임의의 화학식의 화합물의 입자들이 미세캡슐화되지 않고 코팅되지 않는다.

[0615] 본원에 기재된 고체 투약 제형에서 사용되기에 적합한 담체는 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 글리

세로인산칼슘, 젖산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 카세인산나트륨, 대두 레시틴, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼슘, 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 예비젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스, 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 만니톨 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0616] 본원에 기재된 고체 투약 제형에서 사용되기에 적합한 충전제는 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 예비젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0617] 화학식 A1 내지 A6, 화학식 B1 내지 B6, 화학식 C1 내지 C6 및 화학식 D1 내지 D6 중 임의의 화학식의 화합물을 가능한 한 효율적으로 고체 투약 제형 매트릭스로부터 방출시키기 위해, 특히 상기 투약 제형이 결합제로 압축되어 있는 경우 봉해제가 제제에서 종종 사용된다. 봉해제는 수분이 투약 제형 내로 흡수된 경우 팽윤 또는 모세관 작용에 의한 투약 제형 매트릭스의 파괴를 돕는다. 본원에 기재된 고체 투약 제형에서 사용되기에 적합한 봉해제는 천연 전분, 예컨대, 옥수수 전분 또는 감자 전분, 예비젤라틴화된 전분, 예컨대, 네이셔널 1551 또는 아미젤[®], 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예컨대, 프로젤[®] 또는 엑스플로탭[®], 셀룰로스, 예컨대, 목재 생성물, 메틸결정성 셀룰로스, 예를 들면, 아비셀[®], 아비셀[®] PH101, 아비셀[®] PH102, 아비셀[®] PH105, 엘세마[®] P100, 엘세마[®], 비바셀[®], 밍 티아[®], 및 솔카-폴록[®], 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스 또는 가교결합된 셀룰로스, 예컨대, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol[®]), 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 또는 가교결합된 크로스카멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대, 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산염, 예컨대, 알긴산 또는 알긴산의 염, 예컨대, 알긴산나트륨, 점토, 예컨대, 비검[®] HV(규산마그네슘알루미늄), 검, 예컨대, 아가, 구아, 로커스트 콩, 카라야, 펙틴 또는 트라가칸쓰, 나트륨 전분 글리콜레이트, 벤토나이트, 천연 스폰지, 계면활성제, 수지, 예컨대, 양이온 교환 수지, 시트리스 펄프, 라우릴황산나트륨, 조합 전분 중의 라우릴황산나트륨 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0618] 결합제는 고체 경구 투약 제형 제제에 점착성을 부여한다: 분말 충전된 캡슐 제제의 경우, 결합제는 연질 또는 경질 외피 캡슐 내로 충전될 수 있는 플러그 형성을 돕고, 정제 제제의 경우, 결합제는 정제가 압축 후 온전한 상태로 남아있는 것을 보장하고 압축 또는 충전 단계 전에 블렌드 균질성을 보장하는 것을 돕는다. 본원에 기재된 고체 투약 제형에서 결합제로서 사용되기에 적합한 물질은 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예를 들면, 메토셀[®]), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(예를 들면, 하이프로멜로스 USP 파마코트(Pharmacoat)-603), 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(아모에이트(Aquate) HS-LF 및 HS), 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스(예를 들면, 클루셀[®]), 에틸셀룰로스(예를 들면, 에토셀[®]) 및 미세결정성 셀룰로스(예를 들면, 아비셀[®]), 미세결정성 텍스트로스, 아밀로스, 규산마그네슘알루미늄, 다당류 산, 벤토나이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체, 크로스포비돈, 포비돈, 전분, 예비젤라틴화된 전분, 트라가칸쓰, 텍스트린, 당, 예컨대, 수크로스(예를 들면, 디팩[®]), 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨(예를 들면, 자일리탐[®]), 락토스, 천연 또는 합성 검, 예컨대, 아카시아, 트라가칸쓰, 가티 검, 이사폴 껌질의 점액, 폴리비닐피롤리돈(예를 들면, 포비돈[®] CL, 콜리돈[®] CL, 폴리플라스돈[®] XL-10 및 포비돈[®] K-12), 낙엽송 아라보갈락탄, 비검[®], 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 알긴산나트륨 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0619] 일반적으로, 20% 내지 70%의 결합제 수준이 분말 충전된 젤라틴 캡슐 제제에서 사용된다. 정제 제제 중의 결합제 사용 수준은 직접 압축, 습식 과립화, 물리 압축, 및 그 자체가 적절한 결합제로서 작용할 수 있는 다른 부형제, 예컨대, 충전제의 사용 중 어떤 수단이 이용되는지에 따라 달라진다. 당분야에서 숙련된 조제자는 제제에 대한 결합제 수준을 결정할 수 있으나, 정제 제제 중의 70% 이하의 결합제 사용 수준이 통상적이다.

[0620] 본원에 기재된 고체 투약 제형에서 사용되기에 적합한 윤활제 또는 활택제는 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 옥수수 전분, 나트륨 스테아릴 푸메레이트, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예컨대, 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 왁스, 스테아로워트[®], 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예

컨대, 카보왁스™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, 프로필렌 글리콜, 올레산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 벤조에이트, 라우릴황산마그네슘 또는 라우릴황산나트륨 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0621] 본원에 기재된 고체 투약 제형에서 사용되기에 적합한 희석제는 당(락토스, 수크로스 및 텍스트로스를 포함함), 다당류(덱스트레이트 및 말토덱스트린을 포함함), 폴리올(만니톨, 자일리톨 및 소르비톨을 포함함), 사이클로덱스트린 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0622] 용어 "비수용성 희석제"는 약제의 제제화에서 전형적으로 사용되는 화합물, 예컨대, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변경된 전분 및 미세결정성 셀룰로스, 및 미세셀룰로스(예를 들면, 약 0.45 g/cm³의 밀도를 갖는 셀룰로스, 예를 들면, 아비셀, 분말화된 셀룰로스), 및 탈크를 나타낸다.

[0623] 본원에 기재된 고체 투약 제형에서 사용되기에 적합한 습윤화제는 예를 들면, 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 4차 암모늄 화합물(예를 들면, 폴리쿠아트(Polyquat) 10[®]), 올레산나트륨, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, 비타민 E TPGS 등을 포함한다.

[0624] 본원에 기재된 고체 투약 제형에서 사용되기에 적합한 계면활성제는 예를 들면, 라우릴황산나트륨, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴락소머, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 공중합체, 예를 들면, 플루로닉[®](바스프) 등을 포함한다.

[0625] 본원에 기재된 고체 투약 제형에서 사용되기에 적합한 현탁제는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있음), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 검, 예컨대, 트라가칸쓰 검 및 아카시아 검, 구아 검, 잔탄(잔탄 검을 포함함), 당, 셀룰로스성 물질, 예컨대, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0626] 본원에 기재된 고체 투약 제형에서 사용되기에 적합한 향산화제는 예를 들면, 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨 및 토코페롤을 포함한다.

[0627] 본원에 기재된 고체 투약 제형에서 사용되는 첨가제들 사이에 상당한 중복이 있다는 것이 인식되어야 한다. 따라서, 상기 나열된 첨가제들은 본원에 기재된 고체 투약 제형에 포함될 수 있는 첨가제의 유형의 예로서만 간주되어야 하고 한정하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 이러한 첨가제의 양은 원하는 특정 성질에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0628] 다른 실시양태에서, 약학 제제의 하나 이상의 층이 가소화된다. 예시적으로, 가소제는 일반적으로 고비등점 고체 또는 액체이다. 적합한 가소제는 코팅 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 50 중량%(중량/중량)로 첨가될 수 있다. 가소제는 디에틸 프탈레이트, 시트레이트 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 아세틸화된 글리세라이드, 트리아세틴, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 디부틸 세박케이트, 스테아르산, 스테아롤, 스테아르산염 및 피마자유를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0629] 압축된 정제는 전술된 제제들의 벌크 블렌드를 압축함으로써 제조된 고체 투약 제형이다. 다양한 실시양태에서, 구강 내에서 용해되도록 디자인된 압축된 정제는 하나 이상의 향미제를 포함할 것이다. 다른 실시양태에서, 압축된 정제는 최종 압축된 정제를 둘러싸는 필름을 포함할 것이다. 몇몇 실시양태에서, 필름 코팅제는 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제가 제제로부터 지연 방출될 수 있게 한다. 다른 실시양태에서, 필름 코팅제는 환자 순응도에 기여한다(예를 들면, 오파드라이(Opadry[®]) 코팅제 또는 당 코팅제). 오파드라이[®]를 포함하는 필름 코팅제는 전형적으로 정제 중량의 약 1% 내지 약 3%를 차지한다. 다른 실시양태에서, 압축된 정제는 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0630] 캡슐은 예를 들면, 전술된 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제의 제제의 벌크 블렌드를 캡슐 내부에 배치함으로써 제조될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 제제(비수성 현탁액 및 용액)는 연질 젤라틴 캡슐 내에

배치된다. 다른 실시양태에서, 제제는 표준 젤라틴 캡슐 또는 비젤라틴 캡슐, 예컨대, HPMC를 포함하는 캡슐 내부에 배치된다. 다른 실시양태에서, 제제는 스프링클 캡슐 내부에 배치되고, 이때 상기 캡슐은 전체로서 삼켜질 수 있거나, 또는 상기 캡슐은 개방되고 내용물이 섭취 전에 식품 상에 살포될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 치료 용량은 다수(예를 들면, 2개, 3개 또는 4개)의 캡슐 내로 분할된다. 몇몇 실시양태에서, 제제의 전체 용량은 캡슐 형태로 전달된다.

[0631] 다양한 실시양태에서, 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제의 입자, 및 하나 이상의 부형제가 건식 블렌딩 되고, 경구 투여 후 약 30분 미만, 약 35분 미만, 약 40분 미만, 약 45분 미만, 약 50분 미만, 약 55분 미만 또는 약 60분 미만 이내에 실질적으로 분해되어 제제를 위장액 내로 방출하는 약학 조성물을 제공하기에 충분한 경도를 갖는 덩어리, 예컨대, 정제로 압축된다.

[0632] 또 다른 양태에서, 투약 제형은 미세캡슐화된 제제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 하나 이상의 다른 상용가능한 물질이 미세캡슐화 물질에 존재한다. 예시적 물질은 pH 변경제, 부식 촉진제, 소포제, 항산화제, 향미제, 및 담체 물질, 예컨대, 결합제, 현탁제, 분해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤화제 및 희석제를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0633] 본원에 기재된 미세캡슐화에 유용한 물질은 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제를 다른 비상용가능한 부형제로부터 충분히 단리하는, 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제와 상용가능한 물질을 포함한다. 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제와 상용가능한 물질은 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제의 생체내 방출을 지연시키는 물질이다.

[0634] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 제제의 방출을 지연시키는 데에 유용한 예시적 미세캡슐화 물질은 하이드록시프로필셀룰로스 에테르(HPC), 예컨대, 클루셀[®] 또는 니소(Nisso) HPC, 저치환된 하이드록시프로필셀룰로스 에테르(L-HPC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 에테르(HPMC), 예컨대, 설피필름(Seppifilm)-LC, 파마코트[®], 메톨로스(Metolose) SR, 메토셀[®]-E, 오파드라이드 YS, 프리마플로(PrimaFlo), 베네셀(Benece1) MP824 및 베네셀 MP843, 메틸셀룰로스 중합체, 예컨대, 메토셀[®]-A, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트 아코아트(HF-LS, HF-LG, HF-MS) 및 메톨로스[®], 에틸셀룰로스(EC) 및 이들의 혼합물, 예컨대, E461, 에토셀[®], 아쿠알론(Aqualon)[®]-EC, 슈어릴리스(Surelease[®]), 폴리비닐 알코올(PVA), 예컨대, 오파드라이드 AMB, 하이드록시에틸셀룰로스, 예컨대, 나트로졸(Natrosol[®]), 카복시메틸셀룰로스 및 카복시메틸셀룰로스(CMC)의 염, 예컨대, 아쿠알론[®]-CMC, 폴리비닐 알코올과 폴리에틸렌 글리콜의 공중합체, 예컨대, 콜리코트(Kollicoat) IR[®], 모노글리세라이드(마이베롤(Myverol)), 트리글리세라이드(KLX), 폴리에틸렌 글리콜, 변경된 식품 전분, 아크릴 중합체 및 아크릴 중합체와 셀룰로스 에테르의 혼합물, 예컨대, 유드라기트(Eudragit[®]) EPO, 유드라기트[®] L30D-55, 유드라기트[®] FS 30D, 유드라기트[®] L100-55, 유드라기트[®] L100, 유드라기트[®] S100, 유드라기트[®] RD100, 유드라기트[®] E100, 유드라기트[®] L12.5, 유드라기트[®] S12.5, 유드라기트[®] NE30D 및 유드라기트[®] NE 40D, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 설피필름, 예컨대, HPMC와 스테아르산의 혼합물, 사이클로덱스트린, 및 이들 물질들의 혼합물을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0635] 다른 실시양태에서, 가소제, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산 및 트리아세틴이 미세캡슐화 물질 내로 도입된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물의 방출을 지연시키는 데에 유용한 미세캡슐화 물질은 유에스피(USP) 또는 네이션얼 포뮬러리(National Formulary)(NF)로부터 입수가능하다. 다른 실시양태에서, 미세캡슐화 물질은 클루셀이다. 다른 실시양태에서, 미세캡슐화 물질은 메토셀이다.

[0636] 미세캡슐화된 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제는 당업자에 의해 공지된 방법에 의해 제제화될 수 있다. 이러한 공지된 방법은 예를 들면, 분무 건조 공정, 스피닝 디스크(spinning disk) 용매 공정, 고온 용융 공정, 분무 냉각 방법, 유동화된 층, 정전기 침착, 원심분리 압출, 회전 현탁액 분리, 액체-기체 또는 고체-기체 계면에서의 중합, 압력 압출, 또는 분무 용매 추출 배쓰(bath)를 포함한다. 이들 여러 화학적 기법 이외에, 예를 들면, 착물 코아세르베이션(coacervation), 용매 증발, 중합체-중합체 비상용성, 액체 매질에서의 계면 중합, 계내 중합, 액체에서의 건조, 및 액체 매질에서의 탈용매화도 이용될 수 있다. 더욱이, 다른 방법, 예컨대, 롤러 압축, 압출/구형화, 코아세르베이션, 또는 나노입자 코팅도 이용될 수 있다.

- [0637] 다른 실시양태에서, 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제의 입자들은 상기 제형들 중 한 제형으로 제제화되기 전에 미세캡슐화된다. 다른 실시양태에서, 상기 입자들 중 일부 또는 대다수는 추가로 제제화되기 전에 표준 코팅 절차, 예컨대, 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000))에 기재된 코팅 절차의 이용을 통해 코팅된다.
- [0638] 다른 실시양태에서, 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제의 고체 투약 제제는 하나 이상의 층에 의해 가소화(코팅)된다. 예시적으로, 가소제는 일반적으로 고비등점 고체 또는 액체이다. 적합한 가소제는 코팅 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 50 중량%(중량/중량)로 첨가될 수 있다. 가소제는 디에틸 프탈레이트, 시트레이트 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 아세틸화된 글리세라이드, 트리아세틴, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 디부틸 세박레이트, 스테아르산, 스테아롤, 스테아르산염 및 피마자유를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.
- [0639] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제를 갖는 제제를 포함하는 산제는 하나 이상의 약학 부형제 및 향미제를 포함하도록 제제화될 수 있다. 이러한 산제는 예를 들면, 상기 제제를 임의적 약학 부형제와 혼합하여 벌크 블렌드 조성물을 형성함으로써 제조될 수 있다. 또한, 추가 실시양태는 현탁제 및/또는 흡윤화제를 포함한다. 이 벌크 블렌드는 유닛 투약 팩키징 또는 다중 투약 팩키징 유닛으로 균일하게 세분화된다.
- [0640] 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 따라 발포성 산제도 제조된다. 발포성 염은 경구 투여를 위해 약제를 물에 분산시키는 데에 사용된다. 발포성 염은 통상적으로 중탄산나트륨, 시트르산 및/또는 주석산으로 구성된 건조 혼합물 중의 약제를 함유하는 과립 또는 조질 산제이다. 본원에 기재된 조성물의 염이 물에 첨가되는 경우, 산과 염기는 반응하여 이산화탄소 기체를 유리시킴으로써 "발포성"을 야기한다. 발포성 염의 예로는 예를 들면, 하기 성분들이 있다: 중탄산나트륨 또는 중탄산나트륨과 탄산나트륨의 혼합물, 시트르산 및/또는 주석산. 성분들이 약학 용도에 적합하고 약 6.0 이상의 pH를 발생시키는 한, 이산화탄소를 유리시키는 임의의 산-염기 조합이 중탄산나트륨, 시트르산 및 주석산으로 구성된 조합 대신에 사용될 수 있다.
- [0641] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 고체 투약 제형은 장코팅된 지연 방출 경구 투약 제형, 즉 위장관의 소장에서 방출시키기 위해 장코팅을 이용하는 본원에 기재된 약학 조성물의 경구 투약 제형으로서 제제화될 수 있다. 장코팅된 투약 제형은 그 자체로 코팅되거나 비코팅되는, 활성 성분 및/또는 다른 조성물 성분의 과립, 분말, 펠렛, 비드 또는 입자를 함유하는 (코팅된 또는 비코팅된) 압축된, 성형된 또는 압출된 정제/성형물일 수 있다. 장코팅된 경구 투약 제형은 그 자체로 코팅되거나 비코팅되는, 고체 담체 또는 조성물의 펠렛, 비드 또는 과립을 함유하는 (코팅된 또는 비코팅된) 캡슐일 수도 있다.
- [0642] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "지연 방출"은 지연 방출 변경이 없는 경우 달성될 방출의 위치로부터 더 멀리 존재하는, 장관 내의 다소 일반적으로 예측가능한 위치에서 방출이 달성될 수 있게 하는 전달을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 방출을 지연시키는 방법은 코팅이다. 전체 코팅물이 약 5 미만의 pH를 갖는 위장액에서 용해되지 않지만 약 5 이상의 pH에서 용해되도록 임의의 코팅제가 충분한 두께로 도포되어야 한다. pH 의존적 가용성 프로파일을 나타내는 임의의 음이온성 중합체를 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 장코팅제로서 사용하여 보다 낮은 위장관으로의 전달을 달성할 수 있다는 것이 예측된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체는 음이온성 카복실산 중합체이다. 다른 실시양태에서, 중합체 및 이의 상용성 혼합물, 및 이들의 성질들 중 일부는 다음 기재된 것들을 포함하나 이들로 한정되지 않는다:
- [0643] 곤충의 수지성 분비물로부터 수득된 정련된 생성물인 (정제된 락(lac)으로도 지칭되는) 셸락(Shellac). 이 코팅제는 7 초과의 pH를 갖는 매질에서 용해된다.
- [0644] 아크릴 중합체. 아크릴 중합체의 성능(주로 생물학적 유체에서의 그의 가용성)은 치환의 정도 및 유형에 따라 달라질 수 있다. 적합한 아크릴 중합체의 예로는 메타크릴산 공중합체 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체가 있다. 유드라기트 계열 E, L, S, RL, RS 및 NE(롬 파마(Rohm Pharma))는 유기 용매, 수성 분산액 또는 건조 분말에서 가용화된 상태로 입수가능하다. 유드라기트 계열 RL, NE 및 RS는 위장관에서 불용성을 나타내지만 투과성을 나타내고 주로 결장 표적화를 위해 사용된다. 유드라기트 계열 또는 위에서 용해된다. 유드라기트 계열 L, L-30D 및 S는 위에서 불용성을 나타내고 장에서 용해된다.
- [0645] 셀룰로스 유도체. 적합한 셀룰로스 유도체의 예로는 에틸 셀룰로스; 및 셀룰로스의 부분적 아세테이트 에스테르와 프탈산 무수물의 반응 혼합물이 있다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 따라 달라질 수 있다. 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP)는 6 초과의 pH에서 용해된다. 아쿠아테릭(FMC)은 수성계 시스템이고 1 μ m 미만의 입자를

갖는 분무 건조된 CAP 슈도라텍스(psuedolatex)이다. 아쿠아테릭 중의 다른 성분은 플루로닉, 트윈 및 아세틸화된 모노글리세라이드를 포함할 수 있다. 다른 적합한 셀룰로스 유도체는 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(이스트만(Eastman)); 메틸셀룰로스(파마코트, 메토셀); 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 하이드록시프로필메틸셀룰로스 석시네이트(HPMCS); 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(예를 들면, AQOAT(신에츠(Shin Etsu)))를 포함한다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, HPMCP, 예컨대, HP-50, HP-55, HP-55S 및 HP-55F 등급이 적합하다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트의 적합한 등급은 pH 5에서 용해되는 AS-LG(LF), pH 5.5에서 용해되는 AS-MG(MF), 및 보다 더 높은 pH에서 용해되는 AS-HG(HF)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 이들 중합체들은 과립으로서 제공되거나 수성 분산액을 위한 미세한 분말로서 제공된다(폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP)). PVAP는 5 초과의 pH에서 용해되고, 수증기 및 위액에 대한 훨씬 더 낮은 투과성을 나타낸다.

[0646] 몇몇 실시양태에서, 코팅제는 가소제, 및 가능하게는 당분야에서 잘 공지되어 있는 다른 코팅 부형제, 예컨대, 착색제, 탈크 및/또는 스테아르산마그네슘을 함유할 수 있고 통상적으로 함유한다. 적합한 가소제는 트리에틸 시트레이트(시트로플렉스(Citroflex) 2), 트리아세틴(글리세릴 트리아세테이트), 아세틸 트리에틸 시트레이트(시트로플렉 A2), 카보왁스(Carbowax) 400(폴리에틸렌 글리콜 400), 디에틸 프탈레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸화된 모노글리세라이드, 글리세롤, 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜, 및 디부틸 프탈레이트를 포함한다. 구체적으로, 음이온성 카복실 아크릴 중합체는 통상적으로 10 중량% 내지 25 중량%의 가소제, 특히 디부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트 및 트리아세틴을 함유할 것이다. 통상적인 코팅 기법, 예컨대, 분무 또는 팬 코팅을 이용하여 코팅제를 도포한다. 코팅 두께는 경구 투약 제형이 장관 내의 원하는 국소 전달 부위에 도달할 때까지 온전한 상태로 남아있는 것을 보장하기에 충분해야 한다.

[0647] 가소제 이외에 착색제, 점착방지제(detackifier), 계면활성제, 소포제 또는 윤활제(예를 들면, 카누바(carnuba) 왁스 또는 PEG)를 코팅제에 첨가하여 코팅 물질을 가공화시키거나 분산시키고 코팅 성능 및 코팅된 생성물을 개선시킬 수 있다.

[0648] 다른 실시양태에서, 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제를 포함하는 본원에 기재된 제제는 박동 투약 제형의 사용을 통해 전달된다. 박동 투약 제형은 조절된 지체 시간 후 예정된 시점에서 또는 특정 부위에서 1회 이상의 즉석 방출 펄스를 제공할 수 있다. 많은 다른 유형의 조절 방출 시스템이 당업자에게 공지되어 있고 본원에 기재된 제제와 함께 사용되기에 적합하다. 이러한 전달 시스템의 예로는 예를 들면, 중합체에 기초한 시스템, 예컨대, 폴리카르산 및 폴리가리콜산, 폴리무수물 및 폴리카프로락톤; 다공성 매트릭스; 스테롤, 예컨대, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 지방산, 또는 중성 지방, 예컨대, 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드를 포함하는 지질인 비중합체에 기초한 시스템; 하이드로겔 방출 시스템; 실라스틱(silastic) 시스템; 펌프계 시스템; 왁스 코팅제; 생부식성 투약 제형; 통상적인 결합제를 사용하는 압축된 정제 등이 있다. 예를 들면, 문헌(Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990)); 문헌(Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002)); 및 미국 특허 제4,327,725호, 제4,624,848호, 제4,968,509호, 제5,461,140호, 제5,456,923호, 제5,516,527호, 제5,622,721호, 제5,686,105호, 제5,700,410호, 제5,977,175호, 제6,465,014호 및 제6,932,983호(이들 각각은 참고로 구체적으로 도입됨)를 참조한다.

[0649] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제의 입자 및 하나 이상의 분산제 또는 현탁제를 포함하는, 대상체에게 경구 투여될 약학 제제가 제공된다. 상기 제제는 현탁을 위한 산제 및/또는 과립제일 수 있고, 물과의 혼합 시 실질적으로 균일한 현탁액이 수득된다.

[0650] 경구 투여용 액체 제제 투약 제형은 약학적으로 허용가능한 수성 경구 분산액, 유화액, 용액, 엘릭시르, 젤 및 시럽을 포함하나 이들로 한정되지 않는 군으로부터 선택된 수성 현탁액일 수 있다. 예를 들면, 문헌(Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002))을 참조한다. 화학식 A1 내지 A6의 화합물의 입자 이외에, 액체 투약 제형은 첨가제, 예컨대, (a) 붕해제; (b) 분산제; (c) 습윤화제; (d) 하나 이상의 보존제; (e) 점도 향상제; (f) 하나 이상의 감미제; 및 (g) 하나 이상의 향미제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 수성 분산액은 결정성 억제제를 추가로 포함할 수 있다.

[0651] 본원에 기재된 수성 현탁액 및 분산액은 문헌(The USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005 edition, chapter 905))에 정의된 바와 같이 4시간 이상 동안 균질한 상태로 남아있을 수 있다. 균질성은 전체 조성물의 균질성을 측정하는 것과 일치하는 샘플링 방법에 의해 측정되어야 한다. 한 실시양태에서, 수성 현탁액은 1분 미만의 시

간 동안 지속되는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 수성 현탁액은 45초 미만의 시간 동안 지속되는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 수성 현탁액은 30초 미만의 시간 동안 지속되는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 균질한 수성 분산액을 유지하기 위해 교반이 필요하지 않다.

[0652] 수성 현탁액 및 분산액에서 사용될 봉해제의 예로는 전분, 예를 들면, 천연 전분, 예컨대, 옥수수 전분 또는 감자 전분, 예비젤라틴화된 전분, 예컨대, 네이셔널 1551 또는 아미젤[®], 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예컨대, 프로젤[®] 또는 엑스플로텅[®]; 셀룰로스, 예컨대, 목재 생성물, 메틸결정성 셀룰로스, 예를 들면, 아비셀[®], 아비셀[®] PH101, 아비셀[®] PH102, 아비셀[®] PH105, 엘세마[®] P100, 엘세마[®], 비바셀[®], 밍 티아[®], 및 솔카-플록[®], 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스 또는 가교결합된 셀룰로스, 예컨대, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol[®]), 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 또는 가교결합된 크로스카멜로스; 가교결합된 전분, 예컨대, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대, 크로스포비돈; 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 알긴산염, 예컨대, 알긴산 또는 알긴산의 염, 예컨대, 알긴산나트륨; 점토, 예컨대, 비검[®] HV(규산마그네슘알루미늄); 검, 예컨대, 아가, 구아, 로커스트 콩, 카라야, 펙틴 또는 트라카칸쓰; 나트륨 전분 글리콜레이트; 벤토나이트; 천연 스펀지; 계면활성제; 수지, 예컨대, 양이온 교환 수지; 시트러스 펄프; 라우릴황산나트륨; 조합 전분 중의 라우릴황산나트륨 등이 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0653] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 수성 현탁액 및 분산액에 적합한 봉해제는 당분야에서 공지되어 있고, 예를 들면, 친수성 중합체, 전해질, 트윈[®] 60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; 플라스돈[®]으로서 상업적으로 공지되어 있음) 및 탄수화물에 기초한 분산체, 예컨대, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시프로필셀룰로스 에테르(예를 들면, HPC, HPC-SL 및 HPC-L), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 에테르(예를 들면, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M 및 HPMC K100M), 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 비결정성 셀룰로스, 규산마그네슘알루미늄, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(플라스돈[®], 예를 들면, S-630), 산화에틸렌 및 포름알데하이드와의 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(틸록사폴로도 공지되어 있음), 폴록사머(예를 들면, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 블록 공중합체인 플루로닉스 F68[®], F88[®] 및 F108[®]); 및 폴록사민(예를 들면, 에틸렌디아민에의 산화프로필렌 및 산화에틸렌의 순차적 추가로부터 유래된 사작용성 블록 공중합체인 폴록사민 908[®]로도 공지되어 있는 테트로닉 908[®](바스프 코포레이션, 미국 뉴저지주 파시파니 소재))을 포함한다. 다른 실시양태에서, 봉해제는 하기 물질들 중 하나를 포함하지 않는 군으로부터 선택된다: 친수성 중합체; 전해질; 트윈[®] 60 또는 80; PEG; 폴리비닐피롤리돈(PVP); 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시프로필셀룰로스 에테르(예를 들면, HPC, HPC-SL 및 HPC-L); 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 에테르(예를 들면, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M 및 파마코트[®] USP 2910(신에츠)); 카복시메틸셀룰로스 나트륨; 메틸셀룰로스; 하이드록시에틸셀룰로스; 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트; 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트; 비결정성 셀룰로스; 규산마그네슘알루미늄; 트리에탄올아민; 폴리비닐 알코올(PVA); 산화에틸렌 및 포름알데하이드와의 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체; 폴록사머(예를 들면, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 블록 공중합체인 플루로닉스 F68[®], F88[®] 및 F108[®]); 또는 폴록사민(예를 들면, 폴록사민 908[®]로도 공지되어 있는 테트로닉 908[®]).

[0654] 본원에 기재된 수성 현탁액 및 분산액에 적합한 습윤화제는 당분야에서 공지되어 있고 세틸 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들면, 상업적으로 입수가 가능한 트윈[®], 예컨대, 트윈 20[®] 및 트윈 80[®](아이씨아이 스페셜티 케미칼스(ICI Specialty Chemicals))), 및 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, 카보왁스 3350[®] 및 1450[®] 및 카보폴 934[®](유니온 카바이드(Union Carbide))), 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레에이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레에이트, 올레산나트륨, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 타우로콜산나트륨, 시메티콘(simethicone),

포스포티딜콜린 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

- [0655] 본원에 기재된 수성 현탁액 또는 분산액에 적합한 보존제는 예를 들면, 소르브산칼륨, 파라벤(예를 들면, 메틸 파라벤 및 프로필파라벤), 벤조산 및 이의 염, 파라하이드록시벤조산의 다른 에스테르, 예컨대, 부틸파라벤, 알코올, 예컨대, 에틸 알코올 또는 벤질 알코올, 페놀 화합물, 예컨대, 페놀, 또는 4차 화합물, 예컨대, 염화벤즈알코늄을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 보존제는 미생물 성장을 억제하기에 충분한 농도로 투약 제형 내로 도입된다.
- [0656] 본원에 기재된 수성 현탁액 또는 분산액에 적합한 점성 향상제는 메틸 셀룰로스, 잔탄 검, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 플라스돈[®] S-630, 카보머, 폴리비닐 알코올, 알긴산염, 아카시아, 키토산 및 이들의 조합을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 점성 향상제의 농도는 선택된 점성 향상제 및 원하는 점도에 의해 좌우될 것이다.
- [0657] 본원에 기재된 수성 현탁액 또는 분산액에 적합한 감미제의 예로는 예를 들면, 아카시아 시럽, 아세설팜 K, 알리탐, 아니스, 사과, 아스파르탐, 바나나, 바바로아, 베리, 까막까치밥나무, 버터스카치, 시트르산칼슘, 캄포르, 카라멜, 체리, 체리 크림, 초콜렛, 시나몬, 풍선껌, 시트러스, 시트러스 편지, 시트러스 크림, 솜사탕, 코코아, 콜라, 쿨 체리, 쿨 시트러스, 사이클라메이트, 실라메이트, 텍스트로스, 유칼립투스, 유계놀, 프럭토스, 과일 편지, 생강, 글리시르레티네이트, 감초(감초액) 시럽, 포도, 자몽, 꿀, 이소말트, 레몬, 라임, 레몬 크림, 일암모늄 글리리리지네이트(마그나스위트)[®]), 말톨, 만니톨, 단풍당, 머쉬멜로우, 멘톨, 민트 크림, 혼합된 베리, 네오헤스페리딘 DC, 네오탐, 오렌지, 배, 복숭아, 페퍼민트, 페퍼민트 크림, 프로스위트[®] 분말, 산딸기, 루트 비어, 림주, 사카린, 사프롤, 소르비톨, 스페어민트, 스페어민트 크림, 딸기, 딸기 크림, 스테비아, 수크랄로스, 수크로스, 나트륨 사카린, 사카린, 아스파르탐, 아세설팜 칼슘, 만니톨, 탈린, 수크랄로스, 소르비톨, 스위스 크림, 타가토스, 탄제린, 타우마틴, 투티 프루티디, 바닐라, 호두, 수박, 야생 체리, 노루발풀, 자일리톨, 또는 이들 풍미 성분들의 임의의 조합, 예를 들면, 아니스-멘톨, 체리-아니스, 시나몬-오렌지, 체리-시나몬, 초콜릿-민트, 꿀-레몬, 레몬-라임, 레몬-민트, 멘톨-유칼립투스, 오렌지-크림, 바닐라-민트, 및 이들의 혼합물이 있다. 한 실시양태에서, 수성 액체 분산액은 이 수성 분산액의 약 0.001 부피% 내지 약 1.0 부피%의 농도로 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 수성 액체 분산액은 이 수성 분산액의 약 0.005 부피% 내지 약 0.5 부피%의 농도로 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 수성 액체 분산액은 이 수성 분산액의 약 0.01 부피% 내지 약 1.0 부피%의 농도로 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다.
- [0658] 액체 제제는 상기 나열된 첨가제들 이외에 당분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제도 포함할 수 있다. 예시적 유화제는 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 타우로콜산, 포스포티딜콜린, 오일, 예컨대, 면실유, 땅콩유, 옥수수 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유, 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르, 또는 이들 물질들의 혼합물 등이다.
- [0659] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 제제는 자가 유화 약물 전달 시스템(SEDDS)일 수 있다. 유화액은 하나의 혼화불가능한 상(phase)이 통상적으로 소적 형태로 또 다른 상에 분산되어 있는 분산액이다. 일반적으로, 유화액은 격렬한 기계적 분산에 의해 생성된다. 유화액 또는 미세유화액과 대조적으로 SEDDS는 임의의 외부 기계적 분산 또는 교반 없이 과량의 물에 첨가되었을 때 자발적으로 유화액을 형성한다. SEDDS의 장점은 소적을 용액 전체에 분포시키기 위해 약한 혼합만이 요구된다는 점이다. 추가로, 물 또는 수성 상은 투여 직전에 첨가될 수 있고, 이것은 불안정한 또는 소수성 활성 성분의 안정성을 보장한다. 따라서, SEDDS는 소수성 활성 성분의 경구 전달 및 비경구 전달을 위한 효과적인 전달 시스템을 제공한다. SEDDS는 소수성 활성 성분의 생체이용성의 개선을 제공할 수 있다. 자가 유화 투약 제형의 제조 방법은 당분야에서 공지되어 있고, 예를 들면, 미국 특허 제5,858,401호, 제6,667,048호 및 제6,960,563호(이들 각각은 참고로 구체적으로 도입됨)에 기재된 방법들을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.
- [0660] 주어진 첨가제가 종종 당분야의 상이한 실시자에 의해 상이하게 분류되거나 통상적으로 여러 상이한 기능들 중 임의의 기능을 위해 사용되기 때문에 본원에 기재된 수성 분산액 또는 현탁액에서 사용되는 상기 나열된 첨가제들 사이에 중복이 존재한다는 것을 인식해야 한다. 따라서, 상기 나열된 첨가제들은 본원에 기재된 제제에 포함될 수 있는 첨가제의 유형의 예로서만 간주되어야 하고 한정하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 이러한 첨가제

의 양은 원하는 특정 성질에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0661] 비강내 제제

[0662] 비강내 제제는 당분야에서 공지되어 있고, 예를 들면, 미국 특허 제4,476,116호, 제5,116,817호 및 제6,391,452호(이들 각각은 참고로 구체적으로 도입됨)에 기재되어 있다. 이들 기법 및 당분야에서 잘 공지되어 있는 다른 기법에 따라 제조되는, 화학식 A1 내지 A6, 화학식 B1 내지 B6, 화학식 C1 내지 C6 및 화학식 D1 내지 D6 중 임의의 화학식의 화합물을 포함하는 제제는 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 불화탄소, 및/또는 당분야에서 공지되어 있는 다른 가용화제 또는 분산제의 사용을 통해 식염수 중의 용액으로서 제조된다. 예를 들면, 문헌(Ansel, H. C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sixth Ed. (1995))을 참조한다. 바람직하게는, 이들 조성물 및 제제는 적합한 무독성 약학적으로 허용가능한 성분의 사용을 통해 제조된다. 이들 성분들은 비강 투약 제형의 제조에서 당업자에게 공지되어 있고, 이들 중 일부는 당분야의 표준 참고 문헌인 문헌(REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21st edition, 2005)에서 발견될 수 있다. 적합한 담체의 선택은 원하는 비강 투약 제형, 예를 들면, 용액, 현탁액, 연고 또는 겔의 정확한 성질에 의해 크게 좌우된다. 비강 투약 제형은 일반적으로 활성 성분 이외에 다량의 물을 함유한다. 소량의 다른 성분, 예컨대, pH 조절제, 유화제 또는 분산제, 보존제, 계면활성제, 겔화제, 또는 완충제 및 다른 안정화제 및 가용화제도 존재할 수 있다. 비강 투약 제형은 비강 분비물에 대한 등장성을 나타내어야 한다.

[0663] 흡입에 의한 투여의 경우, 본원에 기재된 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제는 에어로졸, 운무 또는 분말의 형태로 존재할 수 있다. 본원에 기재된 약학 조성물은 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 일산화탄소 또는 다른 적합한 기체의 사용을 통해 가압된 액 또는 분사기로부터 에어로졸 분무 제제의 형태로 편리하게 전달된다. 가압된 에어로졸의 경우, 투약 유닛은 계량된 양을 전달하기 위해 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에서의 사용을 위해 본원에 기재된 화합물과 적합한 분말 기체, 예컨대, 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하는 캡슐 및 카트리지가, 예를 들면, 젤라틴의 캡슐 및 카트리지가 제제화될 수 있다.

[0664] 협측 제제

[0665] 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제를 포함하는 협측 제제는 당분야에서 공지되어 있는 다양한 제제의 사용을 통해 투여될 수 있다. 예를 들면, 이러한 제제는 미국 특허 제4,229,447호, 제4,596,795호, 제4,755,386호 및 제5,739,136호(이들 각각은 참고로 구체적으로 도입됨)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 또한, 본원에 기재된 협측 투약 제형은 이 투약 제형을 협측 점막에 부착시키는 작용을 하는 생부식성(가수분해성) 중합체 담체를 추가로 포함할 수 있다. 협측 투약 제형은 예정된 기간에 걸쳐 점진적으로 부식하도록 제작되고, 이때 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제는 본질적으로 신체 전체에 제공된다. 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 협측 약물 전달은 경구 약물 투여에서 발생하는 단점, 예를 들면, 느린 흡수, 위장관에 존재하는 유체에 의한 활성제의 분해 및/또는 간에서의 제1 통과 불활성화를 피한다. 생부식성(가수분해성) 중합체 담체에 대하여, 원하는 약물 방출 프로파일이 손상되지 않고 상기 담체가 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제, 및 협측 투약 유닛에 존재할 수 있는 임의의 다른 성분과 상용가능한 한, 사실상 임의의 이러한 담체가 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일반적으로, 상기 중합체 담체는 협측 점막의 습윤 표면에 부착되는 친수성(수용성 및 수팽윤성) 중합체를 포함한다. 본원에서 유용한 중합체 담체의 예로는 아크릴산 중합체 및 공중합체, 예를 들면, "카보머"(비.에프. 굿리치(B.F. Goodrich)로부터 입수될 수 있는 카보폴[®]이 이러한 중합체 중 하나임)로서 공지된 중합체가 있다. 다른 성분들도 본원에 기재된 협측 투약 제형 내로 도입될 수 있고 붕해제, 희석제, 결합제, 윤활제, 향미제, 착색제, 보존제 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 협측 또는 설하 투여의 경우, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제, 로젠지 또는 겔의 형태를 취할 수 있다.

[0666] 경피 제제

[0667] 본원에 기재된 경피 제제는 당분야에서 기재되어 있는 다양한 장치의 이용을 통해 투여될 수 있다. 예를 들면, 이러한 장치는 미국 특허 제3,598,122호, 제3,598,123호, 제3,710,795호, 제3,731,683호, 제3,742,951호, 제3,814,097호, 제3,921,636호, 제3,972,995호, 제3,993,072호, 제3,993,073호, 제3,996,934호, 제4,031,894호, 제4,060,084호, 제4,069,307호, 제4,077,407호, 제4,201,211호, 제4,230,105호, 제4,292,299호, 제4,292,303호, 제5,336,168호, 제5,665,378호, 제5,837,280호, 제5,869,090호, 제6,923,983호, 제6,929,801호 및 제6,946,144호(이들 각각은 전체적으로 참고로 구체적으로 도입됨)에 기재된 장치를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

- [0668] 본원에 기재된 경피 투약 제형은 당분야에서 통상적으로 사용되는 일부 약학적으로 허용가능한 부형제를 도입할 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 경피 제제는 3종 이상의 성분을 포함한다: (1) 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제의 제제; (2) 침투 향상제; 및 (3) 수성 보조제. 또한, 경피 제제는 추가 성분, 예컨대, 겔화제, 크림 및 연고 기재 등(그러나, 이들로 한정되지 않음)을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 경피 제제는 흡수를 향상시키고 경피 제제가 피부로부터 제거되는 것을 방지하기 위해 직포 또는 부직포 백킹 물질을 추가로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 경피 제제는 피부 내로의 확산을 촉진하기 위해 포화된 또는 과포화된 상태를 유지할 수 있다.
- [0669] 본원에 기재된 화합물의 경피 투여에 적합한 제제는 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용할 수 있고, 중합체 또는 접착제에 용해되고/되거나 분산된 친유성 유화액 또는 완충된 수용액일 수 있다. 이러한 패치는 약제의 연속, 박동 또는 맞춤형 전달을 위해 구축될 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 화합물의 경피 전달은 이온영동성 패치 등에 의해 달성될 수 있다. 추가로, 경피 패치는 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제의 조절된 전달을 제공할 수 있다. 속도 조절 막을 사용하거나 상기 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 포획함으로써 흡수 속도를 늦출 수 있다. 대조적으로, 흡수 향상제를 사용하여 흡수를 증가시킬 수 있다. 흡수 향상제 또는 담체는 피부를 통한 통과를 보조하는 흡수가능한 약학적으로 허용가능한 용매를 포함할 수 있다. 예를 들면, 경피 장치는 백킹 부재, 상기 화합물을 임의적으로 담체와 함께 함유하는 저장기, 임의적으로 상기 화합물을 조절되고 예정된 속도로 숙주의 피부에 연장된 시간 동안 전달하기 위한 속도 조절 차단막, 및 상기 장치를 피부에 고착시키기 위한 수단을 포함하는 봉대 형태로 존재한다.
- [0670] *주사가능한 제제*
- [0671] 근육내, 피하 또는 정맥내 주사에 적합한 화학식 D의 화합물 또는 제2 약제를 포함하는 제제는 생리학적으로 허용가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유화액, 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 멸균 산제를 포함할 수 있다. 적합한 수성 담체, 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예로는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 크레모포르 등), 이들의 적합한 혼합물, 식물유(예컨대, 올리브유) 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대, 에틸 올레에이트가 있다. 적절한 유동성은 예를 들면, 코팅제, 예컨대, 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 피하 주사에 적합한 제제는 첨가제, 예컨대, 보존제, 습윤화제, 유화제 및 분배제도 함유할 수 있다. 미생물의 성장의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예컨대, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예컨대, 당, 염화나트륨 등을 포함시키는 것이 바람직할 수도 있다. 주사가능한 약학 제형의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 물질, 예컨대, 모노스테아르산알루미늄 및 젤라틴의 사용에 의해 달성될 수 있다.
- [0672] 정맥내 주사의 경우, 본원에 기재된 화합물은 수용액, 바람직하게는, 생리학적으로 상용가능한 완충제, 예컨대, 헹크 용액, 링거 용액 또는 생리학적인 식염수 완충제에서 제제화될 수 있다. 경점막 투여의 경우, 투과될 차단막에 적합한 침투제가 제제에서 사용된다. 이러한 침투제는 당분야에서 일반적으로 공지되어 있다. 다른 비경구 주사의 경우, 적절한 제제는 바람직하게는 생리학적으로 상용가능한 완충제 또는 부형제와 함께 수성 또는 비수성 용액을 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 당분야에서 일반적으로 공지되어 있다.
- [0673] 비경구 주사는 볼루스 주사 또는 연속 관주를 포함할 수 있다. 주사용 제제는 첨가된 보존제를 갖는 유닛 투약 형태, 예를 들면, 앰플 또는 다중 용량 용기 내에 제공될 수 있다. 본원에 기재된 약학 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 유화액으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 존재할 수 있고, 제제화제, 예컨대, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 비경구 투여용 약학 제제는 수용성 형태로 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방유, 예컨대, 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대, 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 상기 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의적으로, 상기 현탁액은 화합물의 가용성을 증가시켜 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하는 적합한 안정화제 또는 물질을 함유할 수도 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예컨대, 멸균 발열원 무함유 물에 의해 재구성될 분말 형태로 존재할 수 있다.
- [0674] *다른 제제*
- [0675] 일부 실시양태에서, 약학 화합물용 전달 시스템, 예를 들면, 리포솜 및 유화액이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물은 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크

릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란으로부터 선택된 점막접착성 중합체를 포함할 수도 있다.

[0676] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 국소 투여될 수 있고 다양한 국소 투여가능한 조성물, 예컨대, 용액, 현탁액, 로션, 젤, 페이스트, 약물처리된 스틱, 향유(balm), 크림 또는 연고로 제제화될 수 있다. 이러한 약학 화합물은 가용화제, 안정화제, 긴장성 향상제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0677] 또한, 본원에 기재된 화합물은 통상적인 좌약제 기재, 예컨대, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드뿐만 아니라 합성 중합체, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈, PEG 등을 함유하는 직장 조성물, 예컨대, 관장제, 직장 젤, 직장 발포제, 직장 에어로졸, 좌약제, 젤리 좌약제 또는 정제 관장제로 제제화될 수 있다. 상기 조성물의 좌약제 제형에서, 임의적으로 코코아 버터와 함께 저융점 왁스, 예컨대, 지방산 글리세라이드의 혼합물(그러나, 이로 한정되지 않음)이 먼저 용융된다.

[0678] 투약 및 치료

[0679] 일부 실시양태에서, 혈액 악성 종양의 치료가 필요한 개체에서 혈액 악성 종양을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포를 이동시키기에 충분한 양의 비가역적 Btk 억제제를 포함하는 제1 치료를 상기 개체에게 투여하는 단계; 및 (b) 이동된 다수의 세포를 분석하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 상기 악성 종양으로부터 다수의 세포의 림프구증가를 유도하기에 충분하다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 300 mg/일 내지 1000 mg/일 이하이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 420 mg/일 내지 840 mg/일 이하이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 약 420 mg/일, 약 560 mg/일 또는 약 840 mg/일이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 약 420 mg/일이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 AUC₀₋₂₄는 약 150 ng*h/ml 내지 약 3500 ng*h/ml이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 AUC₀₋₂₄는 약 500 ng*h/ml 내지 약 1100 ng*h/ml이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 경구 투여된다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 1일 당 1회, 1일 당 2회 또는 1일 당 3회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 질환 진행, 허용불가능한 독성 또는 개체 선택까지 투여된다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 질환 진행, 허용불가능한 독성 또는 개체 선택까지 매일 투여된다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 질환 진행, 허용불가능한 독성 또는 개체 선택까지 격일제로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 유지 치료이다.

[0680] 본원에 기재된 화합물은 Btk 또는 이의 상동체의 억제를 위한, 또는 적어도 부분적으로 Btk 또는 이의 상동체의 억제로부터 이익을 얻을 대상체(혈액 악성 종양으로 진단받은 환자 및/또는 대상체를 포함함)의 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용될 수 있다. 또한, 이러한 본원에 기재된 질환들 또는 병태들 중 임의의 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 상기 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 본원에 기재된 화학식 A, 화학식 B, 화학식 C 또는 화학식 D의 화합물들 중 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 N-산화물, 약학적으로 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 용매화물을 함유하는 약학 조성물을 치료 유효량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0681] 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방, 치유 또는 유지 치료를 위해 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 치료적 적용을 위해 투여된다(예를 들면, 혈액 악성 종양으로 진단받은 환자에게 투여됨). 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 치료적 적용을 위해 투여된다(예를 들면, 혈액 악성 종양에 대한 민감성을 나타내거나 혈액 악성 종양을 발달시킬 위험을 갖는 환자에게 투여됨). 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 유지 요법으로서 완화 중인 환자에게 투여된다.

[0682] 본원에 개시된 화합물은 용도(예를 들면, 치료, 예방 또는 유지)에 의해 좌우될 것이다. 본원에 개시된 화합물의 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 경과, 선행 치료, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 의해 좌우될 것이다. 관용적인 실험(용량 상승 임상 시험을 포함하나 이로 한정되지 않음)을 통해 이러한 치료 유효량을 결정하는 것은 당분야의 기술 내에 있는 것으로 인정된다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 300 mg/일 내지 1000 mg/일 이하이다. 몇몇 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제의 양은 420 mg/일 내지 840 mg/일 이하이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 양은 400 mg/일 내지 860 mg/일 이하이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 양은 약 360 mg/일이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 양은 약 420 mg/일이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 양은 약 560 mg/일이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 양은 약 840 mg/일이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 양은 2 mg/kg/일 내지 13 mg/kg/일 이하이다. 몇몇 실시양

태에서, Btk 억제제의 양은 2.5 mg/kg/일 내지 8 mg/kg/일 이하이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 양은 2.5 mg/kg/일 내지 6 mg/kg/일 이하이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 양은 2.5 mg/kg/일 내지 4 mg/kg/일 이하이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 양은 약 2.5 mg/kg/일이다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제의 양은 약 8 mg/kg/일이다.

- [0683] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 Btk 억제제는 매일 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 Btk 억제제는 격일제로 투여된다.
- [0684] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 Btk 억제제는 1일 당 1회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 Btk 억제제는 1일 당 2회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 Btk 억제제는 1일 당 3회 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 Btk 억제제는 1일 당 수회 투여된다.
- [0685] 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 질환 진행, 허용불가능한 독성 또는 개체 선택까지 투여된다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 질환 진행, 허용불가능한 독성 또는 개체 선택까지 투여된다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 질환 진행, 허용불가능한 독성 또는 개체 선택까지 매일 투여된다. 몇몇 실시양태에서, Btk 억제제는 질환 진행, 허용불가능한 독성 또는 개체 선택까지 격일제로 투여된다.
- [0686] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 재량에 따라 화합물의 투여는 연속적으로 제공될 수 있거나, 또는 대안적으로 투여되는 약물의 용량이 일정한 시간(즉, "휴약기") 동안 일시적으로 감소될 수 있거나 일시적으로 중단될 수 있다. 휴약기의 길이는 예를 들면, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일 또는 365일을 포함하는 2일 내지 1년일 수 있다. 휴약기 동안의 용량 감소는 예를 들면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%를 포함하는 10% 내지 100%일 수 있다.
- [0687] 일단 환자의 상태가 개선되면, 필요에 따라 유지 용량이 투여된다. 그 후, 용량 또는 투여 빈도, 또는 이들 둘 다는 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준까지 증상의 함수로서 감소될 수 있다. 그러나, 환자는 증상의 임의의 재발 시 장기간의 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0688] 이러한 양에 상응할 주어진 약제의 양은 구체적인 화합물, 질환의 중증도, 치료가 필요한 대상체 또는 숙주의 특성(예를 들면, 체중) 등과 같은 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들면, 투여되는 구체적인 약제, 투여 경로 및 치료될 대상체 또는 숙주를 포함하는, 사례 주변의 구체적인 환경에 따라 당분야에서 공지되어 있는 방식으로 관용적으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 인간에 사용될 용량은 전형적으로 1일 당 0.02 mg 내지 5000 mg 또는 1일 당 약 1 mg 내지 1500 mg의 범위 내에 있을 것이다. 원하는 용량은 단일 용량으로서 편리하게 제공될 수 있거나, 또는 (단시간에 걸쳐) 동시적으로 또는 적절한 간격을 두고 투여되는 분할된 용량으로서, 예를 들면, 1일 당 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 하위용량으로서 편리하게 제공될 수 있다.
- [0689] 본원에 기재된 약학 조성물은 정확한 용량의 단일 투여에 적합한 유닛 투약 제형으로 존재할 수 있다. 유닛 투약 제형에서, 제제는 적절한 양의 하나 이상의 화합물을 함유하는 유닛 용량으로 분할된다. 유닛 용량은 분리된 양의 제제를 함유하는 팩키지의 형태로 존재할 수 있다. 비한정적 예는 팩키징된 정제 또는 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내의 산제이다. 수성 현탁 조성물은 단일 용량의 재밀폐가능한 용기 내에 팩키징될 수 있다. 대안적으로, 다중 용량의 재밀폐가능한 용기가 사용될 수 있고, 이 경우 보존제를 상기 조성물 중에 포함시키는 것이 전형적이다. 예를 들면, 비경구 주사용 제제는 앰플을 포함하나 이로 한정되지 않는 유닛 투약 제형으로 제공될 수 있거나 첨가된 보존제와 함께 다중 용량 용기 내에 제공될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 각각의 유닛 투약 제형은 210 mg의 본원에 개시된 화합물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 개체는 1일 당 1 유닛 투약 제형을 투여받는다. 몇몇 실시양태에서, 개체는 1일 당 2 유닛 투약 제형을 투여받는다. 몇몇 실시양태에서, 개체는 1일 당 3 유닛 투약 제형을 투여받는다. 몇몇 실시양태에서, 개체는 1일 당 4 유닛 투약 제형을 투여받는다.
- [0690] 상기 범위들은 단지 권장되는 범위일 뿐이고, 개별 치료 요법에 대한 변수의 수가 크기 때문에, 이들 권장된 값들로부터 상당히 벗어나는 것은 통상적이다. 이러한 용량은 사용되는 화합물의 활성, 치료될 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료될 질환 또는 병태의 중증도, 및 실시자의 판단을 포함하나 이들로 한정되지 않는 다수의 변수에 따라 변경될 수 있다.
- [0691] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 LD₅₀(집단의 50%에게 치명적인 용량) 및 ED₅₀(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)의 측정을 포함하나 이들로 한정되지 않는, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약학 절

차에 의해 측정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고, LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양물 분석 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용될 용량 범위를 결정하는 데에 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 용량은 바람직하게는 최소 독성을 나타내면서 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 용량은 사용되는 투약 제형 및 이용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0692] 키트/제품

[0693] 본 발명은 본 발명의 방법을 실시하기 위한 키트도 포함한다. 예를 들면, 상기 키트는 생물학적 샘플에서 본원에 기재된 생체마커, 예를 들면, 아포토시스, 세포 증식 또는 생존, 또는 Btk 매개 신호전달 경로의 생체마커를 단백질 또는 핵산 수준에서 검출할 수 있는 표지된 화합물 또는 물질; 및 상기 샘플을 관심 있는 BCLD 치료제와 함께 항온처리한 후 상기 샘플 중의 상기 생체마커의 양을 측정하기 위한 수단(예를 들면, 관심 있는 생체마커를 코딩하는 RNA에 결합하는 항체 또는 올리고뉴클레오타이드 프로브)을 포함할 수 있다. 키트는 관심 있는 개별 생체마커를 각각 검출할 수 있는 개별 표지된 화합물 또는 물질, 및 샘플 중의 각각의 생체마커의 양을 측정하기 위한 수단을 포함함으로써 관심 있는 다수의 생체마커를 검출할 수 있도록 패키징될 수 있다.

[0694] 사용되는 제2 약제의 구체적인 선택은 주치 의사의 진단 및 환자의 상태에 대한 그의 판단, 및 Btk 억제제의 적절한 치료 프로토콜에 의해 좌우될 것이다.

[0695] 실시예

[0696] 하기 구체적인 비한정적 실시예는 단지 실례로서 간주되어야 하고 어떠한 방식으로든 본 개시내용을 한정하지 않는다. 추가 상세한 설명 없이도, 당업자가 본원의 설명에 기초하여 본 개시내용을 최대한으로 이용할 수 있다고 생각된다. 본원에서 인용된 모든 공개문헌은 전체적으로 참고로 본원에 도입된다. URL 또는 다른 이러한 식별자 또는 주소가 언급되는 경우, 이러한 식별자는 변화할 수 있고 인터넷 상의 구체적인 정보도 변천될 수 있지만, 동등한 정보가 인터넷 검색에 의해 발견될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이에 대한 언급은 이러한 정보의 입수가능성 및 공개적 배포를 입증한다.

[0697] 하기 제공된 임상 연구는 비가역적 Btk 억제제 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)으로 예시된다. 몇몇 실시양태에서, 이러한 연구는 화학식 A, A1, B, B1, C, C1, D, D1, E 또는 F 중 임의의 화학식의 Btk 억제제를 사용함으로써 수행된다. 몇몇 실시양태에서, 이러한 연구는 화학식 D의 Btk 억제제를 사용함으로써 수행된다.

[0698] 실시예 1: Btk 억제제 PCI-32765의 안전성 및 효능을 확인하기 위한 임상 시험

[0699] PCI-32765의 제1 인간 대상(first-in-human) 용량 상승 연구의 일차 목적은 부작용 프로파일을 확인하는 것; Btk 활성 부위 점유를 확인하는 것; 최대 내용량(MTD)을 찾는 것(MTD에 도달하지 않은 경우, 최대 용량은 완전한 Btk 점유를 달성하는 용량을 초과하는 3개의 용량 수준일 것임); 및 PCI-32765의 약동학(PK)을 확인하는 것이었다. 이차 목적은 PCI-32765 단일치료에 대한 중양 반응을 평가하는 것이었다.

[0700] 이 개방 표지 시험의 용량 상승 부분은 B 세포 악성 종양(하기 표 2에 나열된 조직학적 소견)을 갖는 대상체를 등록하였고 현재 완료되었다.

[0701] 28일 동안 수행되고 7일 동안 중단되는 치료 스케줄을 이용하여 5개의 용량 수준(총 n=56)을 시험하였고, 상기 용량 수준은 1.25(n=7) mg/kg/일, 2.5(n=9) mg/kg/일, 5.0(n=6) mg/kg/일, 8.3(n=8) mg/kg/일 및 12.5(n=7) mg/kg/일이었다. 2개의 추가 환자 군들이 35일 스케줄에서 연속적인 매일 투약을 제공받았다: 한 군은 8.3 mg/kg/일(n=10)을 제공받은 반면, 다른 군은 560 mg/일("고정된" 집단; n=9)을 제공받았다. ABC DLBCL을 갖는 환자를 560 mg/일로 치료하였고, 다른 조직학적 소견을 갖는 환자의 등록을 완료하였고, 이들 환자들로부터 수득된 데이터를 보고하였다(Advani et al., 2010).

[0702] 7개의 완전한 반응(CR) 및 23개의 부분적인 반응(PR)이 총 56명의 환자들에서 기록되었고, 추가 10명의 대상체는 안정한 질환(SD)을 가졌다. 반응은 모든 용량 수준 및 모든 조직학적 소견에서 관찰되었다. 반응 데이터는 (하기) 표 2에 요약되어 있다.

표 2

PCI-32765에 대한 임상 반응

	환자	CR	PR	SD	PD	평가불 가능함	ORR (평가가능한 환자)	ORR (ITT ^a)
CLL/SLL	16	1	10	3	0	2	79%	69%
FL	16	3	3	3	4	3	46%	38%
MCL	9	3	4	1	1	0	78%	78%
DLBCL	7	0	2	1	4	0	29%	29%
MZL/MALT	4	0	1	1	1	1	33%	25%
WM	4	0	3	1	0	0	75%	75%
합계	56	7	23	10	10	6	60%	54%

^a 치료가 의도됨

[0703]

[0704]

MTD에 도달되지 않았다. 2종의 용량 제한 독성(DLT)이 기록되었다: 한 대상체는 2.5 mg/kg/일 용량 수준에서 연장된 호중구감소증을 가졌고, 또 다른 대상체는 8.3 mg/kg/일 용량 수준에서 알레르기 반응을 가졌다. 최종 용량 수준(12.5 mg/kg/일)에서는 DLT가 관찰되지 않았다. 2.5 mg/kg 용량 수준에서 모든 환자들에서 완전한 Btk 점유가 관찰되었다.

[0705]

1일째 날 및 8일째 날 (정상 상태) 약동학 결과가 하기 표 3 및 4에 제시되어 있다. 화학식 D의 화합물의 총 혈장 농도(총 = 결합된 비율 + 결합되지 않은 비율)는 일반적으로 1일째 날 1.25 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg, 8.3 mg/kg 및 12.5 mg/kg의 증가하는 체중 표준화된 용량에 따라 증가하였다.

표 3

1일째 날 화학식 D의 화합물의 평균(변동 계수) 약동학 파라미터

군	N	용량 (mg/kg)	C _{최대} ^a (ng/mL)	T _{최대} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)
1	5 ^c	1.25	48.7 (54%)	1.0 (0%)	181 (50%)	1.7 (27%)
2	9	2.5	90.4 (92%)	2.1 (60%)	494 (83%)	1.5 (33%)
3	6	5	86.1 (136%)	2.3 (59%)	419 (95%)	2.5 (51%)
4	8	8.3	135 (71%)	1.8 (59%)	923 (84%)	2.1 (28%)
CD	10	8.3	155 (81%)	2.2 (49%)	1027 (77%)	2.1 (35%)
5	7	12.5	383 (72%)	1.7 (28%)	1550 (57%)	1.5 (27%)
고정된	9	560 mg 고정된 용량	156 (91%)	1.8 (55%)	749 (69%)	2.65 (69%)

AUC = 곡선 하의 면적; CD = 연속 투약; C_{최대} = 최대 관찰된 약물 농도; t_{1/2} = 반감기;

T_{최대} = 최대 농도까지의 시간

a PCI-32765에 대한 정량의 하한은 0.050 ng/mL이었다.

b T_{최대}부터 투약 후 6시간까지의 반감기

c 7명의 대상체들 중 2명의 대상체들이 이상치로서 간주되었다.

[0706]

표 4

정상 상태(8일째 날)에서 PCI-32765의 평균(변동 계수) 약동학 파라미터(시험 PCYC-04753)

군	N	용량 (mg/kg)	C _{최대} ^a (ng/mL)	C _{최대} /용량 (g/L)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} /용량 (g·h/L)
1	5	1.25	27.0 (56%) ^b	22.3 (49%)	301 (61%)	250 (53%)
2	9	2.5	114 (93%)	37.2 (108%)	1840 (122%)	408 (114%)
3	6	5	112 (96%)	22.4 (96%)	1580 (89%)	291 (94%)
4	8	8.3	183 (124%)	22.0 (124%)	2330 (121%)	281 (121%)
CD	10	8.3	130 (84%)	15.6 (84%)	1545 (89%)	186 (89%)
5	7	12.5	236 (67%)	18.9 (67%)	2936 (67%)	235 (68%)
고정된	9	560 mg 고정된 용량	122 (29%)	---	1553 (25%)	---

AUC = 곡선 하의 면적; CD = 연속 투약; C_{최대} = 최대 관찰된 약물 농도

a PCI-32765에 대한 정량의 하한은 0.050 ng/mL이었다.

[0707]

[0708]

1일째 날 곡선 하의 면적 값은 0부터 무한대까지(AUC_{0-∞}) 평가되었고 투약 후 0시간부터 24시간까지(AUC_{0-24h}) 및 정상 상태에서 평가되었다. C_{최대} 및 AUC 값은 1일째 날 및 정상 상태에서 1.25 mg/kg부터 12.5 mg/kg까지 증가하는 용량에 따라 증가하였다. 정상 상태에서 용량 표준화된 C_{최대} 및 AUC 값은 일반적으로 용량 비례적 증가를 보였으나, 1일째 날 및 정상 상태에서 2.5 mg/kg 용량 수준에서 보다 큰 용량 비례적 증가가 관찰되었다. 최대 혈장 농도까지의 시간(T_{최대})은 1.0시간 내지 2.3시간이었다. T_{최대} 후 화학식 D의 화합물의 평균 반감기는 1.5시간 내지 2.5시간이었다. 체중 표준화된 용량(mg/kg/일)을 제공받은 환자에서, 1일째 날 AUC_{0-∞} 및 평균 정상 상태(8일째 날) AUC_{0-24h}에 대하여 모든 용량 수준에 걸쳐 높은 대상체간 가변성이 관찰되었다. 560 mg/일의 고정된 용량의 투여는 5 mg/kg 및 8.3 mg/kg 용량 수준에서 측정된 중간 내지 평균 노출인, AUC_{0-∞}로서 측정된 화학식 D의 화합물에의 평균 전신 노출을 야기하였다. 정상 상태에서(8일째 날), 560 mg의 고정된 용량을 제공받은 대상체에서의 전신 노출은 체중 표준화된 용량을 제공받은 대상체에서의 노출과 비교될 때 보다 낮은 대상체간 가변성(AUC_{0-24h}에 대한 변동 계수로서 측정됨)을 가졌다.

[0709]

1일째 날 PK 및 약력학 프로파일의 분석은 Btk 활성 부위 점유가 200 ng·h/mL 이상의 AUC 값에서 투약 후 4시간 및 24시간에 포화되었다는 것을 보여주었다. 정상 상태에서, 2.5 mg/kg/일 이상의 용량을 제공받은 모든 대상체들은 245 ng·h/mL 이상의 AUC 값을 가졌다. 이것은 PCI-32765의 화합물의 짧은 혈장 반감기에도 불구하고, 상기 화합물이 24시간 이상 동안 효과적인 비가역적 억제제이므로 매일 1회 투약이 Btk 활성 부위의 완전한 점유를 유지하기에 충분하다는 것을 암시한다.

[0710]

CLL에서, PCI-32765는 케모카인 분비 및 케모카인 매개 악성 세포 이동 및 부착을 억제한다. 임상 시험 내에서 상관관계 연구로서, 환자의 일차 종양 샘플을 너스(nurse) 유사 세포와 공-배양하였고 1 nM PCI-32765와 함께 24시간 동안 항온처리하였다. 처리 후, CCL3의 분비 수준은 393 ± 172 pg/μL에서 54 ± 46 pg/μL(p<0.05)로 하강하였고, CCL4의 수준은 2550 ± 678 pg/μL에서 394 ± 188 pg/mL(p<0.05)로 하강하였다. 나아가, 동일한 시험으로부터의 환자 샘플로부터 유래된 일차 CLL 배양물에서, 1 μM PCI-32765는 CXCL12 매개 화학주성(57 ± 대조군의 9%, n=10) 및 CXCL13 매개 화학주성(46 ± 대조군의 5%, n=10)을 감소시켰다. 이 시험에서 CLL 환자의 혈장 샘플은 높은 치료 전 CCL3/4 수준을 보였고, 이들 수준은 치료 후 상당히 감소되었다: PCI-32765의 제1 투약으로부터 24시간 후, CCL3 수준은 60 ± 29 pg/mL에서 16 ± 13 pg/mL로 감소되었고, CCL4 치료 전 수준은 106 ± 55 pg/mL에서 23 ± 12 pg/mL(n=6)로 감소되었다.

[0711]

실시예 2: CLL을 갖는 환자에서 PCI-32765를 사용한 임상 시험

[0712]

재발된 또는 불응성(R/R) 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL)을 갖는 개체에 대한 PCI-32765의 효과를 연구하기 위해 Ib/II 기 임상 시험을 수행하였다.

[0713]

연구 유형: 중재 연구

[0714]

할당: 비무작위화된 할당

[0715] 중점 분류: 안전성 연구

[0716] 중재 모델: 병렬 배정

[0717] 차폐(Masking): 개방 표지

[0718] 일차 목적: 치료

[0719] 군 I(장년층 무경험 개체)은 420 mg/일의 PCI-32765를 제공받았다. 군 II(장년층 무경험 개체)는 840 mg/일의 PCI-32765를 제공받았다. 군 III(플루다라빈으로 2회 치료받은 R/R 개체)은 420 mg/일의 PCI-32765를 제공받았다. 군 IV(플루다라빈으로 2회 치료받은 R/R 개체)는 840 mg/일의 PCI-32765를 제공받았다. 환자 특성이 표 5 및 6에 요약되어 있다.

표 5

환자 특성

	군 I - 무경험 420 mg/일 (N=26)	군 II - 무경험 840 mg/일 (N=5)	총계 (N=31)
연령(세) 평균: 범위: =70세, # (%)	71 (66 - 84) 20 (77)	71 (65 - 77) 3 (60)	71 (65 - 84) 23 (74)
ECOG 수행 상태, # (%)			
0	18/25 (72)	2 (40)	20/30 (67)
1	7/25 (28)	3 (60)	10/30 (33)
β2 마이크로글로불린 > 3 mg/l	7 (27)	0	7 (23)
기준에서의 혈구감소증, # (%)			
HGB < 11g/dl	8 (31)	2 (40)	10 (32)
혈소판 < 100,000/μl	11 (42)	1 (20)	12 (39)
HGB < 11g/dl 또는 PLT < 100,000 μl	16 (62)	3 (60)	19 (61)
예후 마커, # (%)			
비들연변이된 IgVH: Del(17p):	11 (42) 2 (8)	2/4 (50) 0	13/30 (43) 2 (6)

[0720]

	군 III - R/R CLL 420 mg/일 (N=27)	군 IV - R/R CLL 840 mg/일 (N=34)	총계 (N=61)
연령(세) 평균: 범위: =70세, # (%)	64 40 - 81 9 (33)	64 44 - 80 10 (29)	64 40 - 81 19 (31)
진단, # (%)			
CLL:	26 (96)	33 (97)	59 (97)
SLL:	1 (4)	1 (3)	2 (3)
ECOG 수행 상태, # (%)			
0	11 (41)	13 (38)	24 (39)
1/2	16 (59)	21 (62)	37 (61)
선행 요법, #			
평균:	3	5	4
범위:	2 - 10	1 - 12	1 - 12
선행 치료, # (%)			
뉴클레오시드 유사체	27 (100)	34 (100)	61 (100)
리톡시맵	25 (93)	33 (97)	58 (95)
알킬화제	24 (89)	28 (82)	52 (85)
알렘투주맵	5 (19)	3 (9)	8 (13)
벤다무스틴	8 (30)	13 (38)	21 (34)
오파투무맵	8 (30)	10 (29)	18 (30)
벌키 질환, # (%)			
≥ 5 cm	13 (48)	20 (59)	33 (54)
≥ 10 cm	1 (4)	9 (26)	10 (16)
기준에서의 혈구감소증, # (%)			
ANC < 1500/μl	7 (26)	17 (50)	24 (39)
HGB < 11 g/dl	4 (15)	18 (53)	22 (36)
혈소판 < 100,000/μl	8 (30)	24 (71)	32 (52)
HGB < 11 g/dl 또는 PLT < 100,000 μl	9 (33)	27 (79)	36 (59)
퓨린 유사체 불응성, # (%)			
(퓨린 유사체 요법 후 12개월 미만의 치료 부재 기간 후)	10 (37)	18 (53)	28 (46)
예후 마커, # (%)			
비들연변이된 IgVH: Del(17p):	19/25 (76) 9/24 (38)	23/28 (82) 11/32 (34)	42/53 (79) 20/56 (36)
Del(11q):	8/24 (33)	14/32 (44)	22/56 (39)
β2 마이크로글로불린 > 3 mg/l	9/25 (36)	20/32 (63)	29/57 (51)

[0721]

- [0722] 종양 평가를 2 치료 주기마다 수행하였다.
- [0723] 연구 목적
- [0724] 1. CLL/SLL을 갖는 개체에서 PCI-32765의 항종양 효과의 특성, 예를 들면, 림프절병증/비장비대의 감소, 및 절대 림프구 총수(ACL)의 변화의 동역학을 기술한다.
- [0725] 2. PCI-32765의 안전성 프로파일을 요약한다.
- [0726] 포함 기준
- [0727] - 치료 무경험 군의 경우에만: NCI 또는 국제 작업분과회 지침 11 내지 14에 따라 치료를 필요로 하는 CLL/SLL의 확인된 진단을 받은 65세 이상의 남성 및 여성
- [0728] - 재발된/불응성 군의 경우에만: 치료에 대해 반응하지 않는(즉, CLL/SLL에 대한 2회 이상의 선행 치료를 실패하였고, CLL을 갖는 대상체의 경우 1회 이상의 요법이 퓨린 유사체(예를 들면, 플루다라빈)를 사용해야 했음) 재발된/불응성 CLL/SLL의 확인된 진단을 받은 18세 이상의 남성 및 여성
- [0729] - 40 kg 이상의 체중
- [0730] - 2 이하의 ECOG 수행 상태
- [0731] - 성적 활동성 및 임신 가능성이 있는 경우 연구 동안 및 연구 약물의 마지막 투약 후 30일 동안 피임을 이용할 것에 대한 동의
- [0732] - 어려움 없이 캡슐을 삼키는 것을 포함하는, 본 연구 프로토콜에서 모든 필요한 평가 및 절차에 참여할 의지 및 능력
- [0733] - 연구의 목적 및 위험을 이해하고 (국가 및 지방 피험자 사생활 보호 규정에 따라) 보호된 건강 정보를 이용하는 것에 대한, 서명되고 날짜가 기입된 사전 동의 및 권한부여를 제공할 능력
- [0734] 배제 기준
- [0735] - 연구자의 견해에 따를 때 환자의 안전성을 손상시킬 수 있거나, PCI-32765 PO의 흡수 또는 대사를 방해할 수 있거나, 또는 과도한 위험을 감수하고 연구 결과를 제공할 수 있는, 생명을 위협하는 질병, 의학적 상태 또는 기관 시스템 기능장애가 있는 경우
- [0736] - 연구 약물의 제1 투약 전 4주 이내에 면역치료, 화학치료, 방사선치료 또는 실험 치료를 받은 경우(질환 관련 증상에 대한 코르티코스테로이드는 받아들여지지만 연구 약물 투여 전 1주 동안의 세척이 필요함)
- [0737] - 림프종에 의한 중추신경계(CNS) 침습이 있는 경우
- [0738] - 연구 약물의 제1 투약 전 4주 이내에 주요 수술을 받은 경우
- [0739] - 1.5 x 정상 상한치(ULN)를 초과하는 크레아티닌; (길버트병에 기인하지 않는 경우) 1.5 x ULN 초과인 총 빌리루빈; 및 질환이 관련되지 않은 경우 2.5 x ULN 초과인 아스파르테이트 아미노전달효소(aminotransferase)(AST) 또는 알라닌 아미노전달효소(ALT)가 있는 경우
- [0740] - QT 연장 또는 염색을 야기하는 것으로 공지된 의약의 병행 사용이 있는 경우
- [0741] - 좌각차단, 제2도 방실 차단(degree AV block) II형, 제3도 차단, 서맥 및 470 msec 초과인 QTc를 포함하는 유의한 스크리닝 심전도(ECG) 이상이 있는 경우
- [0742] - 수유 또는 임신중인 경우
- [0743] 반응 기준:
- [0744] NHL IWG 기준 1을 변경 없이 SLL 사례에 적용하였다.
- [0745] 2008 CLL IWG 기준을 하기와 같이 변경하여 CLL 사례에 적용하였다:
- [0746] 1) PD에 대한 기준을 충족시키는 다른 파라미터의 부재 하에서 단리된 림프구증가는 PD로 간주되지 않았다.
- [0747] 2) 림프구증가를 경험하되 다른 측정가능한 파라미터에 의한 PR을 획득하는 환자는 기준으로부터 50%의 ALC 감소가 있을 때까지 "림프절" 반응으로서 분류되었고, 이 경우 이들은 PR로서 카테고리화되었다.

[0748] 3) 치료 관련 림프구증가와 함께 기준에서의 정상 ALC(5K 미만)를 갖는 환자는 PR로서 카테고리화되기 위해 5K 미만까지 정상화를 필요로 하였다.

[0749] 결과:

[0750] 연구의 결과는 하기 표 6 내지 11에 제시되어 있다.

표 6

대상체 성향 - 치료 무경험

	군 I - 무경험 420 mg/일 (N=26)	군 II - 무경험 840 mg/일 (N=5)
중단된 대상체, # (%)	4 (15)	1 (20)
중단에 대한 일차 이유, # (%)		
질환 진행	1 (4) ^a	0 (0)
부작용	2 (8) ^{b,c}	1 (20) ^e
무관한 부작용: 바이러스 증후군		
무관한 부작용: 악화되는 GI 출혈		
가능한 관련 부작용: 피로		
동의를 철회한 대상체	1 (4) ^d	
“요구되는 보다 빠른 반응”		
연구 시 사망, # (%)	0	0

이브루티닙 투여일: a) 280일; b) 41일; c) 115일; d) 41일; e) 9일

[0751]

표 7

대상체 성향 - R/R CLL

	군 III - R/R CLL 420 mg/일 (N=27)	군 IV - R/R CLL 840 mg/일 (N=34)
중단된 대상체, # (%)	7 (26)	8 (24)
중단에 대한 일차 이유, # (%)		
질환 진행	2 (7)	1 (3)
부작용	1 (4)	1 (3)
기타 ²	1 (4) ^d	
연구 시 사망 ¹	1 (4)	2 (6)

¹사망 원인: 1 폐렴, 1 ARDS/크립토크칼 폐렴, 1 조직구성 육종

²기타: 5 이식, 5일째 날 진단된 1 NSCLC, 1 연구 약물 중단 > 2주

[0752]

표 8

최상의 반응 - 치료 무경험

	군 I - 무경험 420 mg/일 (N=26) 평균 f/u = 14.4개월 #(%)	군 II - 무경험 840 mg/일 (N=5) 평균 f/u = 7.4개월 #(%)	총계 (N=31) 평균 f/u = 12.8개월 #(%)
CR	3 (12)	0	3 (10)
PR	18 (69)	2 (40)	20 (65)
ORR(IWCLL 2008 기준에 따름)	81%	40%	74%
림프절	3 (12)	1 (20)	4 (13)
SD	1 (4)	1 (20)	2 (6)
PD	0	0	0
NE	1 (4)	1 (20)	2 (6)

[0753]

표 9

최상의 반응 - R/R CLL

	군 III - R/R CLL 420 mg/일 (N=27) 평균 f/u = 14.4개월 #(%)	군 IV - R/R CLL 840 mg/일 (N=34) 평균 f/u = 7.4개월 #(%)	총계 (N=31) 평균 f/u = 12.8개월 #(%)
CR	1 (4)	0	1 (2)
PR	17 (63)	23 (68)	40 (66)
ORR(IWCLL 2008 기준에 따름)	67%	6 %	67%
림프절	6 (22)	8 (24)	12 (23)
SD	1 (4)	1 (3)	2 (3)
PD	1 (4)	0	1 (2)
NE	1 (4)	2 (6)	3 (5)

[0754]

표 10

위험 특징별 최상의 반응 - 치료 무경험

	N	ORR % (n)	CR % (n)
모든 환자들	31	74 (23)	10 (3)
≥ 70세	23	70 (16)	13 (3)
스크리닝 시 Hgb < 11 g/dℓ 또는 PLT < 100 K/μℓ	19	79 (15)	11 (2)
비돌연변이된 IgVH	13	92 (12)	15 (2)
존재하는 Del17p	2	100 (2)	0 (0)
β2 마이크로글로불린 > 3 mg/ℓ	7	86 (6)	29 (2)

[0755]

표 11

위험 특징별 최상의 반응 -R/R CLL

	n/N	ORR %
모든 환자들	41/61	67
≥ 70세	13/19	68
발기 질환 ≥ 5 cm	24/33	73
발기 질환 ≥ 10 cm	7/10	70
스크리닝 시 Hgb < 11 g/dl 또는 PLT < 100 K/ μ l	22/36	61
비돌연변이된 IgVH	31/42	74
존재하는 Del17p	13/20	65
존재하는 Del111q	16/22	73
β 2 마이크로글로불린 > 3 mg/l	19/29	66
퓨린 유사제 불응성 (임의의 퓨린 유사제부터 다음 치료까지 > 12개월)	17/28	61

[0756]

[0757]

이 연구의 결과는 도 2 내지 7에 추가로 요약되어 있다. 도 2는 PCI-32765를 사용한 치료 전 및 후 CLL을 앓고 있는 환자에서 LN 반응을 보여준다. 도 3은 420 mg/일 또는 840 mg/일의 PCI-32765를 투여받은 R/R CLL 환자에서 PCI-32765를 사용한 치료의 과정에 걸친 중앙 부하량의 감소를 보여준다. 도 4는 420 mg/일의 PCI-32765를 투여받은 치료 무경험 또는 R/R CLL 환자에서 PCI-32765를 사용한 치료의 과정 동안 절대 림프구 총수(ALC) 및 림프절(LN)의 직경의 급의 합(SPD)을 제공한다. 도 5는 치료의 연속적인 주기(주기 2, 5, 8, 11 및 최상의 반응)에 걸쳐 420 mg/일의 PCI-32765를 투여받은 치료 무경험 환자에서 누적 최상의 반응을 제공한다. 도 6은 치료의 연속적인 주기(주기 2, 5, 8, 11 및 최상의 반응)에 걸쳐 420 mg/일의 PCI-32765를 투여받은 R/R CLL 환자에서 누적 최상의 반응을 제공한다. 도 7은 치료의 연속적인 주기에 걸쳐 420 mg/일의 PCI-32765를 투여받은 R/R CLL 환자(RR) 대 치료 무경험(TN) 환자에서 누적 최상의 반응 사이의 비교를 제공한다.

[0758]

결론:

[0759]

중간 II 기 데이터는 PCI-32765가 치료 무경험 및 재발된/불응성 CLL/SLL 환자들 둘다에서 높은 활성을 나타낸다는 것을 확인시켜준다. 동반되는 림프구증가와 함께 부류 특이적 신속 림프절 감소가 대다수의 환자들에서 관찰된다. 2008 CLL IWG 목표 반응(PR + CR) 및 림프절 반응은 고위험 계층 특징과 무관하게 지속가능한 것으로 보인다. 높은 비율(86%)의 재발된 또는 불응성 환자들이 12개월에서 무진행을 나타낸다(420 mg 군).

[0760]

실시예 3: PCI-32765를 복용하는 개체들에 대한 장기간 추적조사 시험

[0761]

본 연구의 목적은 B 세포 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 백혈병(CLL/SLL)을 갖는 대상체에서 PCI-32765의 고정된 용량 매일 요법의 장기간 안전성을 확인하는 것이다.

[0762]

연구 유형: 중재 연구

[0763]

할당: 비무작위화된 할당

[0764]

중점 분류: 안전성 연구

[0765]

중재 모델: 단일 군 배정

[0766]

차폐: 개방 표지

[0767]

입차 목적: 치료

[0768]

중재: 420 mg/일의 PCI-32765

[0769]

적용가능한 병태: B 세포 만성 림프구성 백혈병; 소림프구성 림프종; 잘 분화된 확산 림프구성 림프종; B 세포 림프종; 소포 림프종; 맨틀 세포 림프종; 비-호지킨 림프종; 발렌스트롬 마크로글로블린혈증; 버킷 림프종; B 세포 확산 림프종.

[0770]

입차 결과 측정:

- [0771] 부작용/안전성 및 내약성[기간: 연구 약물의 마지막 투약 후 30일] - 부작용의 빈도, 중증도 및 관련도
- [0772] 이차 결과 측정:
- [0773] 1. 종양 반응[기간: 관리의 표준에 따라 수행된 종양 평가의 빈도] - 종양 반응은 확립된 반응 기준에 따라 평가될 것이다. 본 연구는 질환 진행까지의 시간 및 반응의 지속시간을 포착할 것이다.
- [0774] 2. 종양 반응[기간: 질환 진행까지의 시간] - B 세포 림프종 및 만성 림프구성 백혈병에 대한 확립된 반응 기준에 의해 측정된 반응의 지속시간
- [0775] 포함 기준:
- [0776] - 선행 PCI-32765 연구에 대하여 6개월 이상 동안 안정한 질환 또는 PCI-32765 P0에 대한 반응을 보이고 연구 약물을 계속 복용하기를 원하거나 PCYC-04753 연구에 대하여 질환 진행을 갖고 보다 높은 용량을 시도하기를 원하는, B 세포 림프종 또는 CLL/소림프구성 림프종(SLL)을 갖는 남성 및 여성
- [0777] - 2 이하의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 성능 상태
- [0778] - 성적 활동성 및 임신 가능성이 있는 경우 연구 동안 및 연구 약물의 마지막 투약 후 30일 동안 피임을 이용할 것에 대한 동의
- [0779] - 어려움 없이 캡슐을 삼키는 것을 포함하는, 본 연구 프로토콜에서 모든 필요한 평가 및 절차에 참여할 의지 및 능력
- [0780] - 연구의 목적 및 위험을 이해하고 (국가 및 지방 피험자 사생활 보호 규정에 따라) 보호된 건강 정보를 이용하는 것에 대한, 서명되고 날짜가 기입된 사전 동의 및 권한부여를 제공할 능력
- [0781] 배제 기준:
- [0782] - 연구자의 견해에 따를 때 환자의 안전성을 손상시킬 수 있거나, PCI-32765 P0의 흡수 또는 대사를 방해할 수 있거나, 또는 과도한 위험을 감수하고 연구 결과를 제공할 수 있는, 생명을 위협하는 질병, 의학적 상태 또는 기관 시스템 기능장애가 있는 경우
- [0783] - 병행되는 면역치료, 화학치료, 방사선치료, (20 mg/일 초과인 프레드니손에 해당하는 용량의) 코르티코스테로이드 또는 실험 치료를 받은 경우
- [0784] - QT 연장 또는 염력을 야기하는 것으로 공지된 의약의 병행 사용이 있는 경우
- [0785] - 림프종에 의한 중추신경계(CNS) 침습이 있는 경우
- [0786] - 1.5 x 정상 상한치(ULN)를 초과하는 크레아티닌; (길버트병에 기인하지 않는 경우) 1.5 x ULN 초과인 총 빌리루빈; 및 질환이 관련되지 않은 경우 2.5 x ULN 초과인 아스파르테이트 아미노전달효소(AST) 또는 알라닌 아미노전달효소(ALT)가 있는 경우
- [0787] 실시예 4: 재발된/불응성 MCL에서 PCI-32765의 II 기 연구
- [0788] 본 연구의 목적은 선행 보르테조밐 치료를 받지 않은 MCL을 갖는 재발된/불응성 대상체, 및 선행 보르테조밐 치료를 받은 MCL을 갖는 재발된/불응성 대상체에서 PCI-32765의 효능을 평가하는 것이다. 이차 목적은 이 집단에서 PCI-32765 캡슐의 고정된 매일 투약 요법의 안전성을 평가하는 것이다.
- [0789] 연구 유형: 중재 연구
- [0790] 할당: 비무작위화된 할당
- [0791] 중점 분류: 안전성/효능 연구
- [0792] 중재 모델: 병렬 배정
- [0793] 차폐: 개방 표지
- [0794] 일차 목적: 치료
- [0795] 중재: 560 mg/일의 PCI-32765
- [0796] 일차 결과 측정

- [0797] 연구 약물에 대한 반응을 보이는 참여자들의 수를 측정하는 것이다[기간: 참여자들은 질환의 진행 또는 또 다른 항암 치료의 개시까지 추적될 것이다].
- [0798] **이차 결과 측정**
- [0799] 1. 안전성 및 내약성의 척도로서 부작용을 갖는 참여자들의 수를 측정하는 것이다[기간: 참여자들은 질환의 진행 또는 또 다른 항암 치료의 개시까지 추적될 것이다].
- [0800] 2. 신체가 어떻게 연구 약물에 반응하는지를 확인하는 데에 도움을 주기 위해 참여자들의 약동학적 변화의 수를 측정하는 것이다[기간: 연구 약물을 제공받은 첫 달 동안 수행되어야 하는 절차].
- [0801] 3. 환자는 결과를 보고하였다[기간: 참여자들은 질환의 진행 또는 또 다른 항암 치료의 개시까지 추적될 것이다].
- [0802] 4. 건강 관련 삶의 질을 결정하는 데 있어서 참여자들이 보고한 결과의 수를 측정하는 것이다.
- [0803] **포함 기준:**
- [0804] - 18세 이상의 남성 및 여성
- [0805] - 2 이하의 ECOG 수행 상태
- [0806] - 사이클린 D1의 과발현 또는 t(11;14)의 입증과 함께 병리학적으로 확인된 MCL, 및 가장 긴 직경에서 2 cm 이상이고 2개의 수직 차원에서 측정가능한 횡단면 영상화 시 측정가능한 질환
- [0807] - 가장 최근의 치료 요법에 대한 적어 부분적인 반응(PR)을 달성하는 것에 대한 입증된 실패, 또는 가장 최근의 치료 요법 후 입증된 질환 진행
- [0808] - MCL에 대한 선행 치료 요법 전 1 이상 내지 5 이하(주의: 단일 약제로서 또는 병용 치료 요법의 일부로서 보르테오미드를 사용한 2 이상의 주기의 선행 치료를 제공받은 대상체는 보르테오미드에 노출된 것으로 간주될 것임)
- [0809] - 어려움 없이 캡슐을 삼키는 것을 포함하는, 본 연구 프로토콜에서 모든 필요한 평가 및 절차에 참여할 의지 및 능력
- [0810] - 연구의 목적 및 위험을 이해하고 (국가 및 지방 피험자 사생활 보호 규정에 따라) 보호된 건강 정보를 이용하는 것에 대한, 서명되고 날짜가 기입된 사전 동의 및 권한부여를 제공할 능력
- [0811] **주요 배제 기준:**
- [0812] - 연구 약물의 제1 투약의 3주 이내에 선행 화학치료, 연구 약물의 제1 투약의 6주 이내에 니트로소우레아, 연구 약물의 제1 투약의 4주 이내에 치료 항암 항체, 연구 약물의 제1 투약의 10주 이내에 방사성 또는 독소 면역 접합체, 연구 약물의 제1 투약의 3주 이내에 방사선치료, 또는 연구 약물의 제1 투약의 2주 이내에 주요 수술을 받은 경우
- [0813] - 연구자의 견해에 따를 때 환자의 안전성을 손상시킬 수 있거나, PCI-32765 캡슐의 흡수 또는 대사를 방해할 수 있거나, 또는 과도한 위험을 감수하고 연구 결과를 제공할 수 있는, 생명을 위협하는 질병, 의학적 상태 또는 기관 시스템 기능장애가 있는 경우
- [0814] - 스크리닝의 6개월 이내에 임상적으로 유의한 심혈관 질환, 예컨대, 비조절된 또는 증상을 보이는 부정맥, 울혈성 심부전 또는 심근경색, 또는 뉴욕 심장 학회 기능성 분류에 의해 정의된 임의의 클래스 3 또는 4 심장 질환이 있는 경우
- [0815] - 흡수장애 증후군, 위장 기능에 유의하게 영향을 미치는 질환, 또는 위 또는 소장외의 절제 또는 궤양성 결장염, 증상을 보이는 염증성 장 질환, 또는 부분적 또는 완전한 장 폐쇄가 있는 경우
- [0816] - 하기 실험적 이상들 중 임의의 이상이 있는 경우: 입증된 골수 침습이 없는 경우 750개 세포/ mm^3 ($0.75 \times 10^9 / \ell$) 미만의 절대 호중구 총수(ANC); 입증된 골수 침습이 없는 경우 수혈 보조와 무관한 50,000개 세포/ mm^3 ($50 \times 10^9 / \ell$) 미만의 혈소판 총수; $3.0 \times$ 정상 상한치(ULN) 이상의 혈청 아스파르테이트 아미노전이효소(transaminase)(AST/SGOT) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT/SGPT); $2.0 \times$ ULN 초과인 크레아티닌
- [0817] 연구에 등록된 환자들의 특성이 하기 표 12 및 13에 제시되어 있다.

표 12

	보르테조밍-무경험 (N=41)	보르테조밍-노출 (N=27)	총계 (N=68)
연령: 평균: 범위	66 47-83	69 54-83	67 47-83
성별: 남성	31(76)	23(85)	54(79)
초기 진단으로부터의 시간, #(%)			
1 차 투약까지 < 3 년	20(49)	6(22)	26(38)
1 차 투약까지 ≥ 3 년	21(51)	21(78)	42(62)
ECOG 상태: 0	24(59)	13(48)	37(54)
1	12(29)	12(44)	24(35)
2	5(12)	2(7)	7(10)
선행 요법, #(%)			
평균	2	3	2
범위	1-5	1-5	1-5
< 3 종의 요법	28(68)	11(41)	39(57)
≥ 3 종의 요법	13(32)	16(59)	29(43)

[0818]

표 13

	보르테조밍-무경험 (N=41)	보르테조밍-노출 (N=27)	총계 (N=68)
선행 고강도 치료, #(%)			
과다 CVAD	17(41)	11(41)	18(41)
줄기 세포 이식	5(12)	2(7)	7(10)
백금-살비지 치료	2(5)	0(0)	2(3)
MIPI 점수, #(%)			
저위험	7(17)	3(11)	10(15)
중간 위험	16(39)	10(37)	26(38)
고위험	17(41)	11(41)	28(41)
벌키 질환 (질량 ≥ 10 cm LD), #(%)	5(12)	4(15)	9(13)
단계 IV 질환, #(%)	32(78)	23(85)	55(81)
불응성 질환, #(%)	14(34)	13(48)	27(40)
MIPI = MCL 국제 예후 지수; LD = 최장 직경 * 불응성 질환 = 연구 참여 전 마지막 치료까지 적어도 PR 을 달성하지 못함			

[0819]

[0820]

연구에 대한 환자 성향이 표 14에 제시되어 있다.

표 14

	보르테조미프-무경험 (N=41)	보르테조미프-노출 (N=27)	총계 (N=68)
연구 시간(개월), #			
N	36	25	61
평균	3.7	3.7	3.7
범위	0.9-7.0	0.7-7.5	0.7-7.5
여전히 연구 치료를 받는 환자, #(%)	29(71)	19(70)	48(71)
치료를 중단한 환자, #(%)	12(29)	8(30)	20(29)
중단에 대한 일차 이유, #(%)			
질환 진행	7(17)	6(22)	13(19)
부작용	2(5)	1(4)	3(4)
후원자 결정	1(2)	0(0)	1(1)
연구자 결정	2(5)	1(4)	3(4)
연구 시 사망 ¹ , #(%)	0(0)	1(4)	1(2)
¹ 사망의 원인: 폐렴			

[0821]

[0822]

결과:

[0823]

재발된 또는 불응성 MCL을 갖는 보르테조미프 무경험 환자 및 보르테조미프 노출 환자에 대한 최상의 반응에 대한 결과는 도 19 및 하기 표 15에 제시되어 있다.

표 15

	n/N	ORR%
모든 환자들	35/51	69
벌키 질환	4/7	57
불응성		
유	14/21	67
무	21/30	70
선행 암 치료		
< 3 종의 요법	23/30	77
≥ 3 종의 요법	12/21	57
선행 고강도 치료		
유	22/31	71
무	13/20	65
MIPI 점수: 저위험	6/8	75
중간 위험	13/20	65
고위험	15/20	75

[0824]

[0825]

PCI-32765는 재발된 또는 불응성 MCL에 대한 높은 반응률을 유도하였고 유리한 안전성 프로파일과 관련되어 있었다. 환자에서 유의한 골수억제가 연구 동안 관찰되지 않았다.

[0826]

실시예 5: 재발된/불응성 CLL에서 PCI-32765 + 오파투무맙의 II 기 연구

[0827]

본 연구의 목적은 재발된/불응성 CLL/SLL 및 관련 질환을 갖는 대상체에서 오파투무맙과 병용된 경구 투여된 PCI-32765의 고정된 용량 매일 요법의 효능 및 안전성을 측정하는 것이었다.

[0828]

연구 유형: 중재 연구

- [0829] 활당: 비무작위화된 활당
- [0830] 종점 분류: 안전성 연구
- [0831] 중재 모델: 단일 군 배정
- [0832] 차폐: 개방 표지
- [0833] 입차 목적: 치료
- [0834] 중재: 420 mg/일의 PCI-32765 및 표준 용량의 오파투무맙
- [0835] 적용가능한 병태: B 세포 만성 림프구성 백혈병; 소림프구성 림프종; 잘 분화된 확산 림프구성 림프종; 전구림프구성 백혈병; 리히터(Richter) 형질전환
- [0836] 입차 결과 측정:
- [0837] PCI-32765의 반응 및 안전성[기간: 주기 1 및 3의 말기]
- [0838] 만성 림프구성 백혈병에 대한 최근 지침에 의해 정의된 반응률
- [0839] 이차 결과 측정:
- [0840] 1. 약동학적/약력학적 평가[기간: 1 또는 2 주기 동안]
- [0841] 2. PCI-32765의 약력학적 평가(즉, Btk의 약물 점유 및 PCI-32765의 생물학적 시장 1/2에 대한 영향)
- [0842] 3. 종양 반응[기간: 주기 2, 4 및 6의 말기(각각의 주기에 대해 28일)]
- [0843] 4. CLL에 대한 최근 지침에 의해 정의된 총 반응률
- [0844] 포함 기준:
- [0845] 조직학적으로 확인된 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 조혈 신생물의 WHO 분류에 의해 정의된 전구림프구성 백혈병(PLL), 또는 CLL/SLL로부터 발생된 리히터 형질전환을 갖고 하기 조건들 중 하나 이상을 충족시키는 대상체:
- [0846] - 물리적 검사 또는 방사성그래프 연구에 의해 확인된 진행성 비장비대 및/또는 림프절병증; 골수 침습으로 인한 빈혈(<11 g/dl) 또는 혈소판감소증(<100,000/ μ l)
- [0847] - 이전 6개월 동안 10% 초과 의 비의도적 체중 손실의 존재
- [0848] - NCI CTCAE 등급 2 또는 3의 피로
- [0849] - 감염의 증거 없이 2주 초과 의 기간 동안 100.5도 초과 의 발열 또는 야간 발한
- [0850] - 2개월의 기간 동안 50% 초과 의 증가 또는 6개월 미만의 예측된 배가 시간을 갖는 진행성 림프구증가
- [0851] - 줄기 세포 이식 전 세포수 감소의 필요
- [0852] - 대상체는 뉴클레오시드 유사체를 포함하는, CLL을 위한 2종 이상의 선행 치료, 또는 이러한 치료에 대한 금기가 있는 경우 뉴클레오시드 유사체를 포함하지 않는 2종 이상의 선행 치료에 실패해야 한다.
- [0853] - 종양 세포 상의 CD20의 10% 초과 의 발현
- [0854] - 2 이하의 ECOG 수행 상태
- [0855] - 12주 이상의 기대 수명
- [0856] - 대상체는 하기에 정의된 기관 및 골수 기능을 가져야 한다:
- [0857] - 골수 침습의 부재 하에서 1000개/ μ l 이상의 절대 호중구 총수(ANC); 30,000/ μ l 이상의 혈소판; 길버트병에 기인하지 않는 경우 1.5 x 정상 상한치 이하의 총 빌리루빈; 간의 침윤에 기인하지 않는 경우 2.5 x 정상 상한치 이하의 AST(SGOT), 2.0 mg/dl 이하의 크레아티닌 또는 50 ml/분 이상의 크레아티닌 제거율
- [0858] - 리튬시럽에 대한 선행 아나필락시스 반응의 병력 부재
- [0859] - 오파투무맙에의 선행 노출의 병력 부재

- [0860] - 18세 이상의 연령
- [0861] - 40 kg 이상의 체중
- [0862] - 어려움 없이 캡슐을 삼킬 수 있고, 흡수장애 증후군, 위장 기능에 유의하게 영향을 미치는 질환, 또는 위 또는 소장의 절제 또는 궤양성 결장염, 증상을 보이는 염증성 장 질환, 또는 부분적 또는 완전한 장 폐쇄의 병력 부재
- [0863] 배제 기준:
- [0864] 연구자의 견해에 따라 때 환자의 안전성을 손상시킬 수 있거나, PCI-32765 P0의 흡수 또는 대사를 방해할 수 있거나, 또는 과도한 위험을 감수하고 연구 결과를 제공할 수 있는, 생명을 위협하는 질병, 의학적 상태 또는 기관 시스템 기능장애가 있는 경우
- [0865] 연구 약물의 제1 투약 전 4주 이내에 임의의 항암 면역치료, 화학치료, 방사선치료 또는 실험 치료를 받은 경우 (질환 관련 증상에 대한 코르티코스테로이드는 받아들여지지만 1주 동안 세척되어야 함)
- [0866] 림프종에 의한 활성 중추신경계(CNS) 침습이 있는 경우
- [0867] 연구 약물의 제1 투약 전 4주 이내에 주요 수술을 받은 경우
- [0868] 수유 또는 임신 중인 경우
- [0869] 부적절하게 처리된 기저 세포 또는 편평 세포 피부암, 상피내 자궁경부암, 또는 대상체가 2년 이상 동안 질환을 갖지 않거나 생존기간이 2년 미만으로 제한되지 않을 다른 암을 제외하고 선행 악성 종양의 병력을 갖는 경우
- [0870] 선행 항암 치료로부터 계속되는 (탈모를 제외한) 등급 2 이상의 독성의 병력이 있는 경우
- [0871] 연구에 등록된 환자의 특성은 하기 표 16 및 17에 제시되어 있다.

표 16

		(N=27)
연령(세)	평균: 범위: ≥ 70 세, #(%)	66 51-85 12(44)
진단, #(%)	CLL SLL PLL 리히터(Richter)	22(81) 1(4) 1(4) 3(11)
ECOG PS, #(%)	0 1	10(37) 17(63)
선행 요법	평균: 범위: ≥ 3 종의 요법	3 2-10 16(59)
mRai 단계화, #(%)	저위험 중간 위험 고위험	1(4) 13(48) 13(48)

[0872]

표 17

	(N=27)(%)
퓨린 유사체 불응성, #(%)	11(41)
기준에서의 혈구감소증, #(%)	
ANC < 1500/ μ l	4(15)
HGB < 11 g/dl	9(33)
혈소판 < 100,000/ μ l	9(33)
HGB < 11 g/dl 또는 PLT < 100,000/ μ l	13(48)
예후 마커, #(%)	
비돌연변이된 IgVH	20/22(91)
Del(17p):	10(37)
Del(11q):	9(33)

[0873]

[0874] 환자 성향 데이터는 표 18에 제시되어 있다.

표 18

	(N=27)
추적조사 평균(개월)	9.8
범위	5.2-12.9
여전히 연구에 참여하는 환자, #(%)	24(89)
중단된 환자, #(%)	3(11)
중단에 대한 일차 이유, #(%)	
이식하러 감	1(4)
질환 진행	1(4)
사망	1(4)

[0875]

[0876] 결과:

[0877] 최상의 반응률의 결과는 표 19에 제시되어 있다. 도 20은 PCI-32756을 사용한 치료 또는 오파투무맙과의 병용 치료 후 림프구의 이동 및 림프절 크기의 감소를 보여준다. 병용 치료는 순환계에서 림프구의 총수를 감소시켰다. 도 21은 환자에서 골수 반응의 조직학적 소견을 보여준다.

[0878] [표 18]

	CLL/SLL/PLL (N=24)	리히터 (N=3)
	#(%)	#(%)
CR	1(4%)	0
PR	23(96%)	2(67%)
ORR	100%	67%
SD	0	1(33%)
PD	0	0
NE	0	0

[0879]

[0880] 오파투무맙과 병용된 PCI-32756은 R/R CLL/SLL/PLL을 갖는 환자에서 우수한 내약성 및 고도의 활성을 나타낸다. 6명의 환자들을 주기 2의 말기까지 용량 제한 독성(DLT)에 대해 평가하였다. 이들 환자들에서 DLT가 전혀 발생되지 않았다. 4명의 환자들 이 주기 3 스캔 및 혈액 총수 세기를 종결하였다. 4명의 환자들 중 3명의 환자들 이 IWG 기준에 따를 때 반응자이다. CLL/SSL/PLL을 갖는 환자들 중에서 상기 병용은 유전체학과 관계없이 100% ORR

을 발생시킨다.

[0881] **실시예 6: 재발된/불응성 CLL에서 리툽시맙과 병용된 PCI-32765의 II 기 연구**

[0882] 고위험 질환 특징을 갖는 CLL 환자는 특히 재발된 질환의 경우 통상적인 화학-면역치료를 사용하였을 때 보다 짧은 완화 및 종지 않은 결과를 갖는다. 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제인 이브루티닙(PCI-32765)은 B 세포 수용체(BCR) 신호전달을 방해하므로, 성숙 B 세포 악성 종양을 갖는 환자, 특히 CLL을 갖는 환자를 위한 기대되는 신규 표적화 치료이다. 1/2 기 시험으로부터의 데이터는 고위험 CLL 환자가 저위험 환자만큼 잘 동등하게 이브루티닙에 반응하였다는 것을 입증하였다. 단일 약제 이브루티닙으로 치료받은 CLL 환자는 말초 혈액 내로의 조직 체류 CLL 세포의 재분포에 의해 야기된 지속적인 림프구증가로 인한 지연된 반응 또는 안정한 질환을 특징적으로 갖는다. 고위험 CLL 환자에서 반응을 가속화하고 개선하기 위해 및 이브루티닙 경험을 부연하기 위해, 이브루티닙 + 리툽시맙의 2 기 단일 중심 임상 시험을 수행하였다.

[0883] 환자를 1주 내지 4주(주기 1) 동안 매주 리툽시맙(375 mg/m^2)과 함께 420 mg의 이브루티닙으로 매일 경구 치료한 후, 주기 6까지 매일 이브루티닙 + 매일 리툽시맙으로 치료한 후, 매일 단일 약제 이브루티닙으로 치료하였다. 연구 포함은 [치료된 또는 비치료된] 고위험 질환(del17p 또는 TP53 돌연변이), 일차 화학-면역치료 후 36개월 미만의 기간 동안 PFS를 갖는 환자, 또는 del11q 를 갖는 재발된 CLL을 요구하였다.

[0884] 환자 특성은 평균 65세의 연령(범위 35세 내지 82세); 평균 2종의 선행 치료; 14명의 여성 및 26명의 남성 환자를 포함하였다. 평균 Rai 단계는 4(범위 1 내지 4)이었고, $\beta 2$ 마이크로글로불린은 4.2 mg/l ($2.2 - 12.3$)이었고, 31명의 환자들이 비돌연변이된 IGHV를 가졌고, 단 1명의 환자가 돌연변이된 IGHV를 가졌고, 나머지 환자들은 확실하지 않은 IGHV 결과를 가졌다. 19명의 환자들은 del17p 또는 TP53 돌연변이(선행 치료 없는 경우 4)를 가졌고, 13명의 환자들은 del11q 를 가졌다. 평균 4개월의 추적조사에서, 40명의 환자들 중 38명의 환자들이 질환 진행 없이 계속 치료를 받았다. 1명의 환자는 무관한 감염 합병증으로 인해 사망하였고, 1명의 환자는 치료 시작 전 동의를 철회하였다. 3개월에서 초기 반응 평가에 대해 평가될 수 있는 20명의 환자들 중에서 17명의 환자들이 ORR에 대한 85%의 부분적인 완화(PR)를 달성하였고, 3명의 환자들이 지속적인 림프구증가를 갖는 PR을 달성하였다. 흥미롭게도, 이 병용 시험에서 재분포 림프구증가는 초기에 정점에 도달하였고, 지속기간은 추정컨대 리툽시맙의 첨가로 인해 단일 약제 이브루티닙을 사용한 경우보다 더 짧았다(도면 참조).

[0885] 치료는 주로 무관하고 일시적인 등급 3($n=11$) 또는 등급 4($n=2$) 독성, 예컨대, 호중구감소증, 피로, 폐렴($n=1$), 불면증 및 골 통증의 13개 사례만을 발생시키면서 우수한 내약성을 나타내었다. 설문지는 평가가능한 환자들($n=21$)에서 치료의 3 주기 후 개선된 전체 건강 및 삶의 질을 보여주었다. 결론: 리툽시맙과 병용된 이브루티닙은 매우 높은 초기 반응률을 유도하는 요법으로서, 고위험 CLL 환자를 위한 안전하고 우수한 내약성을 나타내는 요법이다.

[0886] **실시예 7: 재발된/불응성 비-호지킨 림프종을 갖는 환자에서 벤다무스틴 및 리툽시맙과 병용된 PCI-32765의 I 기 연구**

[0887] 이 I 기 연구는 재발된/불응성 NHL을 갖는 환자에서 이브루티닙과 병용된 R-벤다무스틴의 최대 내용량, 용량 제한 독성(DLT), 독성 및 예비 효능을 측정하기 위해 디자인되었다.

[0888] 적격성은 재발된/불응성 FL, MZL, MCL, 형질전환된 NHL 및 DLBCL을 갖는 환자, 및 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 대한 후보가 아닌 이전에 치료받지 않은 MCL을 갖는 환자를 포함하였다. $1000/\text{mm}^3$ 초과와 ANC, $50,000/\text{mm}^3$ 초과와 혈소판 및 2.0 mg/dl 미만의 크레아티닌이 연구 참여에 요구되었다. ASCT 전, 리툽시맙, 벤다무스틴 및 이브루티닙이 허용되었다. 치료는 6 주기 동안 28일마다 1일째 날 R 375 mg/m^2 및, 1일째 날 및 2일째 날 벤다무스틴 90 mg/m^2 , 및 1일째 날부터 28일째 날까지 상승하는 용량의 이브루티닙(280 mg 또는 560 mg)으로 구성되었다. 6명의 환자들이 각각의 용량 수준에서 등록하였다. 반응하는 환자들은 질환 진행 또는 허용불가능한 독성까지 주기 6 후 이브루티닙만을 계속 투여받았다. 주기 1 내지 6 동안 등급 4 호중구감소증을 갖는 환자의 경우 페그필그라스티미 허용되었다. 주기 3 및 6 후 국제 조화 기준(Cheson, JCO 2007)으로 반응을 평가하였다.

[0889] 평균 3종의 선행 치료(범위 0 내지 10)로 이전에 치료받은 72세(범위 45세 내지 84세)의 평균 연령을 갖는 11명의 환자들(9명의 남성)이 등록되었다. 6명의 환자들은 그들의 대다수의 최근 치료에 대한 불응성을 나타내었고, 4명의 환자들은 선행 ASCT를 받았고, 2명의 환자들은 선행 벤다무스틴을 제공받았고, 이브루티닙을 먼저 제공받은 환자는 없었다. 다른 특성은 82%에서 단계 III 또는 IV 질환, 64%에서 3 초과와 상승된 IPI, 64%에서 림프절

의 수반, 45%에서 5 cm 초과인 큰 선병증, 45%에서 B 증상, 및 36%에서 상승된 LDH를 포함하였다. 조직학적 소견은 MCL(n=3), DLBCL(n=3), 형질전환된 NHL(n=2), FL(n=2), 및 MZL(n=1)을 포함하였다. 9명의 환자들은 280 mg의 이브루티닙(n=6) 및 560 mg의 이브루티닙(n=3)을 사용한 치료의 2회 이상의 주기(평균 3, 범위 1 내지 6)를 완료하였고, 2명의 환자들은 280 mg 및 560 mg의 이브루티닙에서 진행성 질환(PD) 때문에 주기 1을 완료하기 전에 치료를 중단한 2명의 환자들은 교체되었다. 6명의 환자들은 프로토콜 치료를 계속 제공받았다. 연구를 중단한 5명의 환자들은 주기 1을 완료하기 전에 PD 때문에 교체된 DLBCL 및 형질전환된 NHL을 갖는 2명의 환자들; 주기 3 및 4 후 DLBCL 및 PD를 갖는 2명의 환자들; 및 주기 4 후 14일 초과인 기간 동안 지속되는 등급 3 호중구감소증으로 인해 중단한, 벤다무스틴(90 mg/m^2)과 함께 280 mg 이브루티닙을 제공받은 MCL을 갖는 1명의 환자를 포함하였다. DLT는 관찰되지 않았다. 등급 3 내지 4 사건은 림프구감소증(64%), 호중구감소증(27%), 혈소판감소증(18%), 체장염(9%), 구토(9%), 대상포진(9%) 및 발진(9%)을 포함하였다. 등급 3 혈소판감소증, 체장염 및 발진 때문에 3명의 환자들에서 이브루티닙의 용량을 280 mg에서 140 mg으로 감소시킬 필요가 있었다. 등급 3 혈소판감소증 때문에 1명의 환자에서 벤다무스틴 용량을 60 mg/m^2 로 감소시킬 필요가 있었다. 혈소판감소증(n=1), 호중구감소증(n=1), 체장염(n=1) 및 발진(n=1) 때문에 4명의 환자들에서 용량 지연이 발생하였다. ORR은 8명의 평가가능한 환자들에서 38%이었고, 이때 재수행 스캔을 아직 경험하지 않은 3명의 환자들이 현재 프로토콜 치료를 제공받는다. 반응은 MCL을 갖는 3명의 환자들에서 2명의 완전한 반응 및 1명의 부분적인 반응을 포함하였다. 결론: R-벤다무스틴과 병용된 이브루티닙은 이전에 치료받지 않은 재발된 MCL을 갖는 환자에서 예상되지 않은 독성 없이 상당한 활성을 가지면서 우수한 내약성을 나타낸다. 3명의 추가 환자들 560 mg 용량 수준 연구에 참여할 것이고, FL, DLBCL 및 MCL을 갖는 환자들에서 이 병용을 구체적으로 조사하는 확장 군이 계획된다.

[0890] **실시예 8: 재발된/불응성 CLL에서 벤다무스틴 및 리툽시맙 또는 FCR과 병용된 PCI-32765의 II 기 연구**

[0891] 본 연구의 목적은 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종(SLL)을 갖는 환자에서 플루타라빈/사이클로포스파미드/리툽시맙(FCR) 및 벤다무스틴/리툽시맙(BR)과 함께 경구 투여된 PCI-32765의 안전성을 확립하는 것이다.

[0892] 연구 유형: 중재 연구

[0893] 할당: 비무작위화된 할당

[0894] 종점 분류: 안전성 연구

[0895] 중재 모델: 단일 군 배정

[0896] 차폐: 개방 표지

[0897] 일차 목적: 치료

[0898] 중재: 420 mg/일의 PCI-32765 및 표준 FCR 또는 BR 요법

[0899] 적용가능한 병태: B 세포 만성 림프구성 백혈병; 소림프구성 림프종; 잘 분화된 확산 림프구성 림프종

[0900] 일차 결과 측정:

[0901] 연장된 혈액학적 독성을 갖는 참여자들의 수를 측정하는 것이다[기간: 제1 투약으로부터 8주].

[0902] 이차 결과 측정:

[0903] 1. 안전성 및 내약성의 척도로서 부작용을 갖는 참여자들의 수를 측정하는 것이다[기간: PCI-32765의 마지막 투약 후 30일 동안].

[0904] 2. 림프절에서의 질환의 증가 또는 감소를 측정하고/하거나 혈액 시험 결과를 이용하여 치료에 대해 반응하는 환자들의 수를 측정하는 것이다[기간: 환자들은 등록된 마지막 대상체가 최대 12 주기의 PCI-32765를 완료할 때까지 연구에 남아있을 수 있다. 그 시점에서 PCI-32765를 여전히 제공받는 임의의 대상체들은 PCI-32765 캡슐을 계속 제공받기 위해 장기간 추적조사 연구에 등록할 수 있다.]

[0905] 포함 기준:

[0906] 조직학적으로 확인된 CLL 또는 SLL을 갖고 치료를 요구하는 하기 기준들 중 하나 이상의 기준을 충족시켜야 한다:

- [0907] - 물리적 검사 또는 방사성그래프 연구에 의해 확인된 진행성 비장비대 및/또는 림프절병증
- [0908] - 골수 침습으로 인한 빈혈(<11 g/dℓ) 또는 혈소판감소증(<100,000/ μ ℓ)
- [0909] - 이전 6개월 동안 10% 초과와 비의도적 체중 손실의 존재
- [0910] - NCI CTCAE 등급 2 또는 3의 피로
- [0911] - 감염의 증거 없이 2주 초과와 기간 동안 100.5도 초과와 발열 또는 야간 발한
- [0912] - 2개월의 기간 동안 50% 초과와 증가 또는 6개월 미만의 예측된 배가 시간을 갖는 진행성 림프구증가
- [0913] - CLL/SLL에 대한 1종 내지 3종의 선행 치료 요법
- [0914] - 1 이하의 ECOG 수행 상태
- [0915] - 18세 이상의 연령
- [0916] - 어려움 없이 캡슐을 삼키는 것을 포함하는, 본 연구 프로토콜에서 모든 필요한 평가 및 절차에 참여할 의지 및 능력
- [0917] - 연구의 목적 및 위험을 이해하고 (국가 및 지방 피험자 사생활 보호 규정에 따라) 보호된 건강 정보를 이용하는 것에 대한, 서명되고 날짜가 기입된 사전 동의 및 권한부여를 제공할 능력
- [0918] 배제 기준:
- [0919] - 연구 약물의 제1 투약의 4주 이내에 임의의 화학치료, 치료 항신생물성 항체(방사성 또는 독소 면역접합체를 포함하지 않음), 방사선치료 또는 실험 항신생물 치료, 또는 연구 약물의 제1 투약의 10주 이내에 방사성 또는 독소 접합된 항체 치료를 받은 경우
- [0920] - QT 연장 또는 염력을 야기하는 것으로 공지된 의약의 병행 사용이 있는 경우
- [0921] - 형질전환된 림프종 또는 리히터 형질전환
- [0922] - 연구자의 견해에 따를 때 환자의 안전성을 손상시킬 수 있거나, PCI-32765 P0의 흡수 또는 대사를 방해할 수 있거나, 또는 과도한 위험을 감수하고 연구 결과를 제공할 수 있는, 생명을 위협하는 질병, 의학적 상태 또는 기관 시스템 기능장애가 있는 경우
- [0923] - 하기 실험적 이상들 중 임의의 이상이 있는 경우: 1000개 세포/ mm^3 ($1.0 \times 10^9/\ell$) 미만의 절대 호중구 총수 (ANC); 50,000개 세포/ mm^3 ($50 \times 10^9/\ell$) 미만의 혈소판 총수; $3.0 \times$ 정상 상한치(ULN) 이상의 혈청 아스파르테이트 아미노전이효소(AST/SGOT) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT/SGPT); $2.0 \times$ ULN 초과와 크레아티닌 또는 40 ml/분 미만의 크레아티닌 제거율.
- [0924] 연구에 등록된 환자에 대한 특성이 표 19 및 20에 제시되어 있다.

표 19

	이브루티닙 + BR (N=30)
연령(세) 평균: 범위: ≥ 70 세, #(%)	61.5 41-82 7(23)
진단, #(%) CLL SLL	29(97) 1(3)
ECOG 수행 상태, #(%) 0 1	15(50) 15(50)
선행 요법, #(%) 평균: 범위: 3 종의 선행 요법	2 1-3 12(40)
벌키 질환, #(%) ≥ 5 cm	16(53)
스크리닝 시 Hgb < 11 g/dl 또는 PLT < 100 K/ μ l	14(47)

[0925]

표 20

	이브루티닙 + BR (N=30)
퓨린 유사체 불응성, #(%) (퓨린 유사체 요법 후 12 개월 이하의 치료 부재 기간)	11(37)
벤다무스틴 불응성, #(%) (벤다무스틴 함유 요법 후 12 개월 이하의 치료 부재 기간)	4(13)
예후 마커, #(%) Del(17p) Del(11q) β2 마이크로글로불린 > 3 mg/l	7(23) 13(43) 16(59)

[0926]

[0927] 환자 성향은 표 21에 제시되어 있다.

표 21

	이브루티닙 + BR (N=30)
추적조사 평균(개월) 범위	8.1 2.7-11.3
여전히 연구에 참여하는 환자, #(%)	23(77)
중단된 환자, #(%)	7(23)
중단에 대한 일차 이유, #(%) SCT 로 진행됨 질환 진행	5(17) 2(7)

[0928]

[0929] 치료 요법의 요약은 표 22에 제시되어 있다.

표 22

	이브루티닙 + BR (N=30)
제공받은 벤다무스틴의 주기 수	
평균	6
범위	2-6
제공받은 리톡시맙의 주기 수	
평균	6
범위	2-6
제공받은 이브루티닙 % 총 계획된 용량	
평균	97
범위	73-100
용량 변경을 갖는 대상체, #(%)	
벤다무스틴	7(23)
리톡시맙	0
이브루티닙	1(3)

[0930]

[0931]

결과:

[0932]

최상의 반응률의 결과는 표 23 및 24에 제시되어 있다. 도 22는 PCI-32756를 사용한 치료 또는 벤다무스틴 및 리톡시맙과의 병용 치료 후 림프구의 이동 및 림프절 크기의 감소를 보여준다. 병용 치료는 순환계에서 림프구의 총수를 감소시켰다.

표 23

	이브루티닙 + BR (N=30) 8.1 개월 평균 f/u #(%)
CR	4(13)
PR	24(80)
ORR	93%
림프절	1(3)
SD	0(0)
PD	1(3)
NE	0(0)

[0933]

표 24

	N	ORR%	CR%
모든 환자들	30	93	13
≥ 70 세	7	86	29
선행 요법 = 3 종의 요법	12	83	0
Hgb < 11 g/dl 또는 PLT < 100 K/ μ l	14	93	7
존재하는 Del11q	13	100	15
β 2 마이크로글로불린 > 3 mg/l	16	94	0
퓨린 유사체 불응성	11	91	0
벤다무스틴 불응성	4	75	0
존재하는 Del17p	7	71	14

[0934]

[0935]

벤다무스틴 및 리톡시맙과 함께 PCI-32765의 투여는 93%의 환자가 13% 완전한 반응(CR)과 함께 IWCLL 반응을 달성하게 하였다. PCI-32765를 벤다무스틴 및 리톡시맙에 추가한 경우 추가된 독성이 관찰되지 않았다. 선행 연구에서, 벤다무스틴 및 리톡시맙 병용 치료는 9% CR을 포함하는 59% 반응만을 달성하였다. 따라서, PCI-32765는 벤다무스틴 및 리톡시맙과 함께 투여된 경우 치료를 상당히 향상시킨다.

[0936]

CLL/SLL을 갖는 환자에서 FCR과 함께 PCI-32765를 사용한 연구가 진행되고 있다. 3명의 환자들이 6 주기 동안 초기 연구에서 치료되었다. 치료는 2명의 확인된 MRD 음성 CR(10^{-4} 에서 MRD 음성)과 함께 100%(3/3)의 전체 반응을 가지면서 모든 3명의 환자들에서 우수한 내약성을 나타내었다. 모든 3명의 환자들이 평균 8.5개월의 추적 조사에서 PCI-32765에 대한 무진행을 유지한다.

[0937]

실시예 9: 재발된/불응성 DLBCL에서 PCI-32765의 II 기 연구

[0938]

본 연구의 목적은 재발된/불응성 드 노보(de novo) 활성화된 B 세포(ABC) 및 생식세포 B 세포(GCB) 확산 B 대세포 림프종(DLBCL)에서 PCI-32765의 효능을 평가하는 것이다.

[0939]

연구 유형: 중재 연구

[0940]

할당: 비무작위화된 할당

[0941]

종점 분류: 안전성 연구

[0942]

중재 모델: 단일 군 배정

[0943]

차폐: 개방 표지

[0944]

일차 목적: 치료

[0945]

중재: 560 mg/일의 PCI-32765

[0946]

일차 결과 측정:

[0947]

연구 약물에 반응하는 환자들의 수를 측정하는 것이다[기간: 제1 투약으로부터 24주]. 참여자들은 질환의 진행까지 또는 또 다른 항암 치료의 개시까지 추적조사될 것이다.

[0948]

이차 결과 측정:

[0949]

1. 안전성 및 내약성의 척도로서 부작용을 갖는 환자들의 수를 측정하는 것이다[기간: PCI-32765의 마지막 투약 후 30일 동안]. 참여자들은 질환의 진행까지 또는 또 다른 항암 치료의 개시까지 추적조사될 것이다.

[0950]

2. 신체가 어떻게 연구 약물에 반응하는지를 확인하는 데에 도움을 주기 위해 참여자들의 약동학적 변화의 수를 측정하는 것이다[기간: 절차는 연구 약물을 제공받은 첫 달 동안 수행될 것이다].

[0951]

포함 기준:

[0952]

- 18세 이상의 남성 및 여성

- [0953] - 2 이하의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 성능 상태
- [0954] - 병리학적으로 확인된 드 노보 DLBCL; 대상체는 적격성에 대한 집중적 검토를 위해 이용가능한 보관된 조직을 가져야 한다.
- [0955] - 하기 1) 또는 2)로서 정의된 재발된 또는 불응성 질환: 1) 완전한 완화(CR) 후 질환의 재발, 또는 2) 연구에 들어가기 전 치료 요법을 완료하였을 때 부분적 반응(PR), 안정한 질환(SD) 또는 진행성 질환(PD)(잔류 질환); 대상체는 적절한 일차 치료 요법을 이전에 제공받아야 한다. 연구 등록 직전에 치료 요법 후 잔류 질환을 갖는 것으로 의심되는 대상체는 잔류 DLBCL의 생검을 입증받아야 한다.
- [0956] - 고용량 화학치료/자가 줄기 세포 이식(HDT/ASCT)을 제공받지 않은 대상체는 하기 기준들 중 임의의 기준을 충족시킴으로써 정의되는 HDT/ASCT에 대한 부적격성을 가져야 한다:
 - [0957] - 70세 이상의 연령,
 - [0958] - 폐 기능 시험(PFT)에 의한 측정 시 50% 미만의 일산화탄소에 대한 확산 폐용량(DLCO),
 - [0959] - 다발성 간문성 획득(MUGA)/심장초음파검사(ECHO)에 의한 측정 시 50% 미만의 좌심실 박출 계수,
 - [0960] - 치료 관련 이환율의 허용불가능한 위험에 기초한 HDT/ASCT의 사용을 방해하는 다른 기관 기능장애 또는 동반이환, 및
 - [0961] - HDT/ASCT의 대상체 거부.
- [0962] - 대상체는 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔 상에서 1개 이상의 측정가능한(가장 긴 차원에서 2 cm 초과) 질환 부위를 가져야 한다.
- [0963] 배제 기준:
- [0964] - 형질전환된 DLBCL, 또는 공존하는 조직학적 병소(예를 들면, 소포 또는 점막 관련 림프 조직[MALT] 림프종)를 갖는 DLBCL이 있는 경우
- [0965] - 일차 종격(흉선) B 대세포 림프종(PMBL)이 있는 경우
- [0966] - 공지된 중추신경계(CNS) 림프종이 있는 경우
- [0967] - 연구 약물의 제1 투약의 3주 이내에 임의의 화학치료, 외부 빔 방사선치료 또는 항암 항체를 받은 경우
- [0968] - 연구 약물의 제1 투약의 10주 이내에 방사성 또는 독소 면역접합체를 받은 경우
- [0969] - 연구 약물의 제1 투약의 2주 이내에 주요 수술을 받은 경우
- [0970] - 연구자의 견해에 따를 때 환자의 안전성을 손상시킬 수 있거나, 또는 과도한 위험을 감수하고 연구 결과를 제공할 수 있는, 생명을 위협하는 질병, 의학적 상태 또는 기관 시스템 기능장애가 있는 경우
- [0971] - 스크리닝의 6개월 이내에 임상적으로 유의한 심혈관 질환, 예전대, 비조절된 또는 증상을 보이는 부정맥, 울혈성 심부전 또는 심근경색, 또는 뉴욕 심장 학회 기능성 분류에 의해 정의된 임의의 클래스 3 또는 4 심장 질환이 있는 경우
- [0972] - 캡슐을 삼킬 수 없거나, 또는 흡수장애 증후군, 위장 기능에 유의하게 영향을 미치는 질환, 또는 위 또는 소장의 절제 또는 궤양성 결장염, 증상을 보이는 염증성 장 질환, 또는 부분적 또는 완전한 장 폐쇄가 있는 경우
- [0973] - 하기 실험적 이상들 중 임의의 이상이 있는 경우:
 - [0974] - 입증된 골수 침습이 없는 경우 750개 세포/ mm^3 ($0.75 \times 10^9 / \ell$) 미만의 절대 호중구 총수(ANC)
 - [0975] - 입증된 골수 침습이 없는 경우 수혈 보조와 무관한 50,000개 세포/ mm^3 ($50 \times 10^9 / \ell$) 미만의 혈소판 총수
 - [0976] - 3.0 x 정상 상한치(ULN) 이상의 혈청 아스파르테이트 아미노전이효소(AST/SGOT) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT/SGPT)
 - [0977] - 2.0 x ULN 초과 크레아티닌
- [0978] 실시에 10: B 세포 림프종으로부터 유래된 세포주의 하위세트에서 PCI-32765에 의한 성장 억제

- [0979] PCI-32765는 0.1 μM 내지 5.5 μM 의 GI_{50} 값으로 B 세포 림프종으로부터 유래된 세포주의 하위세트의 성장을 억제하였다(하기 표 5 참조).
- [0980] 세포주에서, PCI-32765는 레날리도마이드, 보르테조미드, 소라페닙, 겐시타빈, 텍사메타손, 벤다무스틴, 3-((디메틸아미노)메틸)-N-(2-(4-(하이드록시카바모일)페녹시)에틸)벤조푸란-2-카복사아미드 및 Syk 억제제 R-406과의 약한 상승작용; 및 탁술, 빈크리스틴, 독소루비신, 템시플리무스 및 카보플라틴과의 가산성(additivity)을 나타내었다. 이중이식편에서의 병용 약물 시험이 최근에 시작되었고, DLBCL 이중이식편에서의 초기 실험은 PCI-32765 및 보르테조미드의 경우 가산성보다 더 큰 상승작용을 입증하였다.
- [0981] 0.01 mcM 내지 100 mcM의 PCI-32765를 사용한 일차 CLL세포의 치료는 1) 용량 및 시간 의존적 아포토시스, 2) 다른 약제에 대한 약한 반응을 예측하는 것으로 공지된 유전적 변화, 즉 del11q, del17p, 및 IgVH 유전자 돌연변이 상태에 의해 영향을 받지 않는 아포토시스; 3) PARP 절단 및 캐스파제-3 활성화의 유도를 동반하는 세포독성; 및 4) 피브로블라스트 또는 Hs5 간질 세포주의 존재 또는 부재와 무관한 아포토시스를 발생시켰는데, 이것은 PCI-32765의 활성이 미세환경 영향에 의해 감소되지 않았다는 것을 암시한다.
- [0982] PCI-32765는 0.1 μM 내지 5.5 μM 의 GI_{50} 값으로 B 세포 림프종으로부터 유래된 세포주의 하위세트의 성장을 억제하였다(하기 표 25 참조).

표 25

인간 림프종 세포주의 하위세트에서 PCI-32765에 의한 성장 억제

B-림프종 세포주	기원	하위유형	$\text{GI}_{50}(\mu\text{M})$
LY10	DLBCL	ABC	0.10
DHL-6	DLBCL	GCB	0.18
DHL-4	DLBCL	GCB	0.53
DHL-10	DLBCL	GCB	3.7
LY3	DLBCL	ABC(CARD11)	>10
LY19	DLBCL	GCB(CARD11)	>10
DB	DLBCL	na	>10
WSU-NHL	FL-형질전환된	na	0.12
DOHH2	FL-형질전환된	na	0.12
WSU-DLCL2	FL-형질전환된	na	0.5
Ramos	버킷	na	5.5
Mino	맨틀 세포	na	0.15
Granta-519	맨틀 세포	na	>10
Jeko-1	맨틀 세포	na	>10
na = 적용불가능함			

- [0983]
- [0984] 실시예 11: DLBCL 세포에서 Btk 억제제 병용의 시험관내 분석

[0985] Btk 억제제 PCI-32765와 추가 항암제의 병용을 DoHH2 세포를 사용하여 분석하였다. DoHH2는 형질전환된 소포 림프종 환자로부터 유래된 DLBCL(확산 B 대세포 림프종) 세포주이다. 상기 세포주는 PCI-32765에 대한 적당한 민감성을 나타낸다. PCI-32765를 다른 암 약물과 함께 2일 동안 항온처리하였다. 분석은 알라마 블루(Alamar blue) 분석이었다.

[0986] 시험된 병용은 다음과 같았다:

[0987] PCI-32765 및 겐시타빈;

[0988] PCI-32765 및 텍사메타손;

[0989] PCI-32765 및 레날리도마이드;

- [0990] PCI-32765 및 R-406;
- [0991] PCI-32765 및 템시롤리무스;
- [0992] PCI-32765 및 카보플라틴;
- [0993] PCI-32765 및 보르테조밍; 및
- [0994] PCI-32765 및 독소루비신.
- [0995] 결과는 도 23 내지 25에 제시되어 있다.
- [0996] **실시예 10: ABC-DLBCL 세포에서 Btk 억제제 병용의 시험관내 분석**
- [0997] Btk 억제제 PCI-32765와 추가 항암제의 병용을 TMD8 세포를 사용하여 분석하였다. TMD8은 NF- κ B 신호전달 의존적 ABC-DLBCL 세포주이다. 상기 세포주는 낮은 나노몰 농도(GI_{50} 약 1 nM 내지 3 nM)의 Btk 억제제 단독에 대한 민감성을 나타낸다. Btk 억제제를 다른 암 약물과 함께 2일 동안 항온처리하였다. 분석은 알라마 블루 분석이었다.
- [0998] 시험된 병용은 다음과 같았다:
- [0999] PCI-32765 및 CAL-101;
- [1000] PCI-32765 및 레날리도마이드;
- [1001] PCI-32765 및 R-406;
- [1002] PCI-32765 및 보르테조밍;
- [1003] PCI-32765 및 빈크리스틴;
- [1004] PCI-32765 및 탁솔;
- [1005] PCI-32765 및 플루다라빈; 및
- [1006] PCI-32765 및 독소루비신.
- [1007] 결과는 도 26 내지 33에 제시되어 있다.
- [1008] **실시예 11: BR과 병용된 Btk 억제제의 임상 시험**
- [1009] 비-호지킨 림프종을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 BR(벤다무스틴 및 리톡시맵)의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 수행한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, BR을 투여한다.
- [1010] **실시예 12: 보르테조밍과 병용된 Btk 억제제의 임상 시험**
- [1011] 비-호지킨 림프종을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 보르테조밍의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 개시한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, 보르테조밍을 투여한다.
- [1012] **실시예 13: BR과 병용된 Btk 억제제의 임상 시험**
- [1013] CLL을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 BR(벤다무스틴 및 리톡시맵)의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 수행한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, BR을 투여한다.
- [1014] **실시예 14: FCR과 병용된 Btk 억제제의 임상 시험**
- [1015] CLL을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 FCR(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 리톡시맵)의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 수행한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, BR을 투여한다.
- [1016] **실시예 15: 오파투무맵과 병용된 Btk 억제제의 임상 시험**
- [1017] CLL을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 오파투무맵의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 수행한다.

험을 수행한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, 오파투무맙을 투여한다.

[1018] 실시예 16: 리툽시맙과 병용된 Btk 억제제의 임상 시험

[1019] CLL을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 리툽시맙의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 수행한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, 리툽시맙을 투여한다.

[1020] 실시예 17: 레날리도마이드와 병용된 Btk 억제제의 임상 시험

[1021] 재발된 또는 불응성 B 세포 악성 종양을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 레날리도마이드의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 수행한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, 레날리도마이드를 투여한다.

[1022] 실시예 18: 레날리도마이드와 병용된 Btk 억제제의 임상 시험

[1023] DLBCL, 무통성 B 세포 림프종, CLL 및 다발 골수종을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 레날리도마이드의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 수행한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, 레날리도마이드를 투여한다.

[1024] 실시예 19: R-CHOP와 병용된 Btk 억제제의 임상 시험

[1025] 재발된 또는 불응성 B 세포 악성 종양을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 R-CHOP(리툽시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빈크리스틴 설페이트, 프레드니손)의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 수행한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, R-CHOP를 투여한다.

[1026] 실시예 20: R-CHOP와 병용된 Btk 억제제의 임상 시험

[1027] DLBCL, 무통성 B 세포 림프종 및 발텐스트롬 마크로글로불린혈증을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 R-CHOP의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 수행한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, R-CHOP를 투여한다.

[1028] 실시예 21: 템시롤리무스와 병용된 Btk 억제제의 임상 시험

[1029] 재발된 또는 불응성 B 세포 악성 종양을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 템시롤리무스의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 수행한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, 템시롤리무스를 투여한다.

[1030] 실시예 22: 템시롤리무스와 병용된 Btk 억제제의 임상 시험

[1031] MCL, DLBCL 및 무통성 B 세포 림프종을 갖는 환자에서 Btk 억제제(예를 들면, PCI-32765)와 템시롤리무스의 병용의 효과를 확인하기 위해 임상 시험을 수행한다. Btk 억제제를 투여한다. 말초 혈액에서 림프 세포의 농도의 증가 후, 템시롤리무스를 투여한다.

[1032] 실시예 23: 제2 치료와 병용된 Btk 억제제의 시험관내 분석

[1033] Btk 억제제 PCI-32765와 제2 치료의 병용을 TMD8 세포를 사용하여 분석한다.

[1034] TMD8은 NF- κ B 신호전달 의존적 ABC-DLBCL 세포주이다. 상기 세포주는 낮은 나노몰 농도(GI_{50} 약 1 nM 내지 3 nM)에서 Btk 억제제 단독에 대한 민감성을 나타낸다. Btk 억제제를 다른 암 약물과 함께 2일 동안 항온처리한다. 분석은 알라마 블루 분석이다.

[1035] 병용은 다음과 같다:

[1036] PCI-32765 및 레날리도마이드 및 텍사메타손

[1037] PCI-32765 및 보르테오맙

[1038] PCI-32765 및 R-CHOP(사이클로포스파미드, 하이드록시다우노루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손, 및 임의적으로 리툽시맙)

[1039] PCI-32765 및 R-EPOCH(에토포사이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 프레드니솔론, 및 임의적으로 리툽시맙)

- [1040] PCI-32765 및 R-ICE(이포스프아미드, 카보플라틴, 에토포사이드)
- [1041] PCI-32765 및 오파투무맙
- [1042] PCI-32765 및 리톡시맙
- [1043] PCI-32765 및 GA101(제넨텍)
- [1044] PCI-32765 및 BR(벤다무스틴/리톡시맙)
- [1045] **실시예 24: 약학 조성물**
- [1046] 화학식 D의 화합물을 갖는 하기 조성물은 예시 목적을 위해 제시되어 있고, 화학식 A, B, C 및 D의 화합물들 중 임의의 화합물을 이러한 약학 조성물에서 사용할 수 있다. 구체적인 예에서, 화합물은 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(즉, PCI-32765/이브루티닙)이다.
- [1047] **실시예 24a: 비경구 조성물**
- [1048] 주사에 의한 투여에 적합한 비경구 약학 조성물을 제조하기 위해, 100 mg의 화학식 D의 화합물(예를 들면, PCI-32765/이브루티닙)의 수용성 염을 DMSO에 용해시킨 후 10 ml의 0.9% 멸균 식염수와 혼합한다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적합한 투약 유닛 제형 내로 도입한다.
- [1049] **실시예 24b: 경구 조성물**
- [1050] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 100 mg의 화학식 D의 화합물(예를 들면, PCI-32765/이브루티닙)을 750 mg의 전분과 혼합한다. 혼합물을 경구 투여에 적합한 경구 투약 유닛, 예컨대, 경질 젤라틴 캡슐 내로 도입한다.
- [1051] **실시예 24c: 설하(경질 로젠지) 조성물**
- [1052] 혀측 전달용 약학 조성물, 예컨대, 경질 로젠지를 제조하기 위해, 100 mg의 화학식 D의 화합물(예를 들면, PCI-32765/이브루티닙)을 1.6 ml의 경질 옥수수 시럽, 2.4 ml의 증류수 및 0.42 ml의 민트 추출물과 혼합된 420 mg의 분말화된 당과 혼합한다. 혼합물을 약하게 블렌딩하고 주형 내로 부어 혀측 투여에 적합한 로젠지를 형성한다.
- [1053] **실시예 24d: 흡입 조성물**
- [1054] 흡입 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 20 mg의 화학식 D의 화합물(예를 들면, PCI-32765/이브루티닙)을 50 mg의 무수 시트르산 및 100 ml의 0.9% 염화나트륨 용액과 혼합한다. 혼합물을 흡입 투여에 적합한 흡입 전달 유닛, 예컨대, 분사기 내로 도입한다.
- [1055] **실시예 24e: 직장 겔 조성물**
- [1056] 직장 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 100 mg의 화학식 D의 화합물(예를 들면, PCI-32765/이브루티닙)을 2.5 g의 메틸셀룰로스(1500 mPa), 100 mg의 메틸파라펜, 5 g의 글리세린 및 100 ml의 정제수와 혼합한다. 이어서, 생성된 겔 혼합물을 직장 투여에 적합한 직장 전달 유닛, 예컨대, 시린지 내로 도입한다.
- [1057] **실시예 24f: 국소 겔 조성물**
- [1058] 약학 국소 겔 조성물을 제조하기 위해, 100 mg의 화학식 D의 화합물(예를 들면, PCI-32765/이브루티닙)을 1.75 g의 하이드록시프로필셀룰로스, 10 ml의 프로필렌 글리콜, 10 ml의 이소프로필 미리스테이트 및 100 ml의 정제된 알코올 USP와 혼합한다. 이어서, 생성된 겔 혼합물을 국소 투여에 적합한 용기, 예컨대, 튜브 내로 도입한다.
- [1059] **실시예 24g: 안액 조성물**
- [1060] 약학 안액 조성물을 제조하기 위해, 100 mg의 화학식 D의 화합물(예를 들면, PCI-32765/이브루티닙)을 100 ml의 정제수 중의 0.9 g의 NaCl과 혼합하고 0.2 μ m 필터를 이용하여 여과한다. 이어서, 생성된 등장성 용액을 안 투여에 적합한 안 전달 유닛, 예컨대, 점안 용기 내로 도입한다.
- [1061] **실시예 25: 맨틀 세포 림프종에서 림프구 이동에 대한 PCI-32765의 효과**

- [1062] 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 갖는 환자는 B 세포 수용체(BCR) 경로의 다른 억제제의 경우에서 관찰된 바와 같이 이브루티닙을 사용한 치료 후 순환하는 CLL 림프구의 현저하지만 일시적인 증가를 종종 갖는다. 이브루티닙의 I 기 연구의 과정에서, 맨틀 세포 림프종(MCL)을 비롯한 다른 유형의 비-호지킨 림프종(NHL)을 갖는 치료받은 환자들 사이에서 유사한 효과가 인지되었다. 이 실시예에서, 본 발명자들은 MCL을 갖는 환자들 사이에서 이동된 세포의 패턴 및 표현형을 특징규명하였고 이 효과의 기작을 더 조사하였다. 이브루티닙(PCI-32765)으로 치료받은 MCL 환자로부터 수득된 말초 혈액 CD19⁺CD5⁺ 세포는 7일 후 치료 전에 비해 CXCR4, CD38 및 Ki67의 발현의 상당한 감소를 갖는다는 것을 발견하였다. 또한, 혈장 케모카인, 예컨대, MDC, MIP-1 β 및 CXCL13은 1주의 치료 후 40% 내지 60% 감소되었다. 기작적으로, 본 발명자들은 이브루티닙이 MCL 세포주의 BCR 및 케모카인 매개 부착 및 화학주성을 억제하였고, pBtk, pPLC γ 2, pErk 또는 pAkt의 BCR, 간질 세포 및 CXCL12/CXCL13 자극을 용량 의존적으로 억제하였다는 것을 발견하였다. 중요하게는, 이브루티닙은 공-배양에서 MCL의 슈도엠펜리폴리제시스를 용량 의존적으로 억제하였다. 본 발명자들은 Btk가 이차 림프 장기 내로의 MCL 세포의 귀소를 위해 필수적이고, 그의 억제가 말초 혈액 내로의 악성 세포의 침습을 야기한다는 것을 제안한다.
- [1063] **재료 및 방법**
- [1064] **약물 치료받은 환자로부터의 일차 인간 MCL 표본:** 사전 동의서를 갖는 ICH 및 헬싱키 선언 원칙에 의해 제공된 GCP 지침, 및 관련 심사위원회(들)에 의해 승인된 프로토콜에 따라 미국에서 PCYC-04753 또는 PCYC-1104 연구에 등록된 MCL 환자들로부터 혈액을 채취하였다. 전혈 샘플을 나트륨 헤파린 CPT 튜브(BD) 내로 채취하고 5분 동안 혼합한 후, 채취 장소에서 1500 rcf로 20분 동안 원심분리하였다. 샘플을 36시간 이내에 파마사이클릭스(Pharmacyclics)로 밤새 운반하였다. 층류 후드에서, PBMC를 상기 튜브의 상층으로부터 제거하고 PBS로 세척하고 사용할 때까지 액체 질소 중의 90% FBS + 10% DMSO(시그마, 미국 미조리주 세인트 루이스 소재)에서 동결하였다.
- [1065] **생체의 연구를 위한 세포주 및 일차 재료:** MCL 세포주 HBL2(제공: Dr. Wolfram Klapper, 독일 소재의 키엘 대학 병리학과), JeKo1(제공: Dr. Lydia Visser, 네덜란드 소재의 유니버시티 메디칼 센터 그로니겐 병리학과) 및 Mino(DSMZ, 독일 소재)를 10% 열 불활성화된 태아 소 혈청, 2 mM L-글루타민, 100 U/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신(라이프 테크놀로지스, 네덜란드 소재)으로 보충된 RPMI 1640에서 배양하였다. 공-배양 분석 및 이동 분석을 위한 Mino 세포 및 무린 간질 세포주 M2-10B4를 ATCC로부터 입수하여 각각 15% 또는 10% 태아 소 혈청으로 보충된 RPMI 배지에서 유지하였다. 모든 세포 배양 시약들을 라이프 테크놀로지스(미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)로부터 입수하였다.
- [1066] 생체의 연구를 위해, MCL 환자로부터 유래된 말초 혈액은 아카데미 메디칼 센터(AMC) 암스테르담의 혈액학과에 의해 제공되었다. PBMC를 피콜로 단리하였고, B 세포를 음성 선별을 이용한 MACS를 이용하여 정제하였다(밀테니 이 바이오텍). 이 연구는 인간 실험에 대한 AMC 의학위원회에 의해 수행되고 승인되었다. 사전 동의서는 헬싱키 선언에 따라 입수되었다.
- [1067] 헬싱키 선언에 따른 사전 동의서 및 NIH 심사위원회로부터의 승인을 이용하여, 국립 암 연구소 연구 #05-C-0170(<http://clinicaltrials.gov> identifier: NCT00114738)에 등록된 치료 무경험 MCL 환자들로부터 말초 혈액(PB) 및 림프절 생검(LN)을 채취하였다. 매칭된 PB 및 LN 샘플을 동일한 날에 수득하여 프로세싱하고 동시에 분석하였다. 단핵 세포를 밀도 구배 원심분리(피콜 림프구 분리 배지: 아이씨엔 바이오메디칼스(ICN Biomedicals))로 단리하고 사용할 때까지 액체 질소 중의 90% 태아 소 혈청(FBS) 및 10% 디메틸 설펝사이드(DMSO)(시그마)에서 생존가능하게 동결하였다.
- [1068] **항체:** 유세포측정에서 사용된 항체를 비디(BD)(미국 캘리포니아주 산 호세 소재)로부터 구입하여 설명서에 따라 사용하였다: CD3-V500, CD19-APCCy7, CD19-APC, CD5-PerCPCy5.5, CD5-FITC, CXCR4-PECy7, CXCR4-PE, CD38-PE, CD62L-PE, CCR7-V450, CXCR3-알렉사488, CXCR5-알렉사647, CD49d-APC, CD29-PE, CD44-V450, CD54-PE, CD11a-APC, CD11c-V450, CD18-FITC, CD40-PECy7, Ki67-알렉사488, Ig κ 경쇄-APC, Ig κ 경쇄-FITC. 웨스턴 블롯을 위해 사용된 항체: ERK1 및 ERK2에 대한 인-p44/42 MAP 인산화효소[T202/Y204], PKB/AKT에 대한 인-AKT[Ser473](뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs), 미국 매사추세츠주 입스위치 소재), BTK에 대한 인-BTK[Y551](비디 바이오사이언시스(BD Biosciences)), BTK에 대한 인-BTK[Y223](에피토믹스(Epitomics), 미국 캘리포니아주 버링감 소재) 및 PLC γ 2에 대한 인-PLC γ 2[Y759](비디 바이오사이언시스); 항-ERK2(C-14; 산타 크루즈 바이오테크놀로지(Santa Cruz Biotechnology), 미국 캘리포니아주 산타 크루즈 소재), 항-AKT(H-136; 산타 크루즈 바이오테크놀로지), 항-BTK(클론 53; 비디 바이오사이언시스), 염소 F(ab)'₂ 항-인간 IgM(LE/AF; 서던 바이오텍, 미국 알라바마주 버밍햄 소재), 호스라디쉬 퍼록시다제(HRP)-접합된 토끼 항-마우스 및 HRP-접

합된 염소 항-토끼(DAKO, 미국 텍사스주 휴스턴 소재).

[1069] **시험관내 실험을 위한 화합물 및 시약:** 이브루티닙을 파마사이클릭스(미국 캘리포니아주 서니베일 소재)로부터 구입하였고, R406을 악손 메드켄(Axon Medchem)(네덜란드 그로니겐 소재)으로부터 구입하였고, 워트만닌 및 포볼(phorbol) 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA)를 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)(미국 미조리주 세인트 루이스 소재)로부터 구입하였고, 재조합 인간 sVCAM-1, 인간 혈장 피브로넥틴, BSA(분획 V), rhCXCL12 및 rhCXCL13을 알앤디 시스템스(R&D Systems)(미국 미네소타주 미네아폴리스 소재)로부터 구입하였고, rhCCL19 및 rhCCL21을 엠티-디아그노스틱스(MT-diagnostics)(네덜란드 비브이 소재)로부터 구입하였고, 폴리-1-라이신(PLL)을 시그마-알드리치로부터 구입하였다.

[1070] **MCL 표현형분류:** 동결된 PBMC를 37°C 수조에서 해동하고 RPMI + 10% FBS에 재현탁하고 표현형분류 분석 전 2시간 동안 37°C 및 5% CO₂ 항온처리기 내의 5 ml 폴리프로필렌 튜브(비디-팔콘)에서 회수하였다. PBMC를 PBS + 2% FBS로 세척하고 펠렛화하고 표현형분류 표면 항체를 함유하는 PBS + 2% FBS에 재현탁하였다. 모든 염색 각테일을 중복 튜브로 런닝시켰다. 세포를 30분 동안 염색하고 PBS로 세척하고 1300 rpm에서 5분 동안 펠렛화한 후 PBS + 1.6% 파라포름알데하이드(일렉트론 마이크로스코피 서비스, 미국 펜실베이니아주 핏필드 소재)에서 고정시켰다. Ki67에 의해 증식에 대해 분석될 세포를 -20°C에서 70% 에탄올로 밤새 투과가능하게 만들고 PBS로 재수화하고 Ki67 항체로 염색하였다.

[1071] **유세포측정:** 비디 FACS 캔토(Canto) II(비디, 미국 캘리포니아주 산 호세 소재)를 모든 유세포측정 수집을 위해 사용하였다. 상기 기구를 제조자의 권고에 따라 유지하였다. CS&T 비드(비디)를 제조자의 설명서에 따라 기준 및 재현가능성 측정을 위해 매일 사용한다. 인유동(Phosphorflow) 분석을 기재된 바와 같이 염색하고 수행하였다. 상기 항체들을 비디 콤프비드 플러스(CompBead Plus)와 함께 사용하여 보상 셋팅 및 항체 염색 일관성을 확립하였다. 10,000개의 CD19⁺ 세포를 각각의 염색 샘플로부터 수집하였다. 플로우조(FlowJo) 7.6(트리스타(Tree Star), 미국 오레곤주 애쉬랜드 소재)를 이용하여 데이터를 분석하고 정량하였다.

[1072] **공-배양 분석:** M2-10B4 간질 세포 및 B 세포주 Mino의 공-배양을 문헌(Burger et al. Blood. 1999;94(11):3658-3667)의 방법에 따라 확립하였다. Mino 세포를 37°C에서 비히클, 백일해 독소(시그마) 또는 이브루티닙으로 1시간 동안 처리하고 배지로 세척한 후 간질 세포의 전면생장 단일층을 함유하는 플레이트에 첨가하였다. 공-배양물을 37°C에서 5시간 동안 밤새 항온처리하여 Mino 세포가 간질 세포 층 아래로 이동할 수 있게 한 후, 이동되지 않은 세포를 제거하기 위해 광범위하게 세척하였다. 생존 세포 트레이서(tracer) 염료를 사용하는 공-배양을 위해, 먼저 제조자의 설명서에 따라 알렉사 플루오르 셀트랙커(Alexa Fluor CellTracker)(라이프 테크놀로지스, 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)를 세포에 적재하였다. 현미경관찰을 위해, 세포를 파라포름알데하이드로 고정시키고 DAPI 탐재 배지(벡타실드(Vectashield), 벡터 레이보레이토리스(Vector Laboratories), 미국 캘리포니아주 버링감 소재)로 슬라이드 상에 탐재하였다. 공-배양물에서의 Mino 세포의 이동을 유세포측정으로 정량하기 위해, 세포를 트립신으로 처리하고 APC-Cy7-표지된 항-CD19 항체(비디 레이보레이토리스)로 염색하였다. 비디 캔토II 유세포측정기 상에서 카운트브라이트 애플솔루트 카운팅(CountBright Absolute counting) 비드(라이프 테크놀로지스)를 사용하여 세포의 수를 세었다.

[1073] **Mino 세포에서의 액틴 중합:** Mino 세포를 37°C에서 무혈청 배지 중의 커버슬립에 30분 동안 부착시킨 후, DMSO, 백일해 독소 또는 이브루티닙으로 1시간 동안 처리하였다. 세포를 파라포름알데하이드로 고정시키고, 트립톤 X-100으로 투과가능하게 만들고 알렉사 플루오르495-표지된 팔로이딘(몰레큘라 프로브스(Molecular Probes), 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)으로 염색하였다. DAPI를 함유하는 벡타실드 탐재 배지(벡터 레이보레이토리스)를 사용하여 커버슬립을 유리 슬라이드 상에 탐재하였다. 63x/1.40 오일-침지 플랜-아포크로맷(Plan-Apochromat) 대물렌즈를 사용한 제이스(Zeiss) 악시오플랜(Axioplan)2 현미경 상에서 현미경관찰을 수행하였고, 제이스 악시오캠(AxioCam) MRm CCD 카메라 및 악시오비전(AxioVision) v.4.8 소프트웨어를 사용하여 영상을 획득하였다. 밀도측정을 위해, 각각의 조건에 대해 30개 이상의 세포를 영상화하였다.

[1074] **부착 분석:** 세포 부착 분석을 본질적으로 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다. 구체적으로, 10 µg/ml 피브로넥틴 또는 500 ng/ml VCAM-1 및 4% BSA를 함유하는 PBS로 4°C에서 밤새 코팅되었거나 1 mg/ml 폴리-1-라이신(PLL)으로 37°C에서 15분 동안 코팅되었고 RPMI 1640 중의 4% BSA로 37°C에서 2시간 동안 차단된 EIA/RIA 96웰 플레이트(코스타) 상에서 부착 분석을 삼중으로 수행하였다. 세포를 100 nM 이브루티닙, 100 nM 워트만닌 및 1 µM R406으로 전처리하였거나 1% BSA를 함유하는 RPMI로 1시간 동안 37°C에서 전처리하였다. 그 후, 세포를 100 ng/ml의 염소 (Fab')₂ 항-인간 IgM 또는 50 ng/ml PMA로 자극하였고, 1.5x10⁵개의 Namalwa 또는 3x10⁵개의 CLL

세포를 100 μ l/웰의 양으로 즉시 플레이팅하고 37°C에서 30분 동안 항온처리하였다. 1% BSA를 함유하는 RPMI로 플레이트를 광범위하게 세척하여 부착되지 않은 세포를 제거한 후, 부착 세포를 PBS 중의 10% 글루타르알데하이드로 10분 동안 고정시킨 후 20% 메탄올 중의 0.5% 크리스탈 바이올렛으로 45분 동안 염색하였다. 물로 광범위하게 세척한 후, 염료를 메탄올로 용출하고 40분 후 흡광도를 분광광도계(멀티스칸 RC 분광광도계, 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific), 미국 펜실베이니아주 필라델피아 소재) 상에서 570 nm에서 측정하였다. 배경 흡광도(첨가된 세포 없음)를 차감하였다. 4% BSA로 코팅된 웰에서 측정되었을 때, 비특이적 부착으로 인한 흡광도는 항상 항-IgM-자극된 세포의 흡광도의 10% 미만였다. 고정 전에 웰을 세척하지 않으면서 세포를 PLL로 코팅된 웰에 적용함으로써 최대 부착(100%)을 확인하였다. 전처리되지 않은 항-IgM-자극된 세포의 부착을 100%로 표준화하였고, 막대는 각각 삼중으로 분석된 독립적인 실험들의 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다.

[1075] 케모카인 100 ng/ml CXCL12, 100 ng/ml CXCL13, 100 ng/ml CCL19 또는 100 ng/ml CCL21을 500 ng/ml VCAM-1과 함께 고정시켰다는 점을 제외하고 전술된 바와 같이 케모카인 매개 부착을 분석하였다. 세포를 플레이트에 적용한 후 플레이트를 직접적으로 회전시켰고, 세포가 2분 동안 부착되게 하였다.

[1076] 대안적으로, 혈청 결핍 세포를 먼저 자극하고 기재된 바와 같이 부착시킨 후, 이브루티닙(1 μ M)을 37°C에서 2시간 동안 첨가한 다음, 플레이트를 세척하여 결합되지 않은 세포를 제거하였다.

[1077] **이동 분석:** 이동 분석을 본질적으로 기재된 바와 같이 수행하였다(de Gorter et al. *Immunity*. 2007;26(1):93-104; de Gorter et al. *Blood*. 2008;111(7):3364-3372). 구체적으로, 500 ng/ml VCAM-1로 코팅된 트랜스웰(공극 크기 5 μ m, 코스타)을 사용하여 이동 분석을 삼중으로 수행하였다. 하부 구획은 100 ng/ml CXCL12를 함유하였다. 0.5% BSA를 함유하는 RPMI 중의 100 nM 이브루티닙으로 37°C에서 1시간 동안 전처리한 세포를 상부 구획에 적용하고 37°C에서 2시간 동안 이동할 수 있게 하였다. 이동된 생존 세포의 양을 FACS로 측정하고 투입물의 백분율로 표현하였다.

[1078] **면역블롯팅:** 면역블롯팅을 본질적으로 기재된 바와 같이 수행하였다(de Rooij et al. *Blood*. 2012;119(11):2590-2594; de Gorter et al. *Blood*. 2008;111(7):3364-3372). 구체적으로, RPMI ml 당 10^7 개의 세포를 37°C에서 100 nM 이브루티닙으로 1시간 동안 전처리하였다. 100 ng/ml 염소 항-인간 IgM, (Fab')₂ 또는 100 ng/ml CXCL12로 5분 동안 (또는 표시된 바와 같이) 자극한 후, 세포를 SDS-PAGE 샘플 완충제에서 직접적으로 용해시켰다. 2×10^5 개의 세포를 10% SDS-PAGE 겔 상에 적용하고 토끼 항-인-ERK1/2(셀 시그널링(Cell Signaling), 미국 매사추세츠주 댄버스 소재), 토끼 항-인-AKT, 마우스 항-인-BTK 또는 마우스 항- β -액틴으로 블롯팅한 후, HRP-접합된 염소 항-토끼 또는 토끼 항-마우스로 블롯팅하고 향상된 화학발광(지이 헬스케어, 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재)으로 현상하였다. 동등한 발현 및 적재를 확인하기 위해, 블롯을 스트립핑하고 항체 토끼 항-ERK2, 토끼 항-AKT 및 마우스 항-BTK와 함께 항온처리하였다.

[1079] **통계 분석:** 그래프패드 프리즘 4.0(미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재)을 사용하여 분석을 수행하였다. 본페로니 사후 비교를 이용한 ANOVA를 이용하여 통계적으로 유의한 차이를 측정하였거나, 비대응 양측 스튜던트 t-검정을 이용하여 2개의 평균들 사이의 유의차를 측정하였다. 1개 샘플 t-검정을 이용하여 평균들 및 표준화된 값들 사이의 유의차를 측정하였다(100%). *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

[1080] **결과**

[1081] **이브루티닙을 MCL 환자에게 투여한 후 절대 림프구 총수(ALC)의 일시적인 증가**

[1082] 다양한 B 세포 악성 종양을 갖는 환자들이 등록한 I 기 연구에서, MCL 환자들(n=9)을 35일 주기에서 이브루티닙으로 치료하였는데, 이때 상기 약물은 주기들 사이에 7일 휴약기를 가지면서 28일 동안 1일 1회 투여되었다. 이들 조건들 하에서, 증가하는 ALC 및 감소하는 ALC의 주기적 패턴이 관찰되었다. 이것은 처음 수주의 치료 후 ALC의 증가에 이어서 7일 휴약기 후 기준으로의 복귀에 의해 입증되었다. 이 주기적 ALC 패턴은 치료의 지속기간 동안 계속되었다. 이브루티닙 치료의 과정 동안, 수직 직경의 합(SPD)에 의해 측정된 종양 부피는 치료의 2, 4 및 6 주기 후 평가 동안 평균 80%까지 감소되었다. 따라서, 치료의 처음 6 주기 동안, 본 발명자들은 이들 환자들에서 림프절 반응과 동반되는 증가하고 감소하는 말초 혈액 ALC의 톱니형 패턴을 관찰하였다. ALC의 동일한 증가가 후속(2 기) 연구에서 관찰되었는데, 이때 MCL 환자들은 휴약기 없이 1일 당 560 mg의 고정된 용량으로 치료받았다. 이 시험에서, ALC는 2주 내지 4주의 약물 치료 후 100% 내지 150%까지 증가하였다. ALC의 증가는 제2 주기의 말기까지 관찰된 ALC의 현저한 감소와 함께 일시적이었다. ALC의 계속된 감소는 주기 4 또는 5에서 차츰 감소될 때까지 관찰되었다.

- [1083] 상승된 ALC는 경쇄 제한된 $CD19^+CD5^+$ 세포의 증가에 기인한다.
- [1084] 이브루티닙에 의해 증가된 림프구의 집단을 정의하기 위해, 1주의 치료 전(D1) 및 후(D8) 단리된 환자의 PBMC를 CD3, CD19 및 CD5로 염색하고 유세포측정으로 분석하였다. 증가된 림프구는 $CD3^+CD19^+CD5^+$ 로서 특정규명되었고, 상기 림프구 집단에서 $CD19^+CD5^+$ 세포의 절대 총수 및 백분율은 1주의 이브루티닙 치료 후 유의하게 증가한 반면 ($p<0.05$), $CD19^+CD5^-$ 집단은 그러하지 않았다. 예시적인 환자가 도 35에 제시되어 있는데, 이때 약물 치료 전 $CD19^+CD3^-$ 집단 및 $CD19^+CD5^+$ 집단은 각각 9.29% 및 84.4%이었고 1주의 치료 후 63% 및 98.8%까지 증가하였다. $CD19^+CD3^-CD5^+$ 세포는 경쇄 제한된 세포이었는데(데이터는 제시되지 않음), 이는 아마도 1주의 약물 치료 후 말초에서 증가된 순환하는 MCL 세포를 반영한다. 몇몇 경우, 이동된 세포는 $CD45^{dim}$ 소세포의 상이한 하위세트를 포함하였는데, 이것도 MCL과 일치한다.
- [1085] 표적 BTK의 완전한 억제가 이들 환자들에서 달성되었는지를 확인하기 위해, 경쟁 결합 형광 프로브 분석을 이용하여 MCL 환자의 PBMC에서 이브루티닙에 의한 BTK 활성 부위의 점유를 평가하였다. 1주의 치료 후 평균 90% 초과 표적 점유가 환자들에서 관찰되었다.
- [1086] 말초 $CD19^+CD5^+$ 집단은 $CXCR4^{lo}CD38^{lo}$ 이고 약물 치료 후 Ki67에서 감소된다.
- [1087] 다음으로, 본 발명자들은 조직으로의 이동 및 귀소에 관여하는 것으로 공지된 케모카인 수용체인 CXCR4의 발현에 대해 $CD19^+CD5^+$ 세포를 분석하였다. CXCR4의 표면 발현은 1주의 약물 치료 후 $CD19^+CD5^+$ 집단에서 유의하게 감소되었다($p<0.05$)(도 36A). CLL 환자들에서 CXCR4 및 CD38 발현은 말초 혈액 중의 CLL 세포에 비해 림프절 체류 세포에서 보다 낮다는 것이 보고되어 있다. 이것 때문에, 본 발명자들은 환자-매칭된 림프절 및 말초 혈액 체류 MCL 세포 상에서의 CXCR4 및 CD38 발현을 분석하였다. CXCR4 발현은 조사된 모든 3명의 환자들에서 말초 혈액에 비해 LN으로부터 단리된 MCL 세포에서 더 낮았다(도 36D). 이것은 관찰된 새로 순환하는 $CXCR4^{lo}$ MCL 세포의 집단과 일치하고 LN과 같은 조직으로부터 유래된 이동된 세포와 일치한다. 이 개념은 동일한 기간 동안 관찰된 림프절병증의 현저한 감소에 의해 더 뒷받침된다. 이동된 집단의 추가 연구는 LN 체류 MCL 세포에서 발견된 증가된 CD38 발현에 상응하는 높은 $CD38^+$ 발현을 개시하였다(도 36B/D). $CD38^+$ 세포에서의 이 초기 증가는 $CD19^+CD5^+$ 세포에서 치료 후 유의하게 감소된 반면($p<0.01$), (일관되게 낮은 $CD38$ 발현을 갖는) $CD19^+CD5^-$ 세포는 유의하게 변경되지 않았다(도 36B/C).
- [1088] 다음으로, 본 발명자들은 증식 성능뿐만 아니라 이동된 분획에서의 귀소 및 이동의 마커에 대한 변화를 조사하였다. 세포내 Ki67 발현은 치료 후 유의하게 감소되었다($p<0.05$)(도 36C). 인-유세포측정에 의해 입증된 바와 같이, 인산화된 ERK도 치료 전 및 후 환자의 $CD20^+CD5^+$ 하위집단에서 감소되었다. pErk 발현은 건강한 지원자에 비해 MCL 환자의 $CD20^+CD5^+$ 세포에서 일반적으로 더 높았고 이브루티닙 치료에 의해 감소되었지만(도 36C, 하부 패널), 이들 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.
- [1089] 또한, 귀소에 있어서 중요한 케모카인들(MDC, MIP-1 β , CXCL13 및 CXCL17)은 1주의 치료 후 평균 50% 초과 수 준까지 감소되었다. 치료의 제1 주기의 말기까지, MIP-1 β 및 MDC의 감소 이외에 IL-10 및 TNF- α 도 50%까지 감소되었다(도 36E).
- [1090] 이브루티닙은 MCL/간질 공-배양물에서 슈도엠펜리폴리에시스를 억제한다.
- [1091] 이브루티닙으로 치료받은 MCL 환자에서 ALC의 일시적 증가는 림프절 또는 조직 구획 내에서의 세포 부착 및 이동의 파괴에 기인할 수 있다. 이를 연구하기 위해, 본 발명자들은 시험관내에서 약물의 효과를 확인하기 위한 MCL-간질 세포 공-배양을 확립하였다. 일차 MCL 세포 또는 Mino 세포주를 무린 골수 간질 세포 M2-10B4와 함께 공-배양물에서 생장시켰다. 본 발명자들은 일차 MCL 세포 또는 Mino 세포 둘다가 부착되었고 M2-10B4 세포 아래로 신속히 이동하였다는 것(슈도엠펜리폴리에시스)을 발견하였다. 광학 현미경관찰에 의해 입증된 바와 같이 이브루티닙에 의한 슈도엠펜리폴리에시스의 유의한 억제가 관찰되었고, 4시간의 공-배양 후 약한 세척에 의해 수집된 $hCD19^+$ 세포의 유세포측정을 이용하여 공-배양물에 남아있는 Mino 세포 또는 일차 MCL의 수를 정량하였다(도 37a 및 37b, 좌측 패널). 이브루티닙은 간질 세포 아래로의 Mino 세포의 이동을 용량 의존적으로 억제하였고, 억제는 100 nM($p<0.01$) 및 1000 nM($p<0.001$)에서 유의하였다. Mino 세포 이동의 억제에 대한 양성 대조군

으로서 사용된, 잘 연구된 GPCR 억제제인 백일해 독소는 200 ng/ml에서 이동을 유의하게 억제하였다($p < 0.001$). 또한, B 세포 귀소에 중요한 케모카인이고 간질 세포에 의해 생성되는 CXCL12는 팔로이딘 형광 현미경관찰에 의해 평가되었을 때 Mino 세포의 피질 액틴을 증가시켰고, 이 반응도 10 nM 및 100 nM에서 이브루티닙 치료에 의해 용량 의존적으로 유의하게 억제되었다($p < 0.001$)(도 37a, 우측 패널). 100 nM에서 이브루티닙은 공-배양물에서 일차 MCL의 액틴 중합도 억제하였다($p < 0.001$)(도 37b, 우측 패널).

[1092] 이브루티닙은 MCL/간질 공-배양물에서 Btk 활성을 억제하고 간질 세포에 의해 유도된 케모카인 및 사이토카인 분비를 억제한다.

[1093] 간질 세포와의 공-배양물에서 MCL 세포에 대한 약물의 효과를 더 이해하기 위해, Mino 세포를 약물로 처리하고 무린 간질 세포(M2-10B4)와 공-배양하거나 항-IgM으로 자극하였다. 이브루티닙은 단독으로 배양되었거나 M2 세포와 공-배양된 Mino 세포에서 pBtk, pPLC γ 2 및 pAkt를 용량 의존적으로 억제하였다. 컨디셔닝된 배지의 케모카인 및 사이토카인 농도를, 단독으로 배양되었거나, M2 간질 세포와 공-배양되었거나 항-IgM으로 자극되었고 이브루티닙으로 처리된 MCL 세포주로부터 측정하였다. M2와의 공-배양 시 신호전달 단백질의 검출가능한 활성화의 결여에도 불구하고, Mino 세포는 BCR 자극 또는 공-배양 후 케모카인 및 사이토카인 분비를 증가시켰다. 유사한 결과가 Jeko 세포주를 사용한 경우 관찰되었다. 이브루티닙은 BCR 활성화 후 또는 공-배양에서 인간 IL-10, MDC, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF α , CCL17 및 CCL21의 생성을 용량 의존적으로 강력하게 억제한 반면, 무린 간질 세포 단독은 인간 케모카인 또는 사이토카인을 생성하지 못하였다. 유사하게, 이브루티닙은 M2-10B4 또는 인간 간질 세포주 HS-5와의 공-배양에서 Jeko1 세포의 IL-10, MDC, MIP-1 α , MIP-1 β 및 TNF α 의 생성을 억제하였다. MCL 세포주를 사용하였을 때 이들 시험관내 결과는 이브루티닙으로 치료받은 환자에서 혈장 케모카인/사이토카인 감소와 우수한 상관관계를 갖는다.

[1094] 이브루티닙은 시험관내에서 BCR 및 케모카인 매개 부착 및 이동을 억제한다.

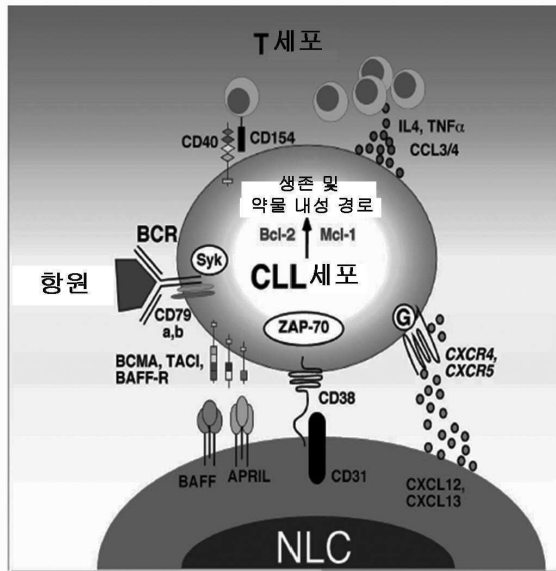
[1095] 본 발명자들은 MCL 세포주 Mino, Jeko1 및 JVM-1의 이동 및 부착에 대한 이브루티닙의 직접적인 효과를 측정하였다. 먼저, Btk 신호전달에 대한 이브루티닙의 효과를 이들 MCL 세포에서 측정하였다. 예측된 바와 같이, 이브루티닙은 항-IgM 및 케모카인 CXCL12 및 CXCL13 자극 후 Btk 및 다운스트림 신호전달 단백질 PLC γ 2, MAP 인산화효소 Erk, JNK 및 Akt의 인산화를 억제하였다. CXCR4, CXCR5, CCR7, 표면 IgM 및 α 4 β 1 인테그린의 세포 표면 발현을 유세포측정으로 확인하였고, 약물을 사용하여 후속 시험관내 부착 및 화학주성 분석을 수행하였다. 이브루티닙은 100 nM(이브루티닙의 임상적으로 적절한 농도)에서 피브로넥틴 또는 VCAM1 상의 Jeko1 및 HBL1 세포의 항-IgM 자극된 부착을 50% 내지 70% 초과 억제도로 유의하게 억제하였다. 이브루티닙에 의한 부착의 억제도 용량 의존적이었다. 유사하게, VCAM1 또는 피브로넥틴에의 Mino 및 Jeko1 세포 둘다의 부착은 CXCL12 또는 CXCL13 활성화 후 100 nM에서 이브루티닙에 의해 억제되었다. 억제도는 Jeko1 세포(20% 내지 30%)에서보다 Mino 세포(50% 내지 70%)에서 더 높았다. 부착의 변화 이외에, 본 발명자들은 이브루티닙이 Mino, Jeko1 및 JVM-1 세포의 CXCL12-유도된 이동을 용량 의존적으로 억제하였고, 이때 Mino 및 Jeko1 세포는 JVM-1 세포보다 약물에 더 민감하다는 것을 발견하였다. 또한, 이브루티닙은 Mino 세포의 CXCL13 자극된 이동을 1 nM부터 1 μ M 까지 용량 의존적으로 유의하게 억제하였다.

[1096] 다음으로, 본 발명자들은 일차 MCL 세포에서 신호전달 및 부착에 대한 이브루티닙의 효과를 조사하였다. Y223의 인산화는 정상 B 림프구에 비해 MCL 세포에서 증가되었는데, 이것은 악성 B 세포에서의 상승된 BCR 신호전달과 일치한다. 이브루티닙은 Btk의 자가인산화 부위인 Y223 및 Y551(Src-패밀리 인산화효소에 의해 인산화된 티로신) 상에서 일차 MCL 및 정상 B 세포 둘다에서 pBtk를 억제하였고 10 nM 이상의 농도에서 Y759 및 Y1217 상에서 pPLC γ 2를 감소시켰다. 이들 결과는 이브루티닙이 MCL 일차 세포에서 Btk 활성을 직접적으로 억제한다는 것을 입증한다. 중요하게는, 이브루티닙은 일차 MCL 세포에서 100 nM에서 VCAM1에의 CXCL12 또는 CXCL13 활성화된 부착뿐만 아니라 피브로넥틴에의 BCR 자극된 부착도 억제하였다. 이들 일차 세포에서의 억제는 약 10% 내지 20%이었고, 크기는 MCL 세포주에 비해 덜 현저하였지만, 억제는 통계적으로 유의하였다.

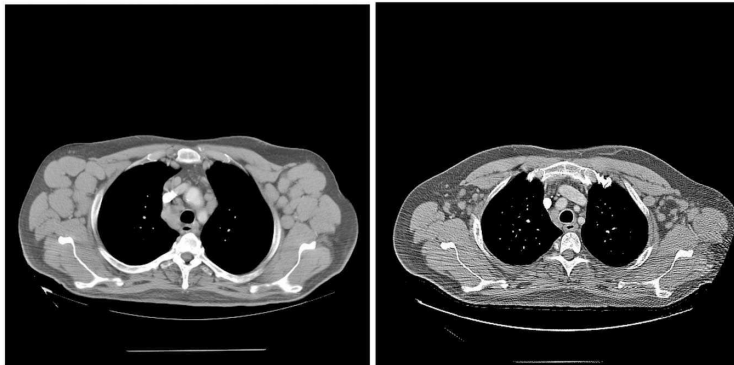
[1097] 이들 연구들은 이브루티닙이 MCL 세포주뿐만 아니라 일차 MCL 세포에서도 BCR, CXCL12 및 CXCL13에 의해 활성화된 부착 및 이동을 억제하고, 이것은 이들 세포들에서의 Btk 억제와 관련되어 있다는 것을 총체적으로 입증한다.

도면

도면1



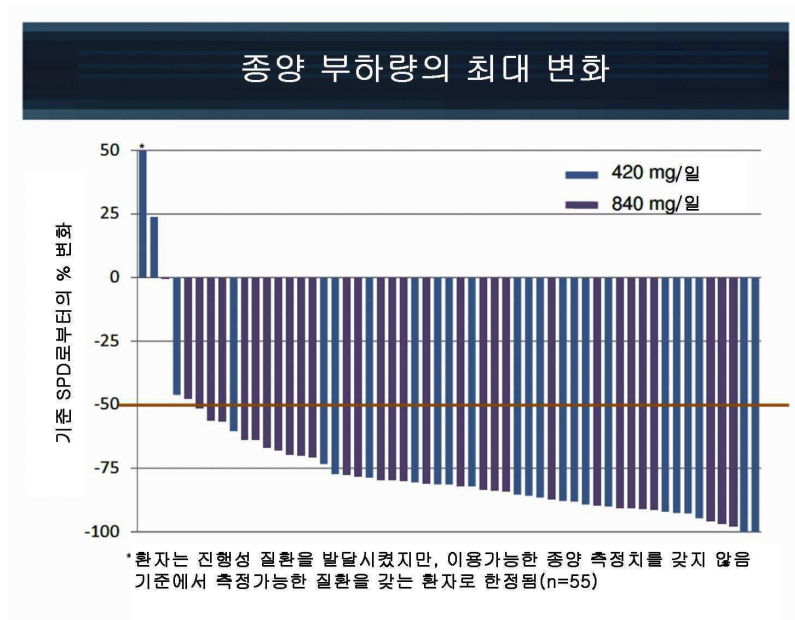
도면2



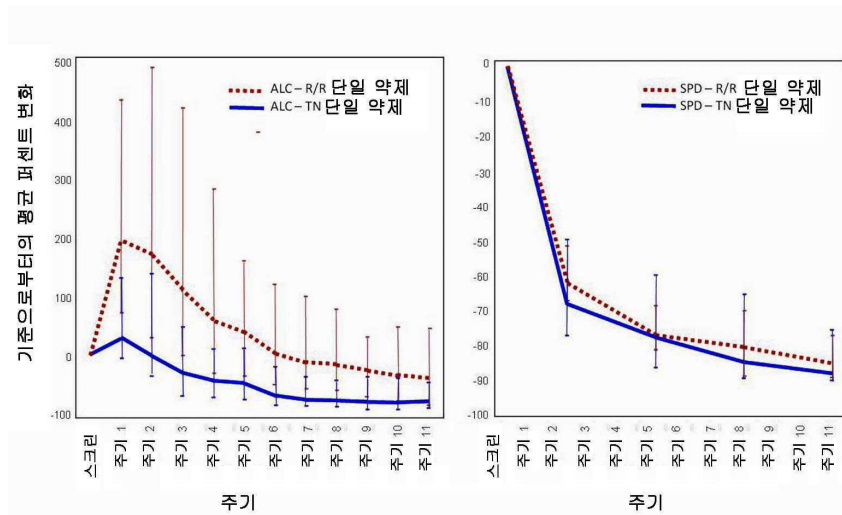
Btk 억제제를 사용한 치료 전

Btk 억제제를 사용한 치료 후

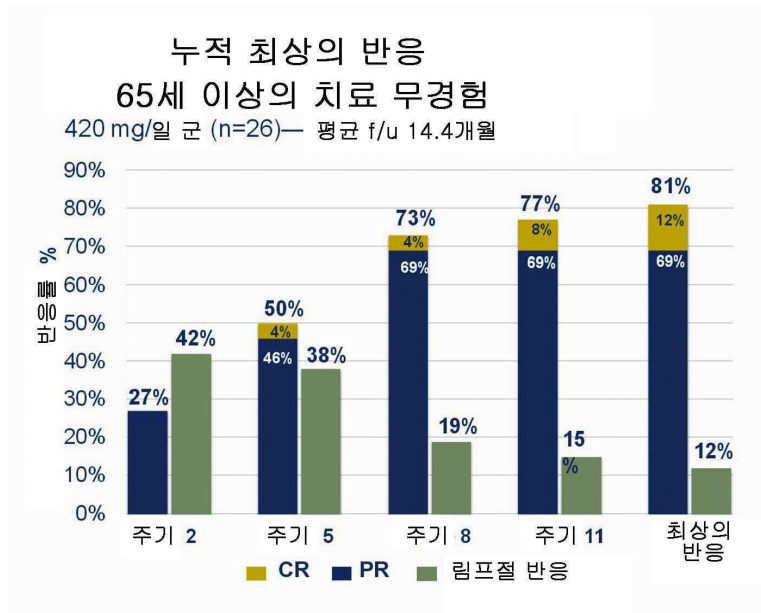
도면3



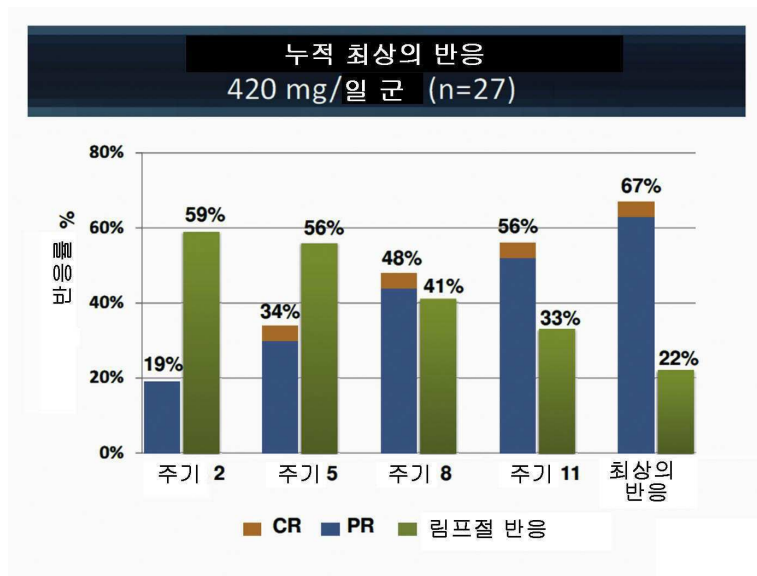
도면4



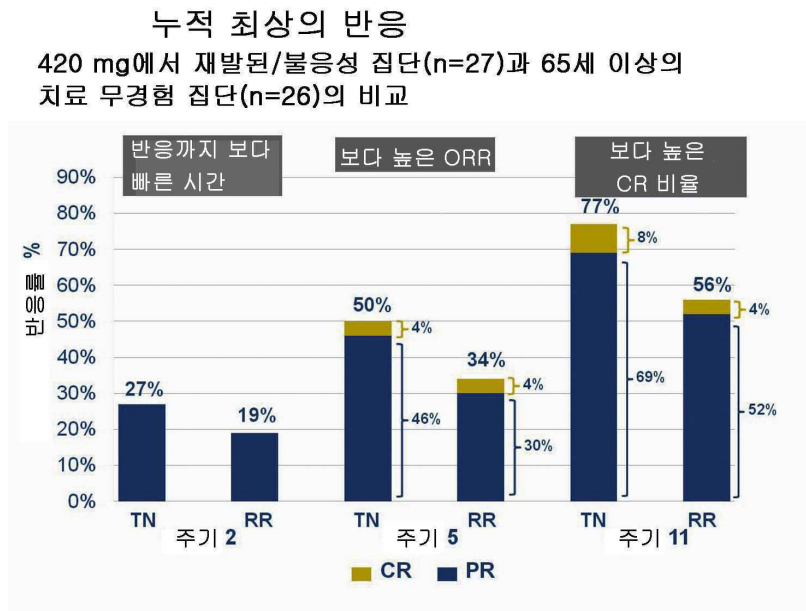
도면5



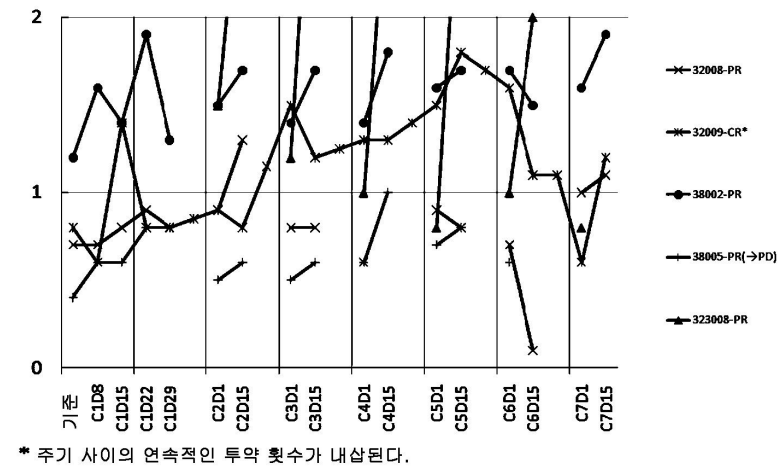
도면6



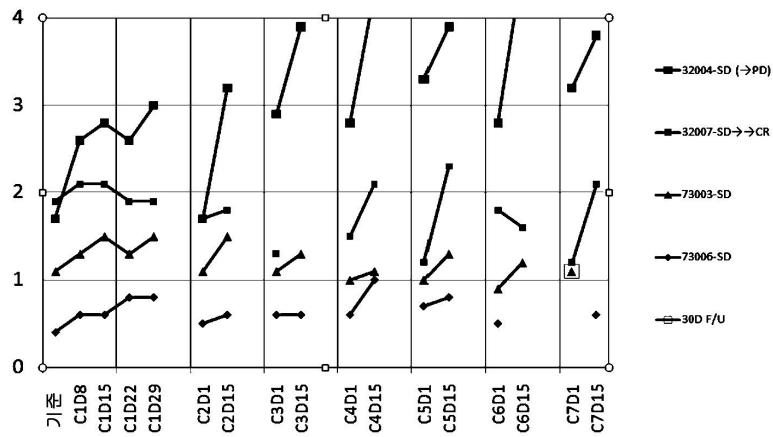
도면7



도면8

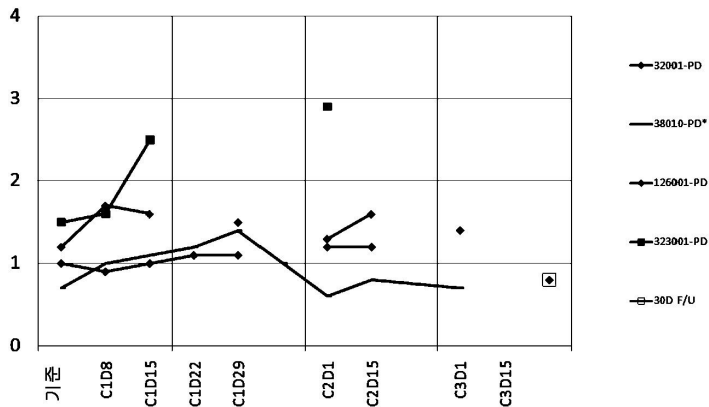


도면9



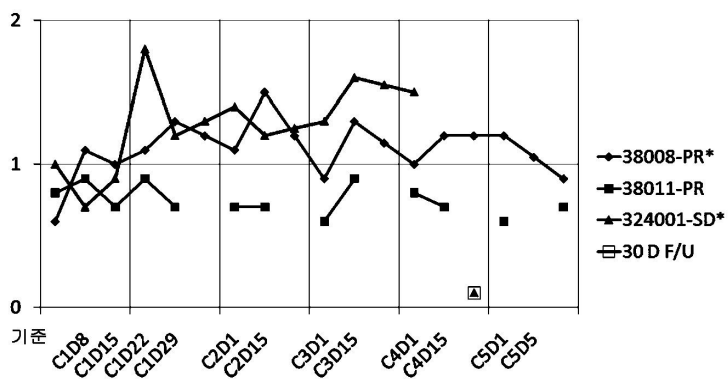
* 주기 사이의 연속적인 투약 횟수가 내삽된다.

도면10



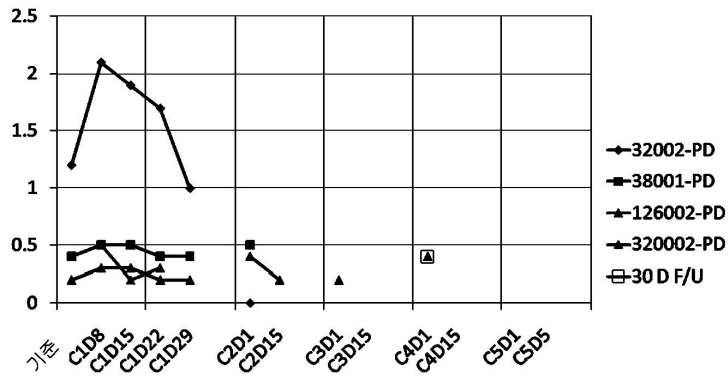
* 주기 사이의 연속적인 투약 횟수가 내삽된다.

도면11

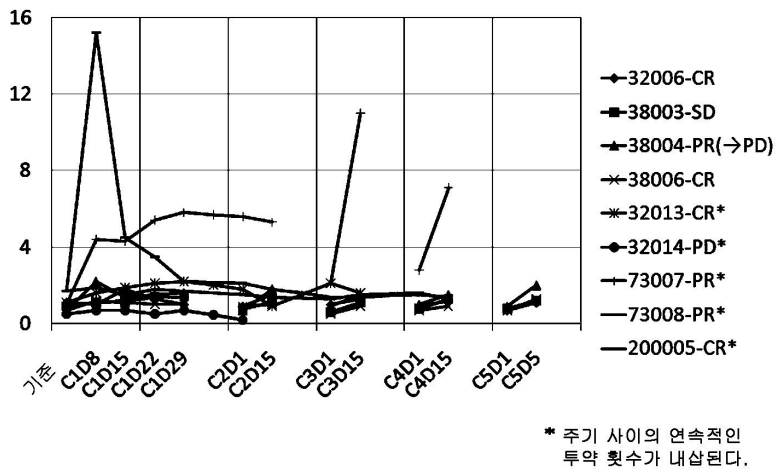


* 주기 사이의 연속적인 투약 횟수가 내삽된다.

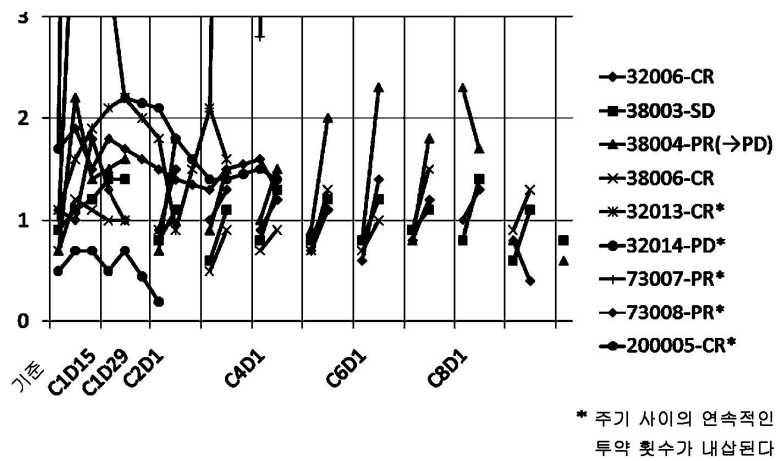
도면12



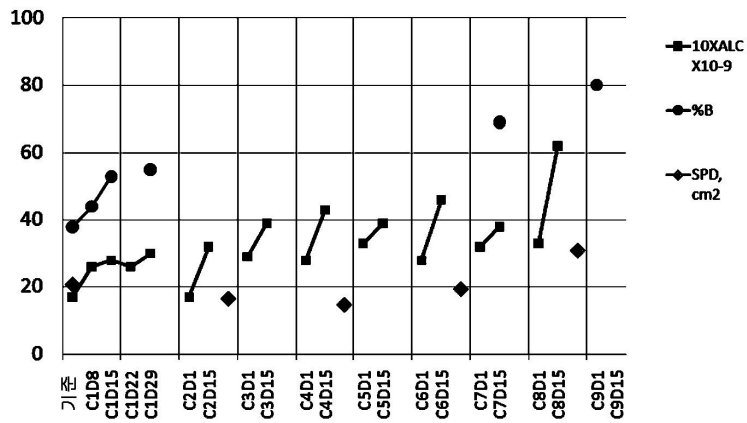
도면13



도면14

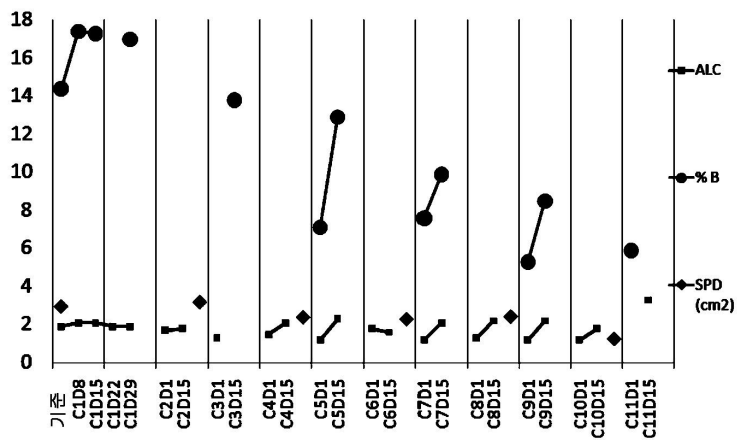


도면15

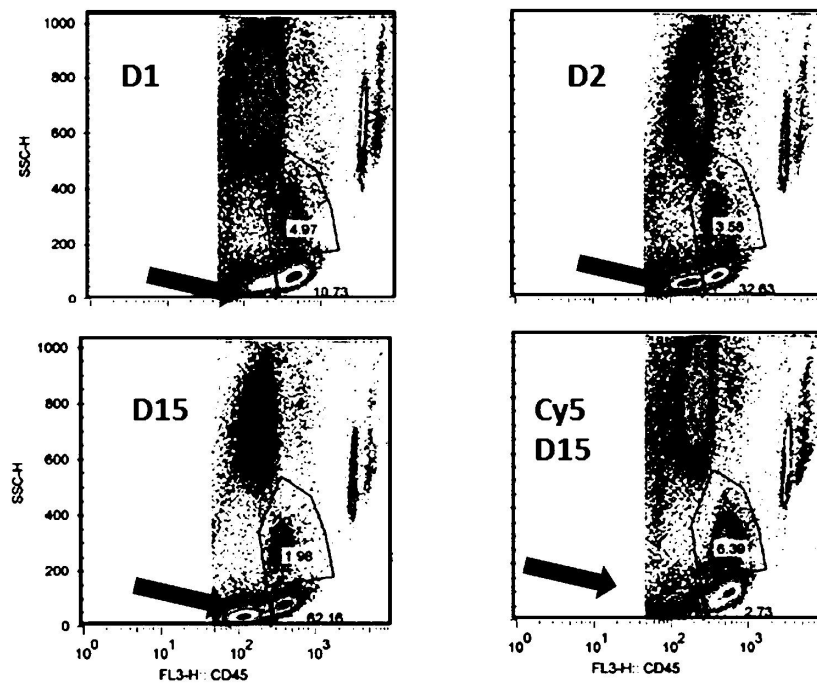


* 주기 사이의 연속적인 투약 횟수가 나뉘었다.

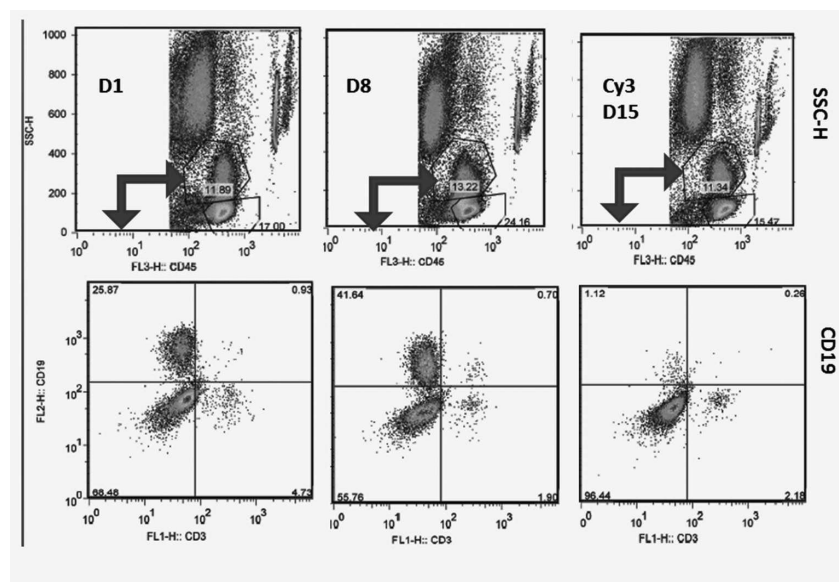
도면16



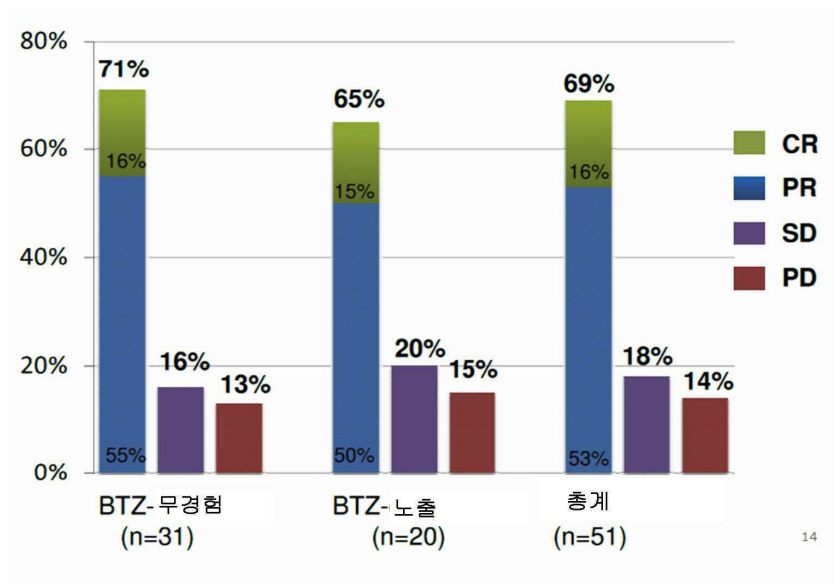
도면17



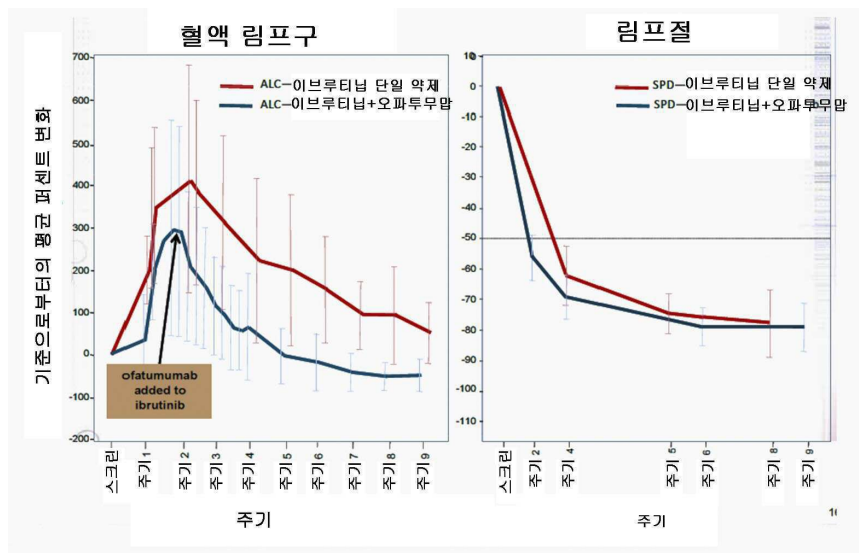
도면18



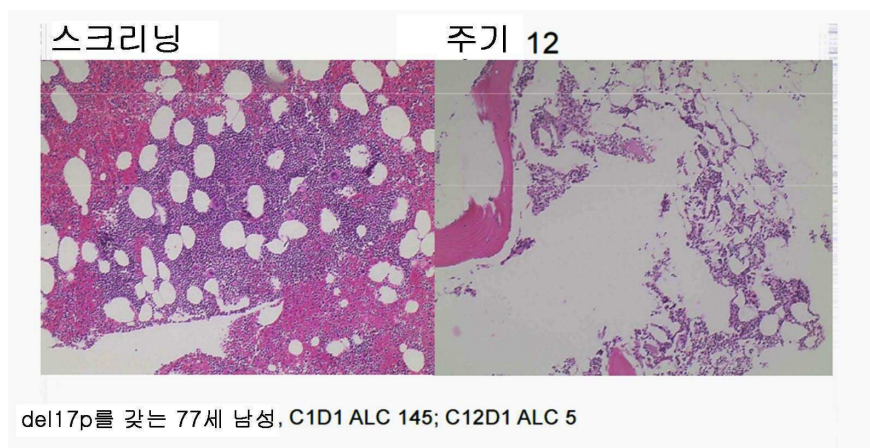
도면19



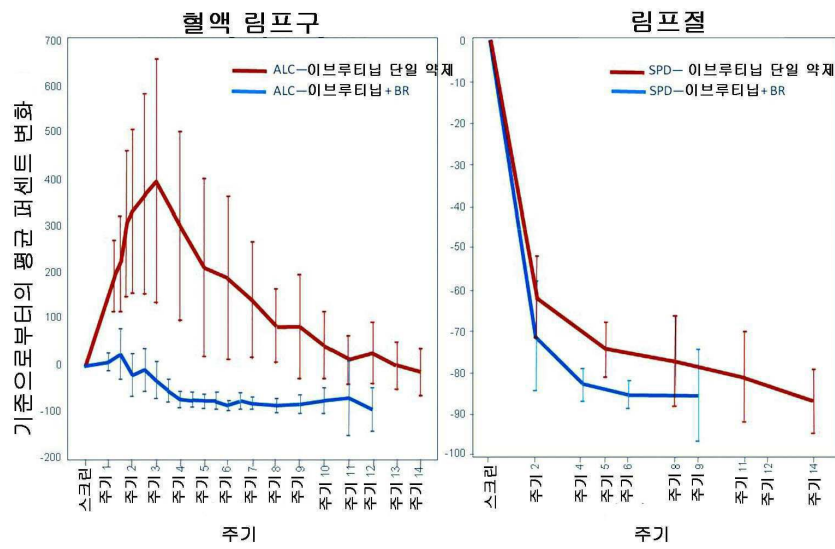
도면20



도면21



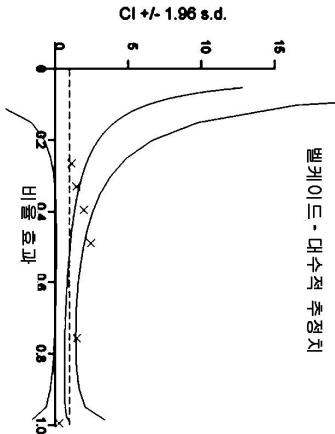
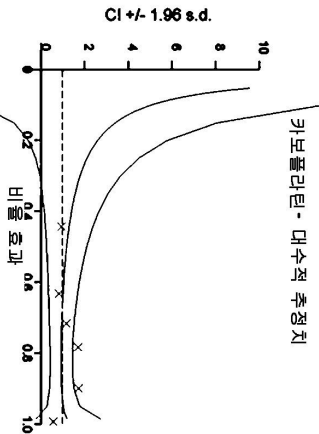
도면22



도면23

	Btk 억제제 (uM)	카보플라틴 (uM)
GI50	0.096	15.382
r	0.994	0.990

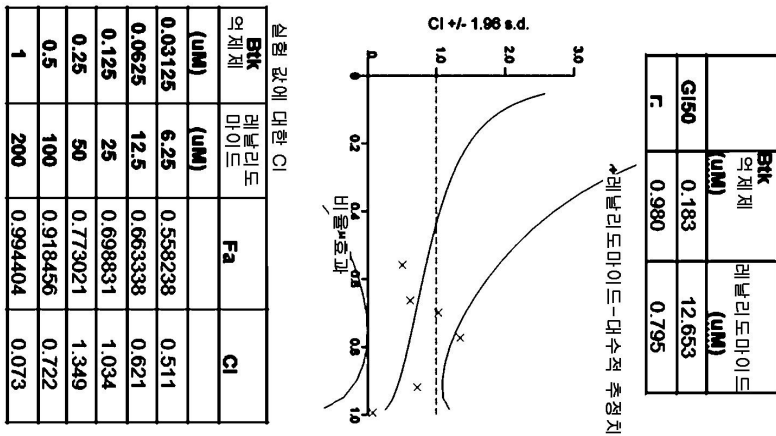
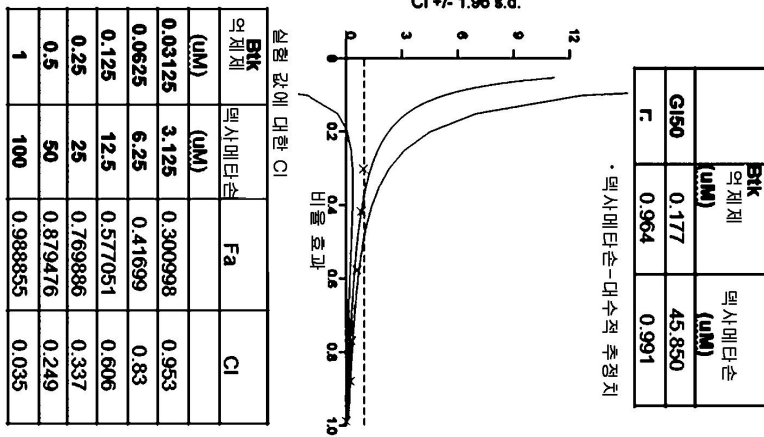
	Btk 억제제 (uM)	벨케이드 (uM)
GI50	0.176	5.434
r	0.986	0.850



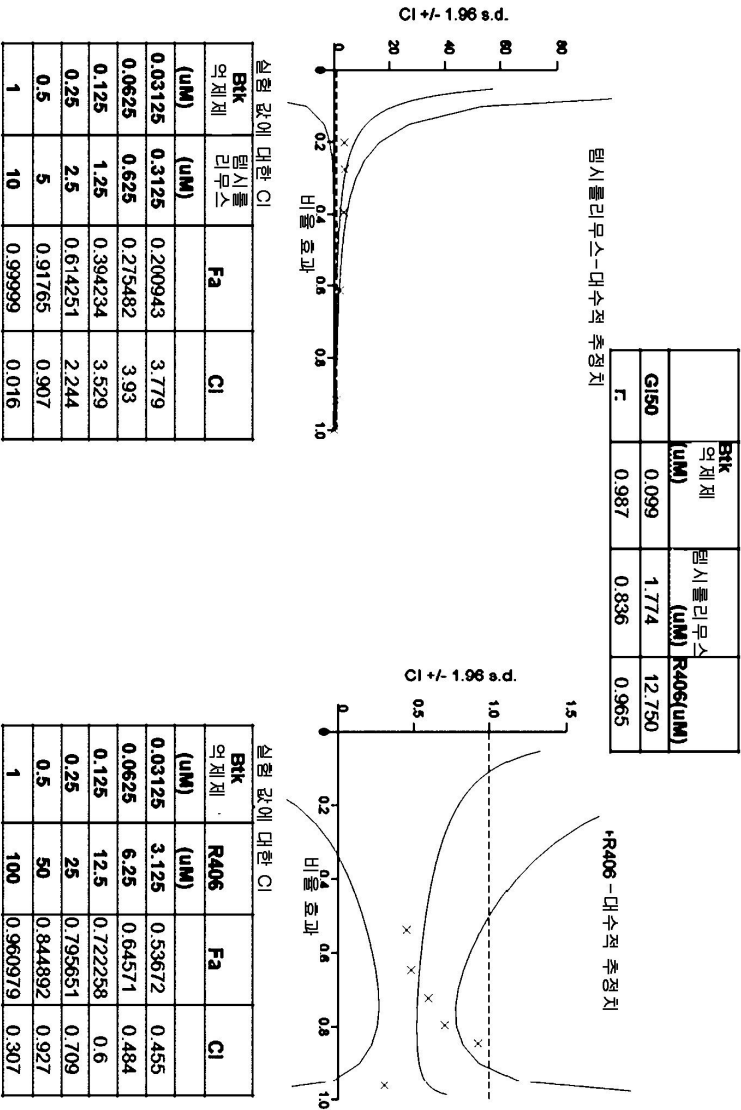
Btk 억제제 (uM)	카보플라틴 (uM)	Fa	CI
0.03125	6.25	0.443223	0.954
0.0625	12.5	0.632339	0.828
0.125	25	0.715772	1.165
0.25	50	0.783398	1.718
0.5	100	0.899868	1.74
1	200	0.993211	0.564

Btk 억제제 (uM)	벨케이드 (nM)	Fa	CI
0.03125	0.625	0.265657	1.16
0.0625	1.25	0.329518	1.487
0.125	2.5	0.394877	2.011
0.25	5	0.48706	2.488
0.5	10	0.756802	1.505
1	20	0.99494	0.314

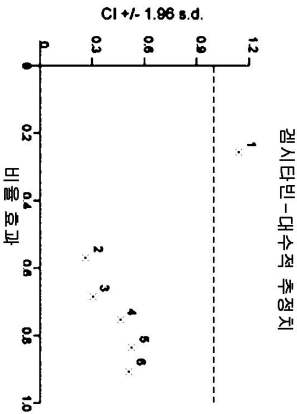
도면24



도면25

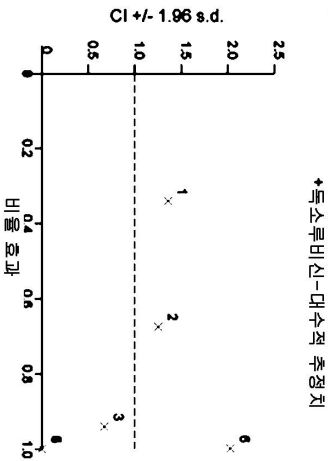


도면26



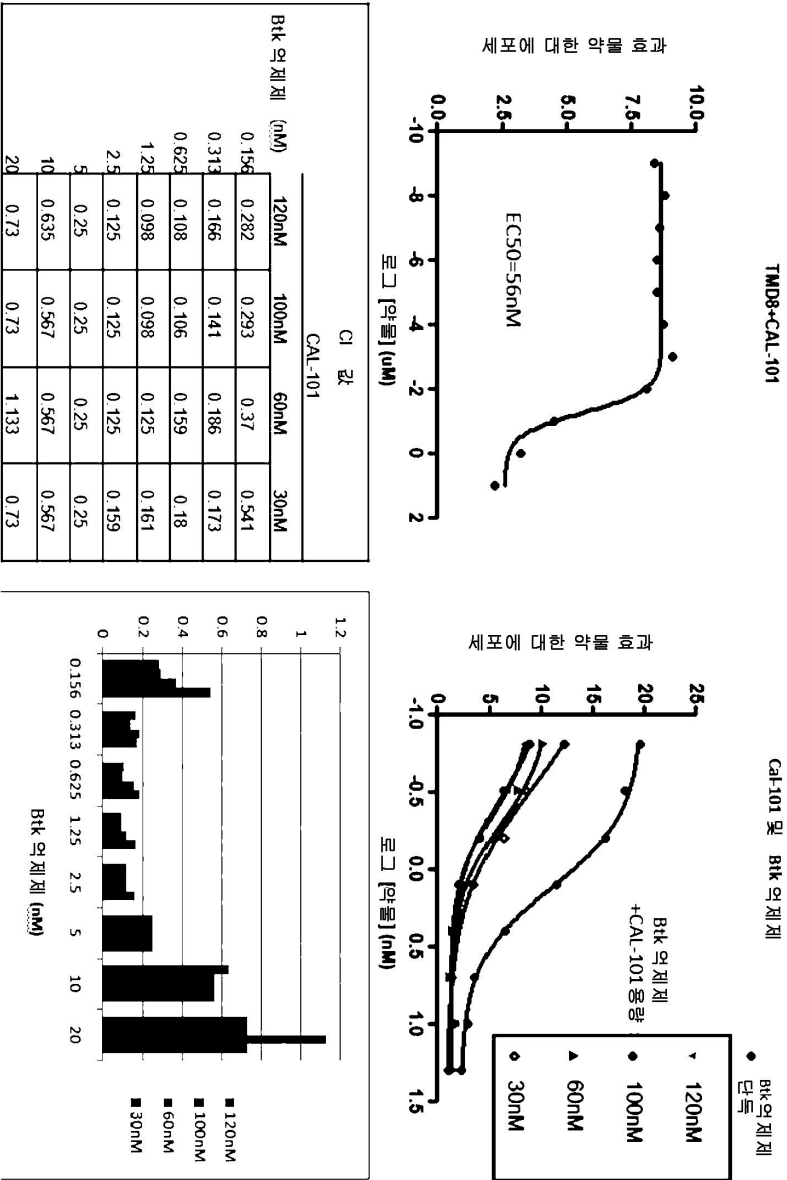
Btk 억제제 (uM)	켄시타빈 (uM)	Fa	CI
0.03125	0.000192	0.258111	1.144
0.0625	0.00096	0.569329	0.262
0.125	0.0048	0.683823	0.299
0.25	0.024	0.754917	0.456
0.5	0.12	0.836676	0.527
1	0.6	0.903074	0.51

Btk 억제제 (uM)	켄시타빈 (uM)	독소루비신 (uM)
G150	0.247	0.005
r	0.996	0.897
		0.892

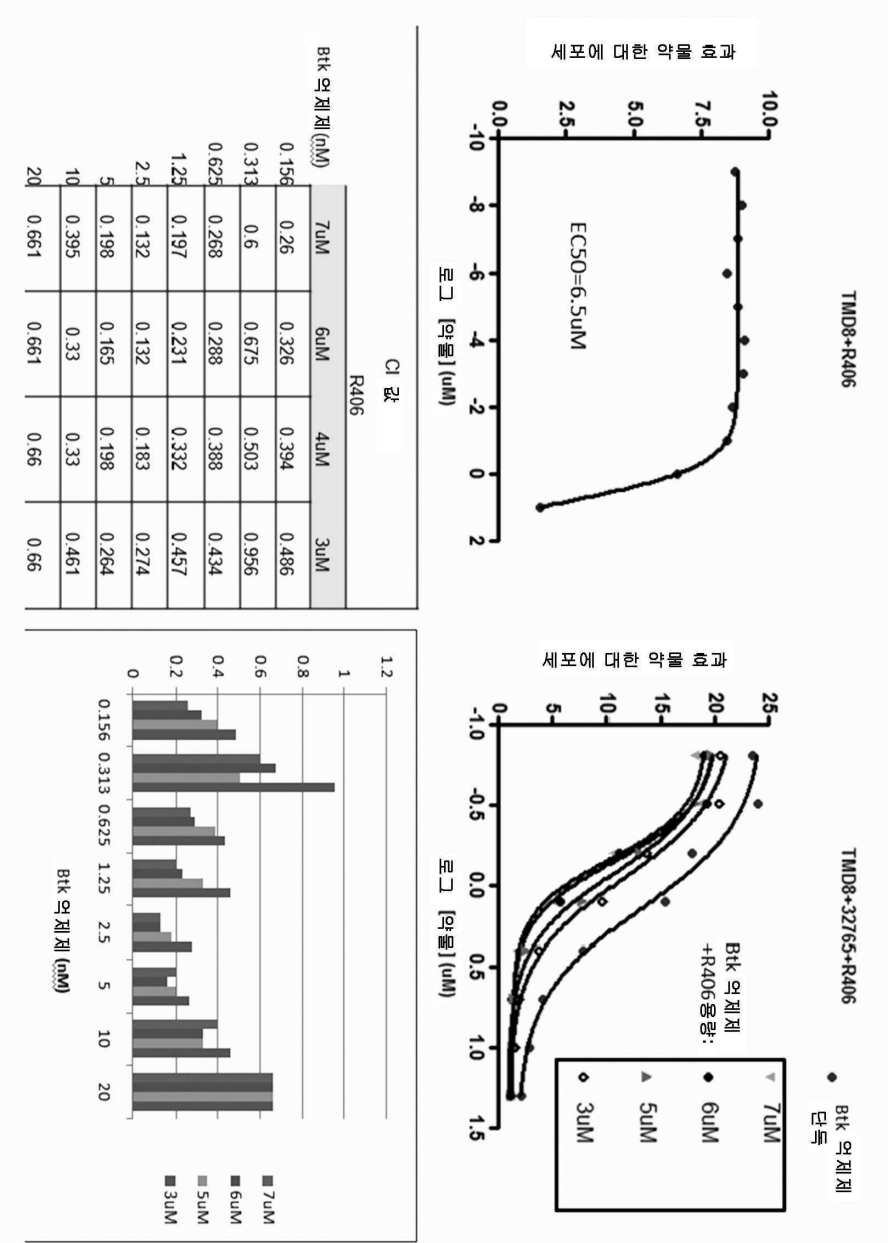


Btk 억제제 (uM)	독소루비신 (uM)	Fa	CI
0.03125	0.0032	0.339005	1.358
0.0625	0.016	0.674194	1.256
0.125	0.08	0.939547	0.673
0.25	0.4	0.99999	0
0.5	2	0.99999	0.001
1	10	0.997935	2.032

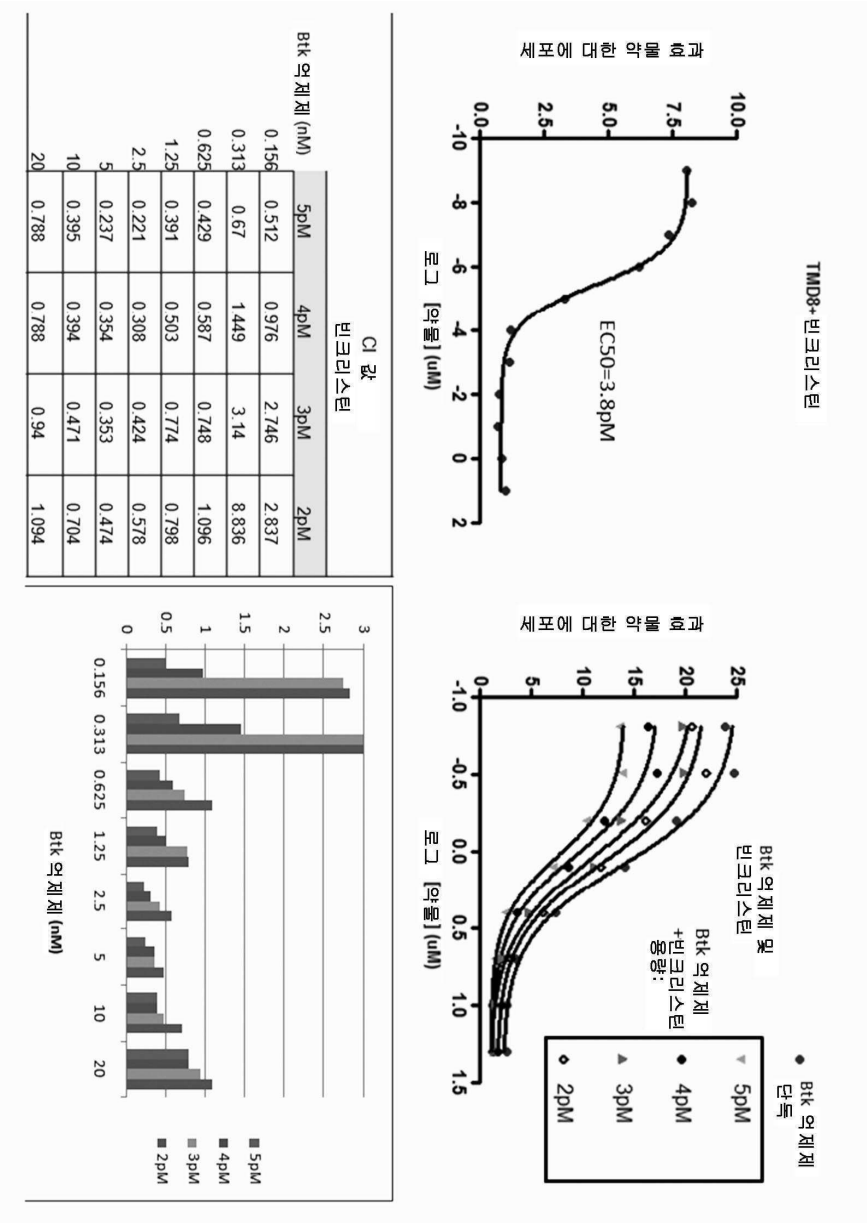
도면27



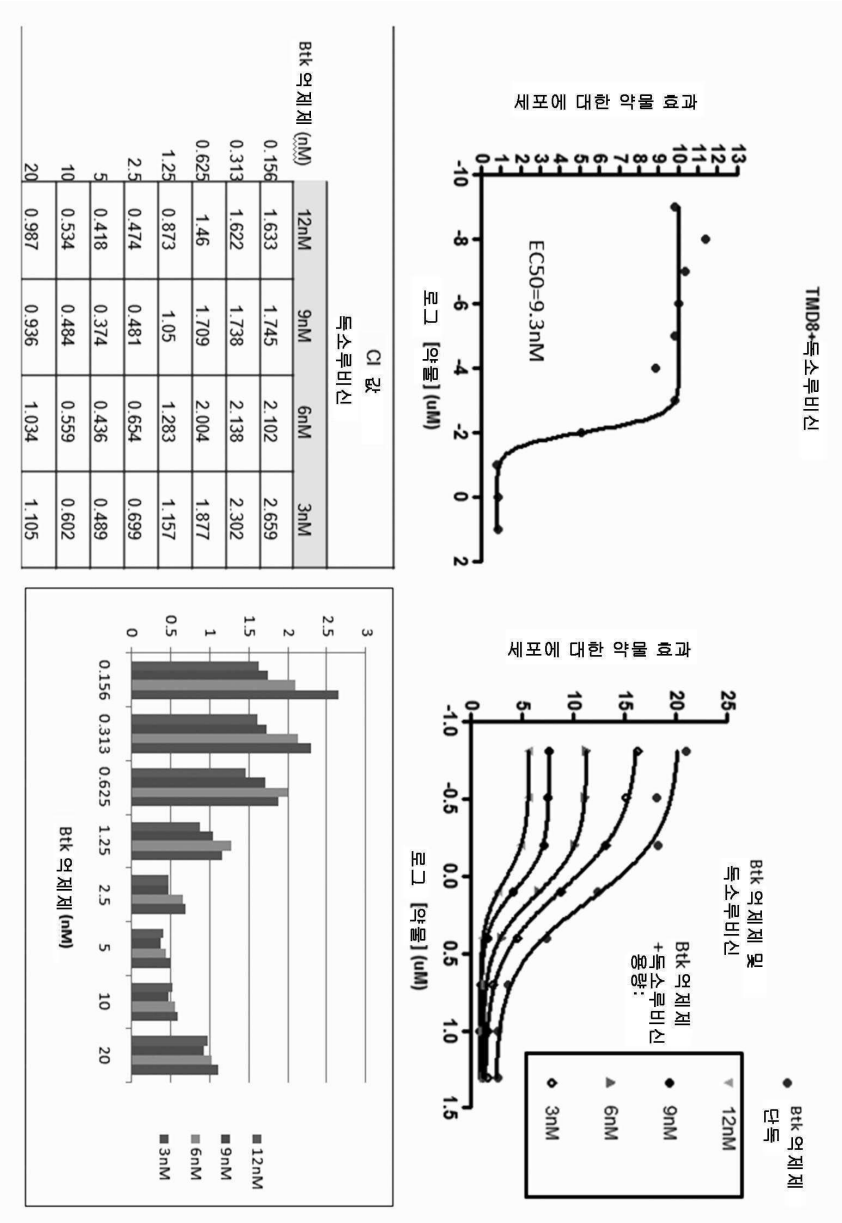
도면28



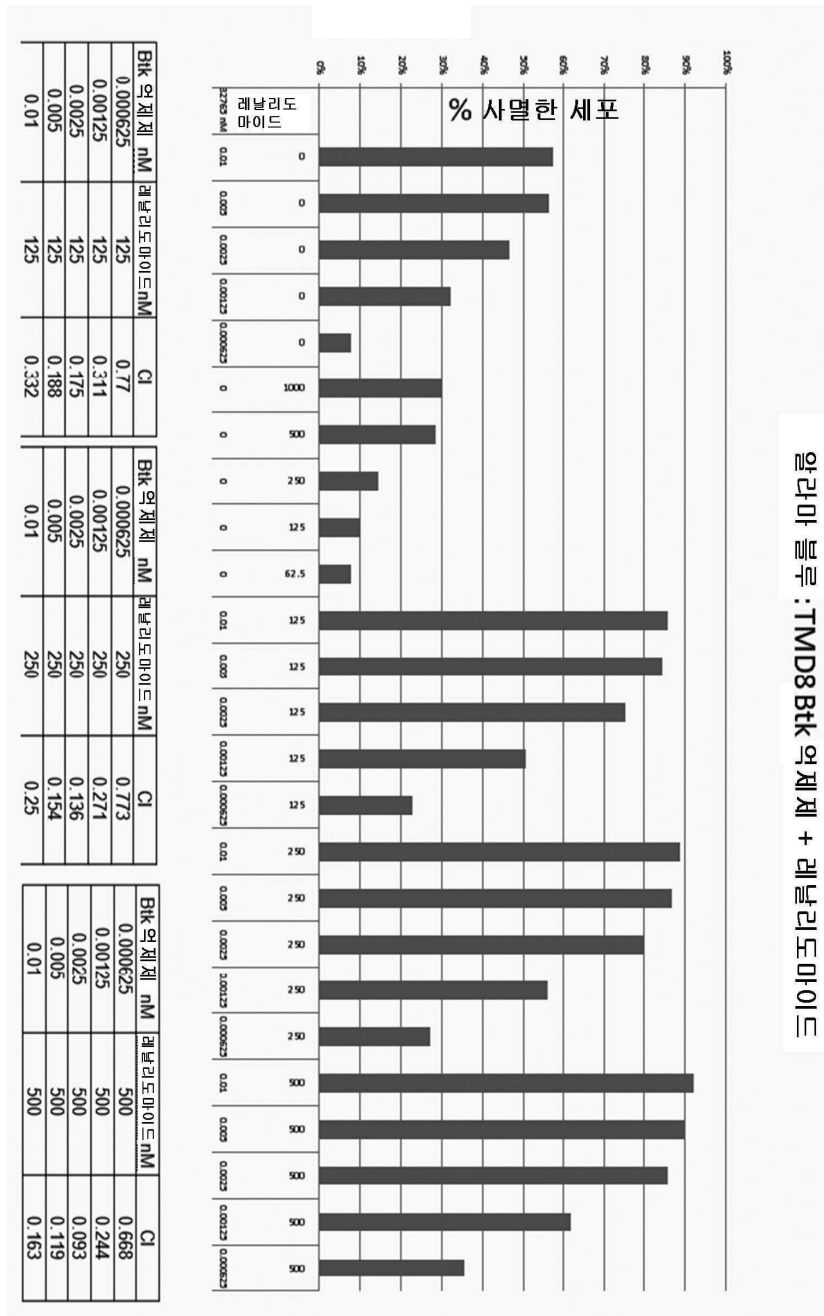
도면29



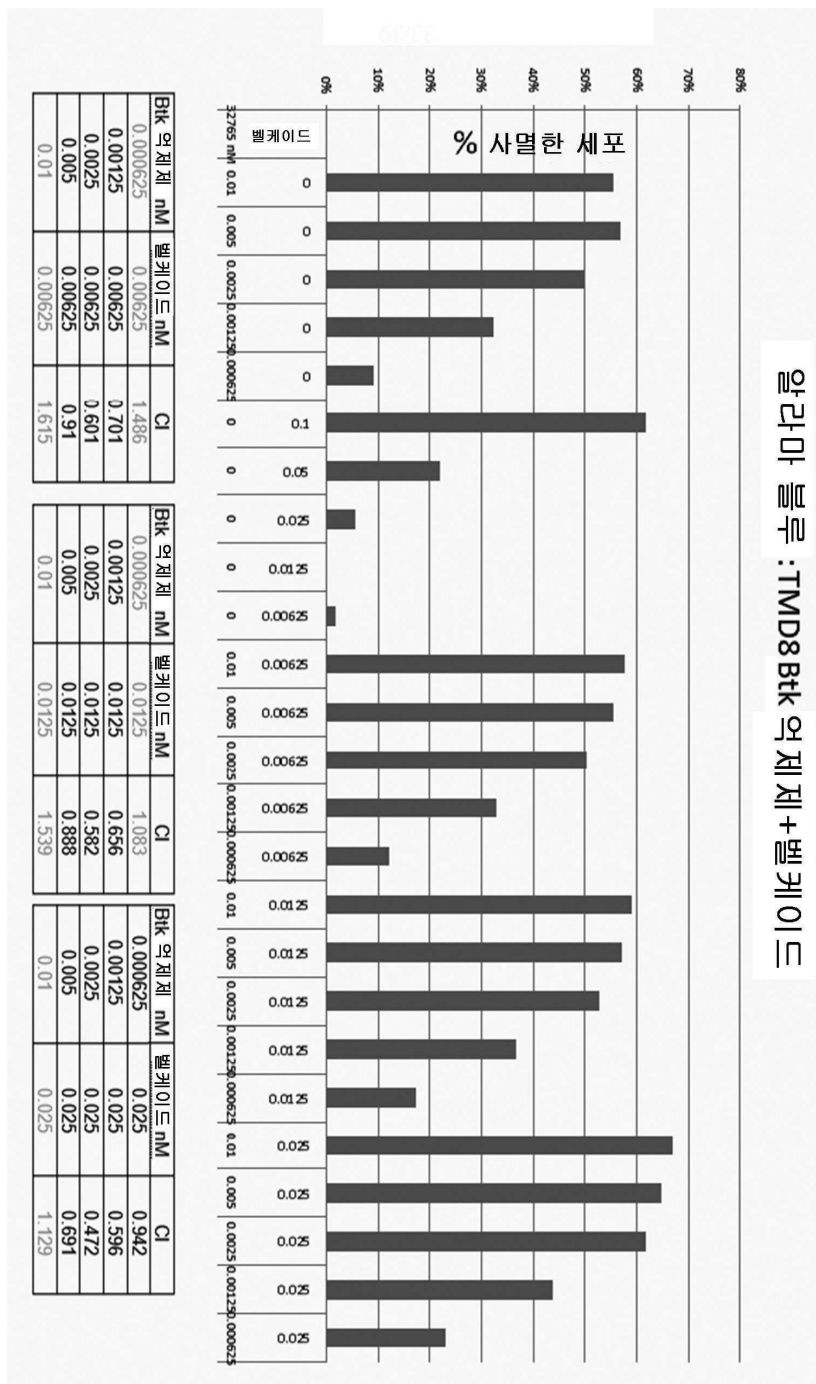
도면30



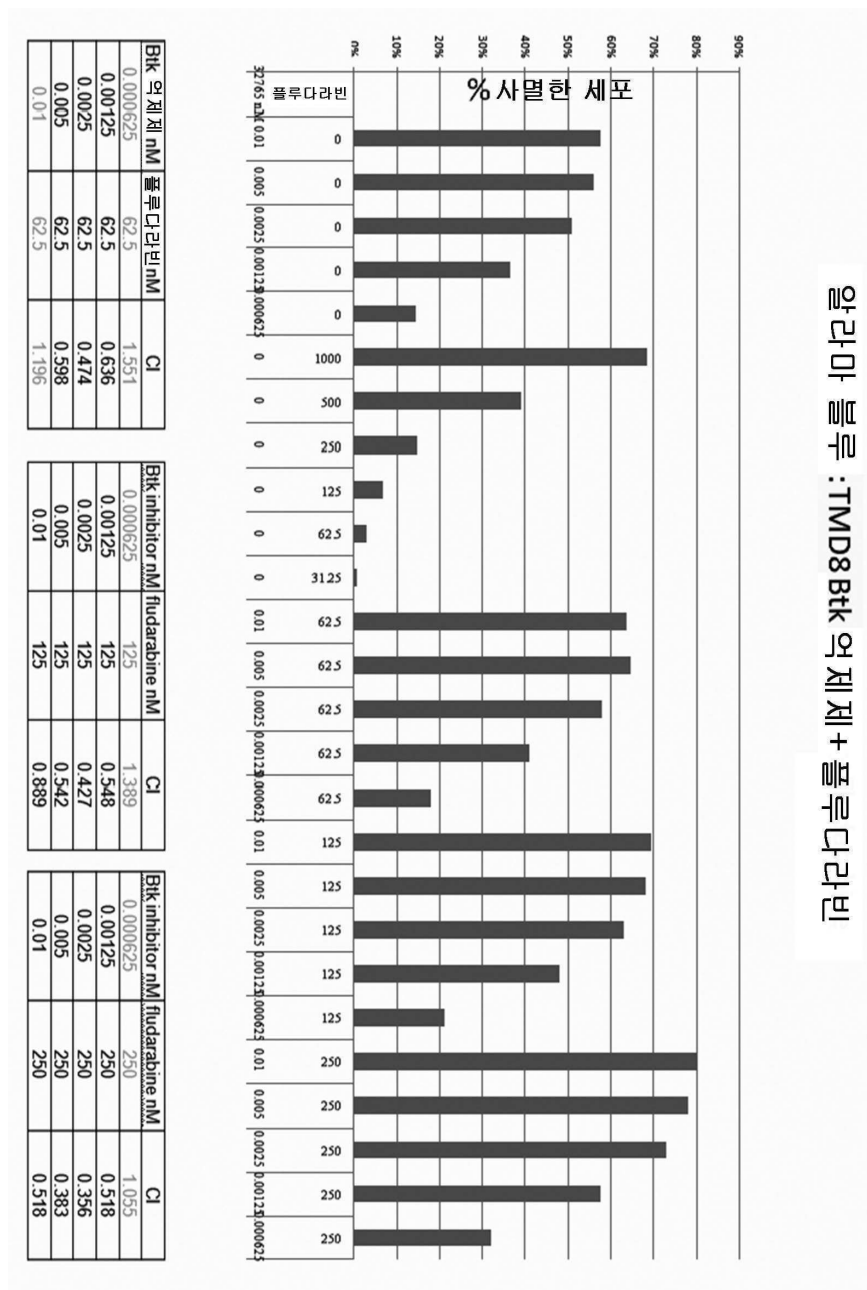
도면31



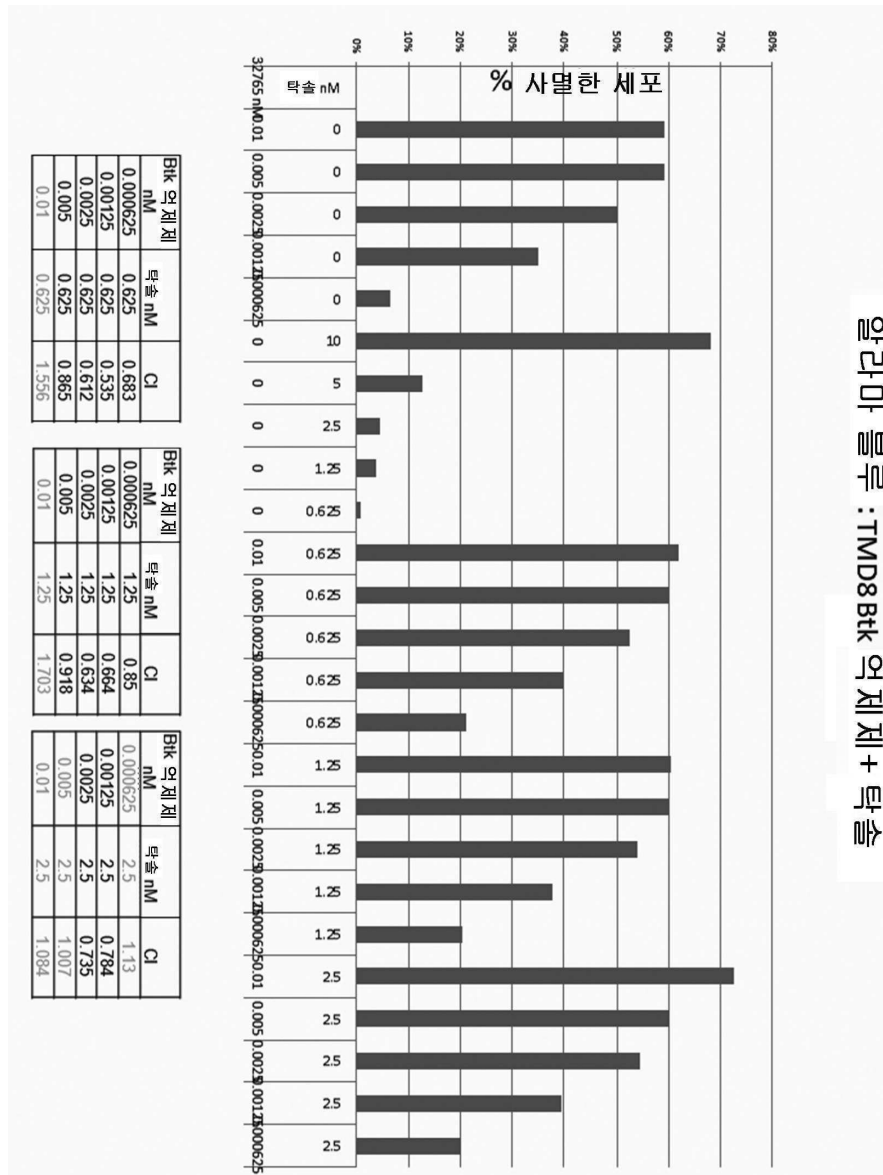
도면32



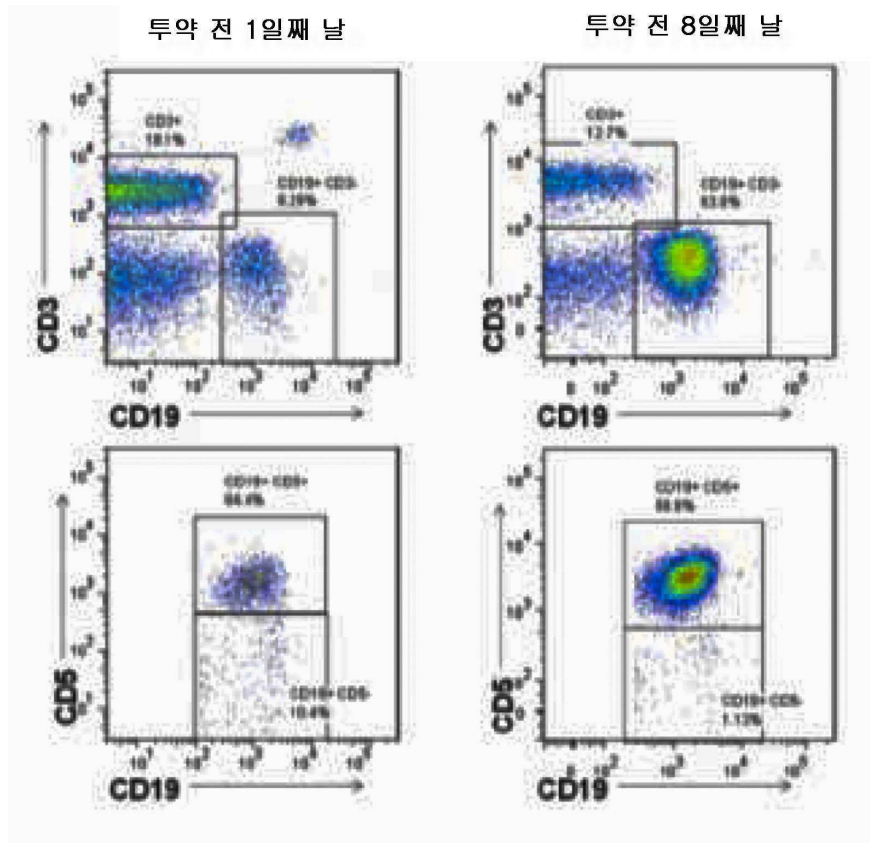
도면33



도면34

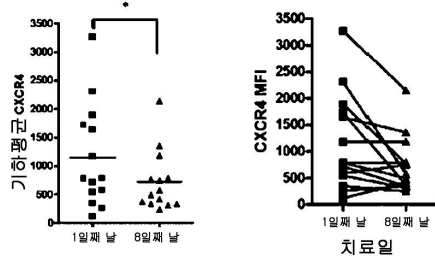


도면35

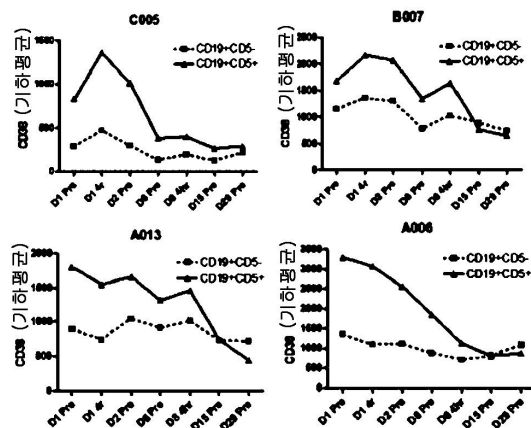


도면36a

A.

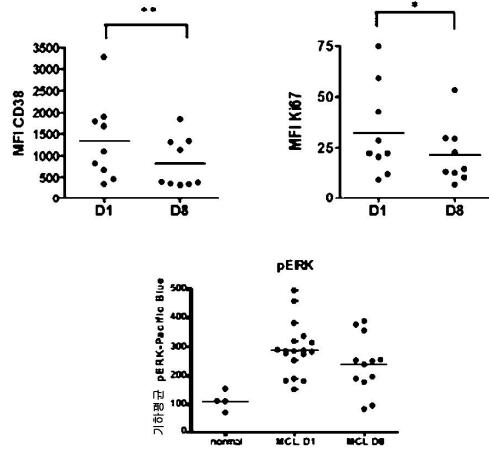


B.

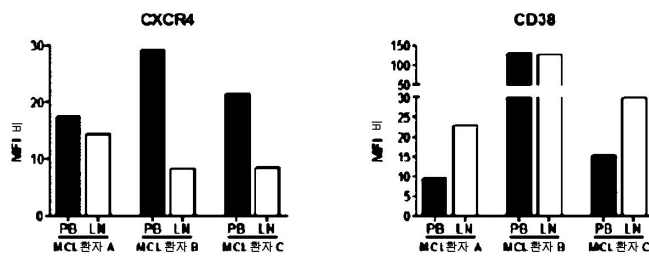


도면36b

C.

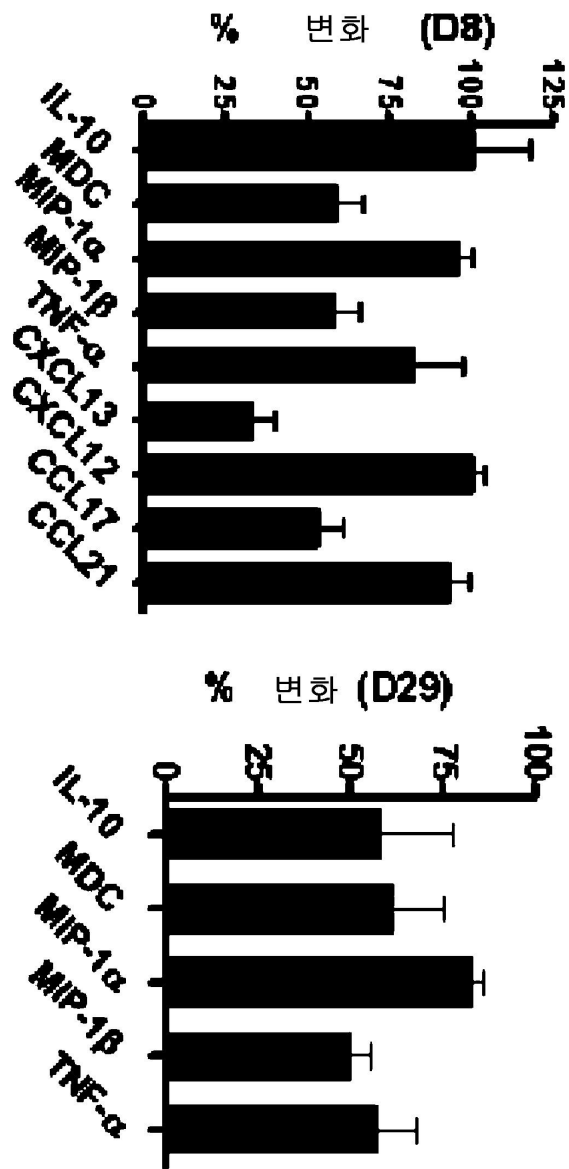


D.



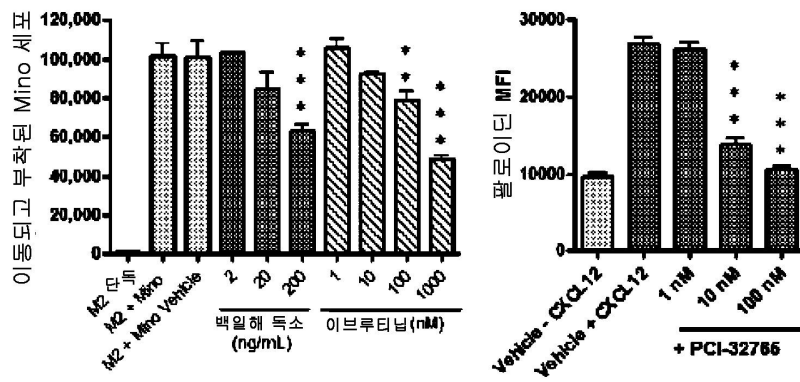
도면36c

E.



도면37

A



B

