



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0086497
(43) 공개일자 2019년07월22일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/522 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/522 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7017017</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년11월17일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년06월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2017/062127</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/094126
국제공개일자 2018년05월24일</p> <p>(30) 우선권주장
62/423,794 2016년11월18일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
칼리뮌, 인코포레이티드
미국, 애리조나 85711, 투손, 이스트 브로드웨이
대로 5151, 스위트 700</p> <p>(72) 발명자
바틀렛, 제프리 에스.
미국, 오하이오 43235, 콜럼버스, 노스힐 로드
7689
브레튼, 루이스, 랜달
미국, 애리조나 85749, 투싼, 노스 라이트닝 에이
드라이브 2437</p> <p>(74) 대리인
김순웅</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 낮은 투여량의 티오구아닌을 이용한 생체 내 화학선택

(57) 요약

본 발명은 생체 내에서 변형된 줄기 세포를 선택하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 GTG를 투여하는 스케줄에 관한 것이다. 또한 본 발명은 GTG를 포함하는 경구형 제제에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 43/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

줄기 세포 이식 후에 인간 환자에게 1회 이상의 6TG를 투여하는 단계를 포함하며, 각 투여의 6TG의 양은 약 0.2mg/kg/일 내지 약 0.6mg/kg/일의 범위이며, 임의의 사이클에서 투여되는 총 6TG의 양은 7mg/kg을 초과하지 않는 것인, 줄기 세포 생착을 증가시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 각 투여의 6TG의 양은 약 0.3mg/kg/일 내지 약 0.5mg/kg/일의 범위인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 각 투여의 6TG의 양은 약 0.4mg/kg/일인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1회 이상의 6TG는 다음과 같이 이루어진 군에서 선택된 하나의 사이클에 따라 예정대로(on schedule) 투여된다: (i) 매주; (ii) 격주; (iii) 1주간 치료 후 2, 3 또는 4주간 중단; (iv) 2주간 치료 후 1, 2, 3 또는 4주간 중단; (v) 3주간 치료 후 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; (vi) 4주간 치료 후 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; (vii) 5주간 치료 후 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; 및 (viii) 매월.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3 내지 약 10회의 6TG가 1주에서 약 4주 범위의 투여 기간에 걸쳐 인간 환자에게 투여되는 것인, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 약 4 또는 5회의 6TG가 14일의 투여 기간에 걸쳐 환자에게 투여되는 것인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 6TG의 투여는 동일한 시간 간격으로 간격을 둔 것인, 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 6TG의 투여는 매 3일마다 이루어지는 것인, 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 각 투여는 동일한 양의 6TG를 포함하는 것인, 방법.

청구항 10

제6항에 있어서, 하나 이상의 6TG의 후속 투여는 초기 투여의 6TG의 양보다 많은 양의 6TG를 포함하는 것인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 환자에게 6TG를 투여하는 단계와 줄기 세포 이식의 시간 간격 범위가 약 2주 내지 약 6주인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여되는 6TG의 양은 측정된 HPRT-효소 활성 수준에 기초하는 것인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이클에서 투여되는 총 6TG의 양은 5mg/kg을 초과하지 않는 것인, 방법.

청구항 14

하기의 단계를 포함하는 골수보호(myeloprotection)를 부여하는 방법; (i) 줄기 세포 이식에 앞서 골수 억제 조건화 단계를 수행하는 단계로서, 상기 골수 억제 조건화 단계; (ii) 줄기 세포 이식 후에 이식 후 화학선택(post-transplantation chemoselection) 단계를 수행하는 단계로서, 상기 이식 후 조건화(post-transplantation conditioning) 단계는 1회 이상의 6TG를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 1회 이상의 투여 각각은 약 0.3mg/kg 내지 약 0.5mg/kg 범위의 6TG의 양을 포함하는 것인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 6TG의 양은 약 0.4mg/kg인, 방법.

청구항 16

제14항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이식 후 조건화 단계는 1주 내지 약 4주 범위의 투여 기간에 걸쳐 발생하고, 약 3 내지 약 10회의 6TG가 상기 투여 기간에 걸쳐 투여되고, 상기 투여 기간 동안의 총 6TG의 투여량은 5mg/kg을 초과하지 않는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 4 또는 5회의 6TG가 14일의 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 각 투여는 동일한 양의 6TG를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 하나 이상의 후속 투여는 초기 투여의 6TG의 양보다 많은 양의 6TG를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

6TG 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하고, 상기 6TG는 약 0.2mg 내지 약 0.6mg 범위의 양으로 존재하는 것인, 경구 투여용 제제.

청구항 21

줄기 세포 이식 후에 인간 환자에게 약 0.2mg/kg/일 내지 약 0.6mg/kg/일 범위의 6TG의 투여량을 투여하는 단계를 포함하는 줄기 세포 생착(engraftment)을 증가시키는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 투여량은 약 0.3mg/kg/일 내지 약 0.5mg/kg/일 범위인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 투여량은 약 0.4mg/kg/일인, 방법.

청구항 24

줄기 세포 이식 후에 약 0.2mg/kg/일 내지 약 0.6mg/kg/일 범위 투여량의 퓨린 유사체를 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 줄기 세포 생착을 증가시키는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 투여량은 약 0.3mg/kg/일 내지 약 0.5mg/kg/일 범위인, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 투여량은 약 0.4mg/kg/일인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 출원은 2016년 11월 18일자로 출원된 미국 가출원 제 62/423,794호의 출원일의 이익을 주장하며, 그 개시 내용은 본 명세서에서 그 전체가 참고로 인용된다.
- [0002] 본 발명은 일반적으로 제약 및 생명 공학 분야에 관한 것이다. 본 발명은 특정 활성 약학적 성분을 투여하여 골수 보호를 부여하는 것에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 줄기 세포 생착 이전에 활성 약학적 성분을 투여하는 것에 관한 것이다.
- [0003] 본 발명은 의학 및 유전자 치료학 분야에서 산업상 이용 가능하다.

배경 기술

- [0004] 1950년대 초 임상에 도입된 6-티오구아닌(6-thioguanine, 6-TG)은 항암 활성 및 면역 억제 활성을 모두 갖춘 잘 연구된 퓨린 유사체이다. 티오구아닌은 효소 히포잔틴-구아닌 포스포리보실기 전이효소(hypoxanthine-guanine

phosphoribosyltransferase, HGPRTase)에 대해 히포잔틴(hypoxanthine) 및 구아닌(guanine)과 경쟁하며, 6-티오구아닐 산(6-thioguanylic acid, TGMP)으로 전환된다. 이 뉴클레오티드는 치료 용량에서 높은 세포 내 농도에 도달한다. TGMP는 구아닌 뉴클레오티드의 합성에 몇 가지 점을 방해한다. 이것은 퓨린 리보뉴클레오타이드의 신규합(de novo) 경로에 고유한 최초의 효소인 glutamine-5-phosphoribosylpyrophosphamidotransferase의 가짜 피드백 억제를 통해 신규합(de novo) 퓨린 생합성을 억제한다. 또한 TGMP는 효소 IMP 탈수소 효소에 대해 경쟁적으로 작용하여 이노신산(inosinic acid, IMP)의 크산틴 산(xanthylic acid, XMP)으로의 전환을 억제한다. 한 때 TGMP는 ATP: GMP 포스포트랜스퍼라제 (guanylate kinase)의 유의한 억제제로 여겨졌으나, 최근에 그렇지 않다고 밝혀졌다. 티오구아닐 산은 구아닌 뉴클레오티드를 대사하는 동일한 효소에 의해 이인산염, 삼인산염, 티오구아노신 디포스페이트(thioguanosine diphosphate, TGDp) 및 티오구아노신 트리포스페이트(thioguanosine triphosphate, TGTp)(이들의 2'-데옥시리보실 유사체(2'-deoxyriboseyl analogues) 뿐만 아니라)로 더 변환된다

발명의 내용

- [0005] 본 발명의 일 양태는, 인간 환자에게 티오피린(thiopurine)을 투여하는 단계를 포함하는, 조혈모세포 이식 후에 줄기 세포 생착을 증가시키는 방법이다. 일부 실시 양태에서, 티오피린은 6TG이다. 일부 실시 양태에서, 임의의 투여 사이클 내에서 티오피린의 총 투여량은 7mg/kg을 초과하지 않는다.
- [0006] 본 발명의 또 다른 양태는, 약 0.2 mg/kg/일 내지 약 0.6mg/kg/일 범위의 투여량의 6TG를 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 조혈모세포 이식 후에 줄기 세포 생착을 증가시키는 방법이다. 일부 실시 양태에서, 임의의 투여 사이클 내에서 6TG의 총 투여량은 7mg/kg을 초과하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 투여 사이클은 3 내지 15회 투여량을 포함한다.
- [0007] 본 발명의 또 다른 양태는, 줄기세포 이식 후에 인간 환자에게 약 0.2mg/kg/일 내지 약 0.6mg/kg/일 범위의 투여량의 6TG를 투여하는 단계를 포함하는 HPRT 야생형 세포를 선택적으로 고갈시키는 방법이다. 일부 실시 양태에서, 상기 투여량은 약 0.3mg/kg/일 내지 약 0.5mg/kg/일 범위이다. 일부 실시 양태에서, 상기 투여량은 약 0.4mg/kg/일이다. 일부 실시 양태에서, 상기 투여량은 인간 환자에게 일주일에 1 내지 3회 다음과 같이 이루어진 군에서 선택된 하나의 사이클에 따라 예정대로(on schedule) 투여된다. (i) 매주; (ii) 격주; (iii) 1주간 치료 후에 2, 3 또는 4주간 중단; (iv) 2주간 치료 후에 1, 2, 3 또는 4주간 중단; (v) 3주간 치료 후에 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; (vi) 4주간 치료 후에 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; (vii) 5주간 치료 후에, 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; 및 (viii) 매일.
- [0008] 일부 실시 양태에서, 약 3 내지 약 10회의 6TG가 1주 내지 약 4주간의 투여 기간에 걸쳐 환자에게 투여된다. 일부 실시 양태에서, 4 또는 5회의 6TG가 환자에게 14일의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시 양태에서, 상기 투여는 동일한 시간 간격으로 간격을 둔다. 일부 실시 양태에서, 후속 투여는 매 3일마다 이루어진다. 일부 실시 양태에서, 각 투여는 동일한 양의 6TG를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 후속 투여는 초기 투여의 6TG의 양보다 많은 양의 6TG를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 상기 사이클은 4, 6, 8 또는 10 회 반복된다. 일부 실시 양태에서, 6TG를 투여하는 단계와 줄기 세포 이식의 시간 간격 범위는 약 2주 내지 약 6주 범위이다. 일부 실시 양태에서, 상기 시간 간격은 약 3주 내지 약 4주 범위이다.
- [0009] 일부 실시 양태에서, 6TG의 후속 투여들은 하루 이상의 기간으로 분리된다. 일부 실시 양태에서, 투여되는 6TG의 양은 측정된 HPRT-효소 활성 수준에 기초한다. 일부 실시 양태에서, 투여된 총 6TG의 양은 5mg/kg을 초과하지 않는다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 양태는, 하기의 단계를 포함하는 골수 보호(myeloprotection)를 부여하는 방법이다. (i) 줄기 세포 이식에 앞서 골수 억제 조건화 단계를 수행하는 단계로서, 상기 골수 억제 조건화 단계는 선택적 골수 독성을 유도하기 위해 효과적인 양의 6TG를 투여하는 단계를 포함하는 단계; 및 (ii) 줄기 세포 이식 후에 이식 후 화학선택 단계를 수행하는 단계로서, 상기 이식 후 조건화 단계는 1회 이상의 6TG를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 1회 이상 투여 각각은 약 0.3mg/kg 내지 약 0.5mg/kg의 6TG를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 상기 이식 후 화학선택 단계는 하나 이상의 투여 사이클에 걸쳐 6TG를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 임의의 단일 투여 사이클에서 상기 6TG의 총 투여량은 6mg/kg을 초과하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 상기 총 투여량은 5mg/kg을 초과하지 않는다.
- [0011] 일부 실시 양태에서, 이식 후 조건화를 위한 6TG의 양은 약 0.4mg/kg이다. 일부 실시 양태에서, 이식 후에 약 3 내지 약 10회의 6TG가 1주 내지 약 4주 범위의 투여 기간에 걸쳐 환자에게 투여된다. 또는 일부 실시 양태에서, 이식 후에 5회의 6TG가 14일의 투여기간에 걸쳐 환자에게 투여된다. 일부 실시 양태에서, 이식 후 투여는 동일

한 시간 간격으로 간격을 둔다. 일부 실시 양태에서, 이식 후 후속 투여는 매 3일마다 이루어진다. 일부 실시 양태에서, 이식 후 각 투여는 동일한 양의 6TG를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 이식 후 하나 이상의 후속 투여는 초기 투여의 6TG의 양보다 많은 양의 6TG를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 상기 사이클은 4, 6, 8 또는 10회 반복된다. 일부 실시 양태에서, 골수 억제 조건화 단계에서 투여당 투여되는 6TG의 양은 약 0.8mg/kg 내지 약 3mg/kg의 범위이다. 일부 실시 양태에서, 예컨대 2 내지 약 15회의 다수의 투여가 골수 억제 조건화 단계에서 제공되며, 여기서 각 투여는 약 0.8mg/kg 내지 약 3mg/kg의 6TG를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 유사한 투여량 및/또는 투여 사이클은 골수 억제 조건화 단계 및 이식 후 조건화 단계 모두에서 사용된다. 일부 실시 양태에서, 골수 억제 조건화 단계에서 사용되는 투여량은 이식 후 조건화 단계에서 사용되는 투여량보다 많다.

[0012] 본 발명의 또 다른 양태는, 인간 환자에게 1회 이상 6TG를 투여하는 단계를 포함하는 줄기 세포 생착을 증가시키는 방법이며, 줄기 세포 이식 후 각 투여의 6TG의 양은 약 0.2mg/kg/일 내지 약 0.6mg/kg/일이며, 임의의 투여 사이클에서 투여된 총 6TG의 양은 7mg/kg을 초과하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 투여 사이클에서 투여된 상기 총 6TG의 양은 6mg/kg을 초과하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 투여 사이클에서 투여된 상기 총 6TG의 양은 5mg/kg을 초과하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 각 투여에서 상기 6TG의 양은 약 0.3mg/kg/일 내지 약 0.5mg/kg/일의 범위이다. 일부 실시 양태에서, 각 투여에서 6TG의 양은 약 0.4mg/kg/일이다. 일부 실시 양태에서, 약 3 및 약 10회의 6TG가 인간 환자에게 1주 내지 약 4주 범위의 투여 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시 양태에서, 4 또는 5회 투여량의 6TG가 환자에게 14일의 투여 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시 양태에서, 상기 6TG의 투여는 동일한 시간 간격으로 간격을 두었다. 일부 실시 양태에서, 6TG의 투여는 격일로, 즉 매 2일마다 이루어진다. 일부 실시 양태에서, 6TG의 투여는 매 3 일마다 이루어진다. 일부 실시 양태에서, 각 투여는 동일한 양의 6TG를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 6TG의 후속 투여는 초기 투여의 6TG의 양보다 많은 양의 6TG를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 인간 환자에게 6TG를 투여하는 단계와 줄기 세포 이식의 시간 간격 범위가 약 2주 내지 약 6주이다. 일부 실시 양태에서, 투여되는 6TG의 양은 측정된 HPRT-효소 활성 수준에 기초한다.

[0013] 본 발명의 또 다른 양태는, 조혈모세포 이식 후에 줄기 세포 생착을 증가시키는 방법으로서, 약 0.2mg/kg/일 내지 약 0.6mg/kg/일 범위의 투여량의 6TG를 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하나, 화학선택(chemoselection)을 위한 임의의 단일 투여 사이클에서 투여된 총 축적된 6TG의 양은 7mg/kg을 초과하지 않는다.

[0014] 본 발명의 또 다른 양태는, 6TG 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 경구 투여용 제제로, 상기 6TG는 약 0.2mg 내지 약 0.6mg 범위의 양으로 존재한다.

[0015] 본 발명의 또 다른 양태에서, 6TG 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 경구 투여용 제제로, 상기 6TG는 약 12mg 내지 약 20mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시 양태에서, 상기 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 전-젤라틴화 전분, 크로스카멜로스 소듐, 포비돈, 락토스 모노하이드레이트, 마이크 로크리스탈린 셀룰로오스 및 마그네슘 스테아레이트 및 이들의 조합 중 선택된 것이다. 일부 실시 양태에서, 상기 제제는 6TG를 포함하는 즉시 방출 부분 및 6TG를 포함하는 지연 방출 부분을 포함하며, 상기 지연 방출 부분은 투여 후 약 30분 내지 약 12시간 범위의 기간에 걸쳐 6TG를 방출하도록 한다. 일부 실시 양태에서, 지연 방출 부분의 6TG의 양은 지연 방출 부분의 약 50 중량% 내지 약 75중량%의 범위이다. 일부 실시 양태에서, 지연 방출 부분은 (i) 왁스, 및 (ii) 숙신산, 시트르산, 말산, 스테아르산, 숙신산, 젖산, 아스파르트산, 글루탐산, 글루콘산, 아세트산, 포름산, 염산, 황산, 인산, 친수성 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜, pH 의존성 아크릴레이트 폴리머 또는 코폴리머 및 기공 형성제로 구성된 군에서 선택된 매트릭스 형성 성분을 포함한다.

[0016] 유전자 변형된 조혈모세포를 이용한 임상 효능은 이식된 세포에 선택적 이점을 부여하는 것에 의존된다. 출원인은 이러한 유전자 변형된 조혈모세포를 생체 내에서 선택하는 방법을 개발하였다. 특정 이론에 구속되기를 바라지 않고, 생체 내 선택은 임상적 필요 및 결과에 기초한 투여에 의해 가능할 것이라고 믿어진다; 치료 범위는 임상 평가에 기초하여 반복적으로 및 약리학적으로 수정될 수 있다. 적어도 HSC 구획에 있어서, 일부 선택은 골수 독성에 기초한다. 그러나 동물에서 HSC 구획에 영향을 주는 투여량에서는, 다른 조혈 구획(림프성 또는 골수)에 독성이 적거나 거의 없다. HSC에 대한 이러한 선택적 독성은 본 발명의 중요한 양태이며, TPMT (6TG 해독) 수준 또는 퓨린 생합성의 전반적인 수준과 관련 될 수는 있지만, 다양한 세포 유형에서의 HPRT 수준(HSC는 높은 HPRT 활성을 갖는다)에 기초한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 생체 내 변형된 줄기 세포를 선택하는 방법에 관한 것이다. 또한본 발명은 6TG 투여 스케줄에 관한

것이다. 또한 본 발명은 6TG를 포함하는 경구 제제에 관한 것이다.

- [0018] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 "하나(a)", "하나(an)" 및 "상기(the)"라는 용어는 문맥상 달리 명시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 유사하게, "또는(or)"이라는 단어는 문맥상 달리 명시하지 않는 한 "및(and)"을 포함한다.
- [0019] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, 하나 이상의 구성 요소의 리스트와 관련하여 "하나 이상의(at least one)" 라는 문구는 상기 구성 요소 리스트 내의 임의의 하나 이상의 구성요소 중에서 선택된 하나 이상의 구성요소를 의미하는 것으로 이해되어야하나, 구성 요소 리스트 내에 특별히 나열된 각각의 모든 구성 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하는 것은 아니며 구성 요소 리스트 내의 구성 요소들의 조합을 배제하지 않는다. 이 정의는 또한 "하나 이상의"라는 문구가 언급된 구성 요소 리스트 내에서 구체적으로 확인되는 구성 요소 이외의 구성 요소가 선택적으로 존재할 수 있으며, 이러한 사항은 구체적으로 확인된 구성 요소와의 관련성과 무관하다. 따라서, 비-제한적인 예로서, "A 및 B 중 하나 이상"(또는 동등하게, "A 또는 B 중 하나 이상" 또는 동등하게 "A 및/또는 B 중 하나 이상")은, 하나 이상에 있어서, 다음과 같이 언급될 수 있다. 하나의 실시 양태에서 A, 하나 이상을 선택적으로 포함하고, B를 포함하지 않음 (선택적으로 B를 제외한 다른 구성요소를 포함하는); 다른 실시 양태에서, 하나 이상에 있어서, B, 하나 이상을 선택적으로 포함하고, A를 포함하지 않음 (선택적으로 A를 제외한 다른 구성요소를 포함하는); 또 다른 실시 양태에서, 하나 이상에 있어서, 선택적으로 하나 이상의 A 및 선택적으로 하나 이상의 B를 포함(및 선택적으로 다른 구성요소를 포함하는); 기타.
- [0020] 용어 "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "갖는(having)" 및 이와 유사한 것들은 상호 교환 가능하게 사용되고 동일한 의미를 갖는다. 유사하게, "포함한다(comprises)", "포함하다(includes)", "가지고있다(has)" 등은 동일한 의미로 사용되며, 상호 교환 가능하게 사용된다. 특히, 각각의 용어는 "포함하는(comprising)"의 일반적인 미국 특허법에서의 정의와 일치하게 정의되고, 따라서 "최소한 다음 내용"을 의미하는 개방형 용어로 해석되며, 추가 기능, 제한 사항 또는 기타 요소를 배제하지 않는 것으로 해석된다. 따라서, 예를 들어, "컴포넌트 a, b 및 c를 갖는 디바이스"는 디바이스가 적어도 컴포넌트 a, b 및 c를 포함한다는 것을 의미한다. 유사하게, "a, b 및 c 단계를 포함하는 방법"이라는 문구는 그 방법이 적어도 a, b 및 c 단계를 포함한다는 것을 의미한다. 또한, 단계 및 과정이 특정 순서로 본 명세서에 개략적으로 설명 될 수 있지만, 당업자는 단계 및 과정의 순서가 다양함을 변경될 수 있음을 인식할 것이다.
- [0021] 본원에서 사용 된 용어 "6TG"는 6-티오구아닌 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 유도체(derivatives) 또는 유사체(analogs)를 의미한다.
- [0022] 본원에서 사용 된 바와 같이, 환자 또는 대상, 위약 대상, 연구 대상, 실험 대상, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 액체에 적용되는 용어 "투여(administer)"또는 "투여(administration)"는 외인성 리간드, 시약, 위약, 소분자, 약제, 치료제, 진단제 또는 조성물을 대상, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 액체 및 이와 유사한 것에 접촉하는 것에 관한 것으로 제한없이 의미한다. "투여(administration)"는 예컨대 치료학적, 약동학적, 진단적, 연구적, 위약, 및 실험적 방법을 의미할 수 있다. 세포의 처리는 시약을 세포에 접촉하는 것뿐 아니라 세포와 접촉하고있는 액체에 시약을 접촉하는 것을 포함한다. 또한 "투여(administration)"는 예컨대 세포에 시약, 진단, 결합 조성물을 처리하거나 다른 세포로 처리하는 것과 같은 시험관 내(in vitro) 및 생체 외 처리(ex vivo)를 포함한다.
- [0023] 본원에 사용 된 용어 "조혈모세포 이식(hematopoietic cell transplant)" 또는 "조혈모세포 이식(hematopoietic cell transplantation)"은 골수 이식, 말초 혈액 줄기 세포 이식, 제대혈 정맥 이식 또는 다능성 조혈 줄기 세포를 공급하는 임의의 다른 방법을 의미한다. 마찬가지로, 용어 "줄기 세포 이식(stem cell transplant)" 또는 "이식(transplant)"은 약학적으로 허용 가능한 담체와 접촉하는 (예를 들어, 현탁된) 줄기 세포를 포함하는 조성물을 지칭한다. 이러한 조성물은 카테터를 통해 대상에게 투여 될 수있다.
- [0024] 본원에 사용 된 "HPRT"는 HPRT1 유전자에 의해 코딩되는 퓨린 대사에 관련된 효소이다. HPRT1은 X 염색체에 위치하고 있어 남성에서는 단일 카피로 존재한다. HPRT1은 5-포스포리보실 1-피로포스페이트로부터 퓨린으로 5-포스포리보실기를 전달함으로써 히포잔틴을 이노신 모노포스페이트로 전환시키고, 구아닌을 구아노신 모노포스페이트로 전환시키는 전이효소를 코딩한다. 상기 효소는 주로 재생된 퓨린 합성에 사용하기 위해 분해된 DNA로부터 퓨린을 회수하는 기능을 한다 (도 5 참조).
- [0025] 본원에 사용 된 용어 "대상" 또는 "환자"는 포유 동물을 포함하는 척추 동물을 지칭한다. 인간, 호모 사피엔스는 대상 또는 환자로 간주된다.

- [0026] 일부 구체예에서, 본 발명은 세포를 선택적으로 고갈시키는 방법에 관한 것이며, 상기 세포는 HPRT를 발현하는 줄기 세포, 즉 HPRT 야생형 세포를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 1회 이상의 6TG를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 1회 이상의 6TG 각각은 인간 환자에서 암의 치료에 사용되는 6TG의 양보다 적은 양의 6TG를 포함한다. 예를 들어, 인간 환자에서 암을 치료하기 위해 고안된 투여법 중의 6TG의 양은 약 2mg/kg 내지 약 4mg/kg의 범위일 수 있다.
- [0027] 일부 구체예에서, 상기 방법은 1회 이상의 6TG를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 1회 이상의 투여 각각은 암을 치료하기 위해 고안된 투여법 중의 6TG의 양보다 최소 5배 적은 양의 6TG를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 1회 이상의 6TG를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 1회 이상의 투여 각각은 암을 치료하기 위해 고안된 투여법 중의 6TG의 양보다 최소 10배 적은 양의 6TG를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 방법은 1회 이상의 6TG를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 1회 이상의 투여 각각은 암을 치료하기 위해 고안된 투여법 중의 6TG의 양보다 최소 15배 적은 양의 6TG를 포함한다. 추가의 구체예에서, 상기 방법은 1회 이상의 6TG를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 1회 이상의 투여 각각은 암을 치료하기 위해 고안된 투여법 중의 6TG의 양보다 최소 20배 적은 양의 6TG를 포함한다.
- [0028] 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 환자에게 투여되는 투여당 6TG의 양의 범위는 약 0.05 내지 약 1mg/kg/일이다. 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 환자에게 투여되는 투여당 6TG의 양의 범위는 약 0.05 내지 약 0.8mg/kg/일이다. 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 환자에게 투여되는 투여당 6TG의 양의 범위는 약 0.05 내지 약 0.7mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양의 범위는 약 0.1 내지 약 0.8mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양의 범위는 약 0.1 내지 약 0.7mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양의 범위는 약 0.2 내지 약 0.7mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양의 범위는 약 0.15 내지 약 0.75mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양의 범위는 약 0.2 내지 약 0.7mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양의 범위는 약 0.25 내지 약 0.65mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양의 범위는 약 0.3 내지 약 0.5mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양의 범위는 약 0.35 내지 약 0.55mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양의 범위는 약 0.4 내지 약 0.5mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양의 범위는 약 0.375 내지 약 0.425mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양은 약 0.35mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양은 약 0.375mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양은 약 0.4mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양은 약 0.425mg/kg/일이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 투여되는 6TG의 양은 약 0.45mg/kg/일이다. 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 환자에게 투여되는 투여당 6TG의 양은 약 0.8mg/kg/일 이하이다. 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 환자에게 투여되는 투여당 6TG의 양은 약 0.75mg/kg/일 이하이다. 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 환자에게 투여되는 투여당 6TG의 양은 약 0.7mg/kg/일 이하이다. 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 환자에게 투여되는 투여당 6TG의 양은 약 0.65mg/kg/일 이하이다. 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 환자에게 투여되는 투여당 6TG의 양은 약 0.6mg/kg/일 이하이다. 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 환자에게 투여되는 투여당 6TG의 양은 약 0.55mg/kg/일 이하이다. 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 환자에게 투여되는 투여당 6TG의 양은 약 0.5mg/kg/일 이하이다.
- [0029] 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 환자에게 투여되는 투여량은 일주일에 1 내지 3회 다음과 같이 이루어진 군에서 선택된 하나의 사이클에 따라 예정대로(on schedule) 투여된다: (i) 매주; (ii) 격주; (iii) 1주간 치료 후에 2, 3 또는 4주간 중단; (iv) 2주간 치료 후에 1, 2, 3 또는 4주간 중단; (v) 3주간 치료 후에 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; (vi) 4주간 치료 후에 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; (vii) 5주간 치료 후에, 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; 및 (viii) 매월.
- [0030] 일부 구체예에서, 6TG가 인간 환자에게 매일 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 6TG가 인간 환자에게 격일로 1회 투여된다. 다른 구체예에서, 6TG가 인간 환자에게 3일마다 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 약 1주 내지 약 4주 범위의 기간 동안 6TG가 인간 환자에게 3일마다 1회 투여된다. 다른 구체예에서, 약 1주 내지 약 3주 범위의 기간 동안 6TG가 인간 환자에게 3일마다 1회 투여된다. 일부 구체예에서, 약 2주 내지 약 4주 범위의 기간 동안 6TG가 인간 환자에게 3일마다 1회 투여된다.
- [0031] 일부 구체예에서, 생체 내 화학 선택은 1 처리 사이클, 즉 HPRT를 발현하는 세포를 선택적으로 고갈시키기 위한

처리 사이클을 제공하는 단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학 선택은 1 내지 약 10 처리 사이클을 제공하는 단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학 선택은 1 내지 약 8 처리 사이클을 제공하는 단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학 선택은 1 내지 약 6 처리 사이클을 제공하는 단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학 선택은 1 내지 약 4 처리 사이클을 제공하는 단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학 선택은 1 내지 약 2 처리 사이클을 제공하는 단계를 포함한다.

[0032] 일부 구체예에서, 각 치료 사이클에 제공된 총 투여 횟수는 약 1 내지 약 15회이다. 다른 구체예에서, 각 치료 사이클에 제공된 총 투여 횟수는 약 2 내지 약 15회이다. 다른 구체예에서, 각 치료 사이클에 제공된 총 투여 횟수는 약 3 내지 약 15회이다. 다른 구체예에서, 각 치료 사이클에 제공된 총 투여 횟수는 약 3 내지 약 12회이다. 다른 구체예에서, 각 치료 사이클에 제공된 총 투여 횟수는 약 3 내지 약 10회이다. 다른 구체예에서, 각 치료 사이클에 제공된 총 투여 횟수는 약 3 내지 약 8회이다. 다른 구체예에서, 각 치료 사이클에 제공된 총 투여 횟수는 약 3 내지 약 6회이다. 다른 구체예에서, 각 치료 사이클에 제공된 총 투여 횟수는 약 3 내지 약 5회이다.

[0033] 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 사이클 당 투여된 6TG의 총 양의 범위는 약 1mg/kg 내지 약 7mg/kg이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 사이클 당 투여된 6TG의 총 양의 범위는 약 1mg/kg 내지 약 6mg/kg이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 사이클 당 투여된 6TG의 총 양의 범위는 약 1mg/kg 내지 약 5mg/kg이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 사이클 당 투여된 6TG의 총 양의 범위는 약 1.25mg/kg 내지 약 5mg/kg이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 사이클 당 투여된 6TG의 총 양의 범위는 약 1.5mg/kg 내지 약 5mg/kg이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 사이클 당 투여된 6TG의 총 양의 범위는 약 2mg/kg 내지 약 5mg/kg이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 사이클 당 투여된 6TG의 총 양의 범위는 약 2mg/kg 내지 약 4.5mg/kg이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 사이클 당 투여된 6TG의 총 양의 범위는 약 2.5mg/kg 내지 약 4.5mg/kg이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 사이클 당 투여된 6TG의 총 양의 범위는 약 2mg/kg 내지 약 3mg/kg이다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 사이클 당 투여된 6TG의 총 양의 범위는 약 3mg/kg 내지 약 4mg/kg이다.

[0034] 일부 구체예에서, 임의의 단일 사이클에서 제공된 6TG의 투여량은 동일한 양의 6TG 또는 상이한 양의 6TG를 모두 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제1투여량을 갖는 6TG의 초기 투여 후에, 상기 사이클의 하나 이상의 6TG의 후속 투여는 제1투여량보다 많은 양의 6TG를 포함한다. 예를 들어, 초기 투여량이 약 0.4mg/kg의 6TG를 포함하는 경우, 상기 사이클 내의 세 번째 투여량은 0.5mg/kg일 수 있다. 다른 구체예에서, 임의의 사이클 내의 6TG의 처음 2회 투여는 제1투여량의 활성 체제를 포함하는 반면, 후속 투여는 제1투여량에 비해 증가된 양의 활성 체제를 포함한다. 대안적으로 및 다른 구체예에서, 임의의 사이클 내의 6TG의 처음 2회 투여는 제1투여량의 활성 체제를 포함하는 반면, 후속 투여는 제1투여량에 비해 감소된 양의 활성 체제를 포함한다. 일부 구체예에서, 증가된 양은 0.05 mg/kg, 0.075 mg/kg 또는 0.1 mg/kg이 추가된 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 임의의 사이클에서 6TG 투여의 절반은 제1투여량의 6TG를 포함한 것일 수 있는 반면, 상기 투여의 나머지 절반은 제1투여량에 비해 증가된 양을 포함한 것일 수 있다. 예를 들어, 사이클 내 1회, 3회 및 5회 투여는 0.35mg/kg의 투여량을 포함할 수 있지만, 2 및 4회 투여는 0.4mg/kg의 투여량을 포함할 수 있다.

[0035] 당업자는 또한 임의의 단일 사이클에서 제공된 총 투여량이 사이클마다 변경될 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 첫번째 사이클에서 6TG의 총 투여량은 약 2mg/kg 일 수 있지만 두 번째 사이클(또는 임의의 후속 사이클)의 총 투여량은 첫번째 사이클의 총 투여량보다 25% 많거나 적을 수 있다.

[0036] 일부 구체예에서, 투여당 투여되는 6TG의 양은 환자의 HPRT 효소 활성의 측정치에 기초한다. 당업자는 높은 수준의 HPRT 효소 활성을 나타내는 환자들에게는 적은 양의 6TG의 투여가 제공될 수 있음을 인식할 것이다. HPRT 수준이 높을수록 6TG가 독성 대사 산물로 전환되는 양이 많아진다. 따라서 동일한 목표를 달성하기 위해 저용량을 투여해야할 필요가 있다.

[0037] 6TG 조건화를 시작하기 전, TPMT 유전자형 및/또는 TPMT 효소 활성의 측정으로 TPMT 효소 활성이 낮거나 존재하지 않는 개체인지를 확인할 수 있다. 이와 같이, 다른 구체예에서, 투여되는 6TG의 양은 티오퓨린 S-메틸전이효소(thiopurine S-methyltransferase, TPMT) 수준 또는 TPMT 유전자형에 기초한다.

[0038] 일부 구체예에서, 후속 사이클은 동일 또는 상이한 횟수의 6TG 투여 또는 투여당 동일 또는 상이한 양의 6TG를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제 1사이클은 5개의 개별적인 6TG 투여를 포함할 수 있는 반면, 제 2사이클은 6개의 개별적인 6TG 투여를 포함할 수 있다. 다른 예로서, 제 1사이클의 각 투여는 0.4mg/kg/일의 6TG를 포함할 수 있는 반면, 제 2사이클의 각 투여는 0.45mg/kg/일의 6TG를 포함할 수 있다.

- [0039] 일부 구체예에서, 줄기 세포 이식 후에, 생체 내 선택을 위해 6TG가 투여된다. 일부 구체예에서, 줄기 세포 이식 약 2 내지 약 12주 후에 6TG가 투여된다. 다른 구체예에서, 줄기 세포 이식 약 3 내지 약 8주 후에 6TG가 투여된다. 다른 구체예에서, 줄기 세포 이식 약 2 내지 약 6주 후에 6TG가 투여된다. 다른 구체예에서, 줄기 세포 이식 약 3 내지 약 6주 후에 6TG가 투여된다.
- [0040] 일부 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 6TG를 투여하는 단계는 줄기 세포 이식 후 1일 이상 후에 일어난다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 6TG를 투여하는 단계는 줄기 세포 이식 후 약 1일 내지 약 90일 후에 일어난다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 6TG를 투여하는 단계는 줄기 세포 이식 후 약 1일 내지 약 45일 후에 일어난다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 6TG를 투여하는 단계는 줄기 세포 이식 후 약 1일 내지 약 30일 후에 일어난다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 6TG를 투여하는 단계는 줄기 세포 이식 후 약 1일 내지 약 20일 후에 일어난다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 6TG를 투여하는 단계는 줄기 세포 이식 후 약 1일 내지 약 14일 후에 일어난다. 다른 구체예에서, 생체 내 화학선택을 위해 6TG를 투여하는 단계는 줄기 세포 이식 후 약 1일 내지 약 7일 후에 일어난다.
- [0041] 제제예
- [0042] 본 발명의 또 다른 양태에서, 티오프린, 6TG 또는 다른 퓨린 유사체를 포함하는 투여용 제제가 있으며, 활성 제제는 약 12mg 내지 약 20mg 범위의 양으로 존재한다.
- [0043] 본 발명의 제제는 약학적으로 허용되는 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있으며, 상기 부형제는 이하에 나열된 것을 이에 제한되지 않고 포함할 수 있다: 희석제, 결합제, 윤활제, 붕괴제, 향미제, 조미제, 착색제, pH 조절제, 안정제, 흡수 증가제, 점도 조절제, 필름 형성 중합체, 팽화제, 계면 활성제, 활택제, 가소제, 방부제, 에센셜 오일 및 감미료.
- [0044] 당업자는 제제에 적합한 부형제 또는 부형제의 혼합물을 선택할 수 있다. 일반적으로, 임의의 제제에 포함되는 임의의 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 및/또는 첨가제의 양은 원하는 효과, 투여 경로, 최종 제제의 형태에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 일반적으로, 상기 제제로 제제화된 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 및/또는 첨가제의 총량은 제제의 총 중량의 약 1 % 내지 약 99 %의 범위일 수 있다. 다른 실시 양태에서, 상기 제제로 제제화된 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 및/또는 첨가제의 총량은 제제의 총 중량의 약 1% 내지 약 90%의 범위일 수 있다. 다른 실시 양태에서, 상기 제제로 제제화된 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 및/또는 첨가제의 총량은 제제의 총 중량의 약 1% 내지 약 80%의 범위일 수 있다. 또 다른 실시 양태에서, 상기 조성물 내의 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 및/또는 첨가제의 총량은 제제의 총 중량의 약 1% 내지 약 50%의 범위 일 수 있다. 다른 실시 양태에서, 상기 조성물 내의 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 및/또는 첨가제의 총량은 제제의 총 중량의 약 5% 내지 약 50%의 범위일 수 있다. 단지 예로서, 제제는 임의의 조성물과 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 및/또는 첨가제의 50:50 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0045] 일부 실시 양태에서, 6TG의 양과 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체의 양의 비율은 약 100 : 1 내지 약 1 : 100의 범위이다. 일부 실시 양태에서, 6TG의 양과 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체의 양의 비율은 약 50 : 1 내지 약 1 : 50의 범위이다. 일부 실시 양태에서, 6TG의 양과 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체의 양의 비율은 약 25 : 1 내지 약 1 : 25의 범위이다. 일부 실시 양태에서, 조성물의 양과 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체의 양의 비율은 약 10 : 1 내지 약 1:10의 범위이다. 일부 실시 양태에서, 조성물의 양과 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체의 양의 비율은 약 5 : 1 내지 약 1 : 5의 범위이다.
- [0046] 본 발명에 따른 제제의 대상에 대한 투여는 표적 조직에 대해 해당 경로가 이용 가능한 한, 임의의 통상적인 경로를 통해 이루어질 수 있다. 제제는 투여량 단위(dosage unit) 형태로 편리하게 제공 될 수 있고, 약학 분야에 널리 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 약제 성분(예. 티오프린, 6TG 또는 다른 퓨린 유사체)을 부형제 또는 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 쪼개진 고체 담체 또는 두가지 모두와 균일하게 직접적으로 결합시키고, 필요하다면 생성물을 목적하는 투여 형태로 성형함으로써 제조한다. 본원에서 구상한 상기 제제에서, 활성 성분은 목적하는 약리학적 효과를 생성하기에 충분한 양으로 포함된다.
- [0047] 제제는 일반적으로 하드 또는 소프트 캡슐, 정제, 구내정 또는 로젠지와 같은 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하는 개별 단위의 형태; 분산성 분말 또는 과립의 형태; 수성 액체 또는 비 수성 액체 중의 용액 또는 현탁액의 형태; 시럽 또는 엘릭서의 형태; 또는 수중유 에멀전이나 유중수 에멀전의 형태로 제공될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 제제는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산 나트륨

또는 인산 제이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로스, 글루코오스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알긴산, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, c) 습윤제(humectants), 예컨대 글리세롤과, d) 붕괴제, 예컨대 한천-한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용액 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 4 급 암모늄 화합물, g) 습윤제(wetting agent), 예컨대 아세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 클레이, i) 윤활제, 예컨대 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌글리콜, 소듐 라우릴설페이트 및 이들의 혼합물과 혼합될 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제에 있어서, 상기 투여 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0048] 실시예 1

[0049] 사이클 1- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다. 선택적인 후속 사이클은 2주 간격을 두었다.

[0050] 선택적인 후속 사이클- 6TG를 3 일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0051] 실시예 2

[0052] 6TG를 2라운드에 걸쳐 줄기 세포 이식 후의 화학선택(chemoselection)을 위해 투여하였다.

[0053] 라운드 1은 아래의 3 사이클을 포함한다:

[0054] 사이클 1- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0055] 사이클 2- 사이클 2는 첫번째 사이클의 중단 2 주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0056] 사이클 3- 사이클 2는 두번째 사이클의 중단 2 주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0057] 라운드 2는 아래의 3 사이클을 포함한다. 라운드 1과 2는 2주 간격으로 분리된다.

[0058] 사이클 4- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0059] 사이클 5- 사이클 2는 첫번째 사이클의 중단 2 주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0060] 사이클 6- 사이클 2는 두번째 사이클의 중단 2주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0061] 실시예 3

[0062] 사이클 1- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.3mg/kg/일의 양으로 19일 동안 반복 투여하였다. 총 7회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2.1mg/kg이었다. 선택적인 후속 사이클은 2주 간격을 두었다.

[0063] 선택적인 후속 사이클- 6TG를 3일마다 0.3mg/kg/일의 양으로 19일 동안 반복투여하였다. 총 7회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2.1mg/kg이었다.

[0064] 실시예 4

[0065] 사이클 1- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 19일 동안 반복 투여하였다. 총 7회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2.8mg/kg이었다. 선택적인 후속 사이클은 2주 간격을 두었다.

[0066] 선택적인 후속 사이클- 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 19일 동안 반복 투여하였다. 총 7회의 6TG가 투여

되었고 투여된 총 6TG의 양은 2.8mg/kg이었다.

[0067] 실시예 5

[0068] 사이클 1- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다. 선택적인 후속 사이클은 2주 간격을 두었다.

[0069] 선택적인 후속 사이클- 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 19일 동안 반복 투여하였다. 총 7회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2.8mg/kg이었다.

[0070] 실시예 6

[0071] 사이클 1- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 19일 동안 반복 투여하였다. 총 7회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2.8mg/kg이었다. 선택적인 후속 사이클은 2주 간격을 두었다.

[0072] 선택적인 후속 사이클- 6TG를 3일마다 0.3mg/kg/일의 양으로 19일 동안 반복 투여하였다. 총 7회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2.1mg/kg이었다.

[0073] 실시예 7

[0074] 사이클 1- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.3mg/kg/일의 양으로 19일 동안 반복 투여하였다. 총 7회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2.1mg/kg이었다. 선택적인 후속 사이클은 2주 간격을 두었다.

[0075] 선택적인 후속 사이클- 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0076] 실시예 8

[0077] 2 라운드의 6TG 처치가 줄기 세포 이식 후의 화학선택(chemoselection)을 위해 환자에게 제공되었다. 2 라운드의 화학선택(chemoselection)에 뒤이어 추가적인 줄기 세포 이식이 수행되었다. 이러한 방식으로, 두 번째 라운드의 화학선택(chemoselection)은 이식된 세포의 생착을 증가시키는 역할을 했을뿐만 아니라 두 번째 줄기 세포 이식을 위해 환자를 사전 조건화(pre-condition)하는 역할을 했다.

[0078] 라운드 1은 아래의 3 사이클을 포함한다:

[0079] 사이클 1- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 6TG는 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0080] 사이클 2- 사이클 2는 첫번째 사이클의 중단 2 주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0081] 사이클 3- 사이클 2는 두번째 사이클의 중단 2 주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.6mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 3mg/kg이었다.

[0082] 라운드 2는 아래의 3 사이클을 포함한다. 라운드 1과 2는 2주 간격으로 분리된다.

[0083] 사이클 4- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0084] 사이클 5- 사이클 2는 첫번째 사이클의 중단 2 주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0085] 사이클 6- 사이클 2는 두번째 사이클의 중단 2주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.

[0086] 두번째 줄기 세포 이식- 두번째 줄기 세포 이식은 여섯번째 사이클이 끝나고 2주 후에 수행하였다. 두번째 줄기 세포 이식 2일 후에 2차례의 추가적인 라운드의 6TG에 의한 화학선택(chemoselection)을 시작하였다.

- [0087] 라운드 3는 아래의 3 사이클을 포함한다:
- [0088] 사이클 7- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.
- [0089] 사이클 8- 사이클 2는 첫번째 사이클의 중단 2 주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.
- [0090] 사이클 9- 사이클 2는 두번째 사이클의 중단 2주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.
- [0091] 라운드 4는 아래의 3 사이클을 포함한다. 라운드 3과 4는 2주 간격으로 분리된다.
- [0092] 사이클 10- 6TG를 이식 2일 후 환자에게 투여하였다. 투여된 6TG의 양은 0.4mg/kg이었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.
- [0093] 사이클 11- 사이클 2는 첫번째 사이클의 중단 2 주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.
- [0094] 사이클 12- 사이클 2는 두번째 사이클의 중단 2주 후에 개시되었다. 6TG를 3일마다 0.4mg/kg/일의 양으로 13일 동안 반복 투여하였다. 총 5회의 6TG가 투여되었고 투여된 총 6TG의 양은 2mg/kg이었다.
- [0095] **추가적인 구현예**
- [0096] 1. 줄기 세포 이식 후에 인간 환자에게 약 0.2mg/kg/일 내지 약 0.6mg/kg/일 범위의 투여량의 6TG를 투여하는 단계를 포함하는 줄기 세포 생착(engraftment)을 증가시키는 방법.
- [0097] 2. 구현예 1의 방법에 있어서, 상기 투여량의 범위는 약 0.3mg/kg/일 내지 약 0.5mg/kg/일인 방법.
- [0098] 3. 구현예 2의 방법에 있어서, 상기 투여량은 약 0.4mg/kg/일인 방법.
- [0099] 4. 구현예 1의 방법에 있어서, 상기 투여량은 인간 환자에게 일주일에 1 내지 3회 다음과 같이 이루어진 군에서 선택된 하나의 사이클에 따라 예정대로(on schedule) 투여된다: (i) 매주; (ii) 격주; (iii) 1주간 치료 후 2, 3 또는 4주간 중단; (iv) 2주간 치료 후 1, 2, 3 또는 4주간 중단; (v) 3주간 치료 후 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; (vi) 4주간 치료 후 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; (vii) 5주간 치료 후 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; 및 (viii) 매월.
- [0100] 5. 구현예 1의 방법에 있어서, 약 3 내지 약 10회의 6TG가 1주에서 약 4주 범위의 투여 기간에 걸쳐 환자에게 투여되는 것인 방법.
- [0101] 6. 구현예 5의 방법에 있어서, 약 4 또는 5회의 6TG가 14일의 투여 기간에 걸쳐 환자에게 투여되는 것인 방법.
- [0102] 7. 구현예 6의 방법에 있어서, 상기 투여는 동일한 시간 간격으로 간격을 둔 것인 방법.
- [0103] 8. 구현예 7의 방법에 있어서, 후속 투여는 매 3일마다 이루어지는 것인 방법.
- [0104] 9. 구현예 6의 방법에 있어서, 각 투여는 동일한 양의 6TG를 포함하는 것인 방법.
- [0105] 10. 구현예 6의 방법에 있어서, 하나 이상의 후속 투여는 초기 투여의 6TG의 양보다 많은 양의 6TG를 포함하는 것인 방법.
- [0106] 11. 구현예 3의 방법에 있어서, 상기 사이클은 4,6,8 또는 10회 반복되는 것인 방법.
- [0107] 12. 구현예 1의 방법에 있어서, 인간 환자에게 6TG를 투여하는 단계와 줄기세포 이식의 시간 간격 범위가 약 2 주 내지 약 6주인 방법.
- [0108] 13. 구현예 5의 방법에 있어서, 상기 시간 간격은 약 3주 내지 약 4주인 방법.
- [0109] 14. 구현예 1의 방법에 있어서, 6TG의 후속 투여들은 하루 이상의 기간으로 분리된 것인 방법.
- [0110] 15. 구현예 1의 방법에 있어서, 투여되는 6TG의 양은 측정된 HPRT-효소 활성 수준에 기초하는 것인 방법.

- [0111] 16. 구현예 4의 방법에 있어서, 투여된 총 6TG의 양은 5mg/kg을 초과하지 않는 것인 방법.
- [0112] 17. 하기의 단계를 포함하는 골수 보호(myeloprotection)를 부여하는 방법; (i) 줄기 세포 이식에 앞서 골수 억제 조건화 단계를 수행하는 단계로서, 상기 골수 억제 조건화 단계는 선택적 골수 독성을 유도하기 위해 1회 이상 투여량의 6TG를 투여하는 단계를 포함; 및 (ii) 줄기 세포 이식 후에 이식 후 화학선택(post-transplantation chemoselection) 단계를 수행하는 단계로서, 상기 이식 후 조건화 단계는 1회 이상 투여량의 6TG를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 1회 이상 투여량 각각은 약 0.3mg/kg 내지 약 0.5mg/kg 범위의 6TG의 양을 포함하는 것인, 방법.
- [0113] 18. 구현예 17의 방법에 있어서, 상기 6TG의 양은 약 0.4mg/kg인 것인 방법.
- [0114] 19. 구현예 17의 방법에 있어서, 약 3 내지 약 10회의 6TG가 환자에게 1주 내지 약 4주간의 투여 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.
- [0115] 20. 구현예 19의 방법에 있어서, 4 또는 5회의 6TG가 환자에게 14일의 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.
- [0116] 21. 구현예 20의 방법에 있어서, 상기 투여는 동일한 시간 간격으로 간격을 둔 것인 방법.
- [0117] 22. 구현예 21의 방법에 있어서, 후속 투여는 매 3일마다 이루어지는 것인 방법.
- [0118] 23. 구현예 19의 방법에 있어서, 각 투여는 동일한 양의 6TG를 포함하는 것인 방법.
- [0119] 24. 구현예 19의 방법에 있어서, 하나 이상의 후속 투여는 초기 투여의 6TG의 양보다 많은 양의 6TG를 포함하는 것인 방법.
- [0120] 25. 구현예 19의 방법에 있어서, 상기 사이클은 4, 6, 8 또는 10회 반복되는 것인 방법.
- [0121] 26. 6TG 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 경구 투여용 제제로, 상기 6TG는 약 12mg 내지 약 20mg 범위의 양으로 존재하는 것인 제제.
- [0122] 27. 구현예 26의 제제에 있어서, 상기 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제는 전-젤라틴화 전분, 크로스 카멜로스 소듐, 포비돈, 락토스 모노하이드레이트, 마이크로크리스탈린 셀룰로스 및 마그네슘 스테아레이트 및 이들의 조합 중 선택된 것인 제제.
- [0123] 28. 구현예 26의 제제에 있어서, 상기 제제는 6TG를 포함하는 즉시 방출 부분 및 6TG를 포함하는 지연 방출 부분을 포함하며, 상기 지연 방출 부분은 투여 후 약 30분 내지 약 12시간 범위의 기간에 걸쳐 6TG를 방출하도록 하는 것인 제제.
- [0124] 29. 구현예 28의 제제에 있어서, 상기 지연 방출 부분 내의 6TG의 양은 지연 방출 부분의 약 50 중량% 내지 약 75 중량%의 범위인 제제.
- [0125] 30. 구현예 28의 제제에 있어서, 상기 지연 방출 부분은 (i) 왁스, 및 (ii) 숙신산, 시트르산, 말산, 스테아르산, 숙신산, 젖산, 아스파르산, 글루탐산, 글루콘산, 아세트산, 포름산, 염산, 황산, 인산, 친수성 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜, pH 의존성 아크릴레이트 폴리머 또는 코폴리머 및 기공 형성제로 구성된 군에서 선택된 매트릭스 형성 성분(matrix-forming component)을 포함하는 것인 제제.
- [0126] 31. 줄기 세포 이식 후에 약 0.2mg/kg/일 내지 약 0.6mg/kg/일 범위의 투여량의 퓨린 유사체를 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 줄기 세포 생착을 증가시키는 방법.
- [0127] 32. 구현예 31의 방법에 있어서, 상기 투여량의 범위는 약 0.3mg/kg/일 내지 약 0.5mg/kg/일인, 방법.
- [0128] 33. 구현예 32의 방법에 있어서, 상기 투여량은 약 0.4mg/kg/일인, 방법.
- [0129] 34. 구현예 31의 방법에 있어서, 상기 투여량은 인간 환자에게 일주일에 1 내지 3회 다음과 같이 이루어진 군에서 선택된 하나의 사이클에 따라 예정대로(on schedule) 투여된다: (i) 매주; (ii) 격주; (iii) 1주간 치료 후 2, 3 또는 4주간 중단; (iv) 2주간 치료 후 1, 2, 3 또는 4주간 중단; (v) 3주간 치료 후 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; (vi) 4주간 치료 후 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; (vii) 5주간 치료 후 1, 2, 3, 4 또는 5주간 중단; 및 (viii) 매일.
- [0130] 35. 구현예 31의 방법에 있어서, 약 3 내지 약 10회 투여량의 퓨린 유사체가 상기 환자에게 1주 내지 약 4주간의 투여 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

- [0131] 36. 구현예 35의 방법에 있어서, 4 또는 5회 투여량의 퓨린 유사체가 환자에게 14일의 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.
- [0132] 37. 구현예 36의 방법에 있어서, 상기 투여는 동일한 시간 간격으로 간격을 둔 것인 방법.
- [0133] 38. 구현예 37의 방법에 있어서, 후속 투여는 매 3일마다 이루어지는 것인 방법.
- [0134] 39. 구현예 31의 방법에 있어서, 상기 퓨린 유사체는 6TG인, 방법
- [0135] 40. 퓨린 유사체를 포함하는 제제로, 상기 퓨린 유사체는 약 8mg 내지 약 240mg 범위의 양으로 존재하고, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 것인 제제.
- [0136] 41. 구현예 40의 제제에 있어서, 상기 양은 약 12mg 내지 약 20mg 범위인, 제제.
- [0137] 42. 구현예 40의 제제에 있어서, 상기 퓨린 유사체는 6TG인, 제제.
- [0138] 43. 구현예 40의 제제에 있어서, 상기 제제는 고체 복용 형태(solid dosage form)인, 제제.
- [0139] 44. 구현예 40의 제제에 있어서, 상기 제제는 액상 복용 형태(liquid dosage form)인, 제제.
- [0140] 본 명세서에서 언급되거나 및 / 또는 출원 데이터 시트에 열거된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비 특허 공보는 그것들의 전체가 본원에 참조로서 병합된다. 다양한 실시예를 제공하기 위해 다양한 특허, 출원 및 공보의 개념을 채용 할 필요가 있는 경우 실시 예들의 양상이 수정될 수 있다.
- [0141] 본 발명은 다수의 예시적인 실시 예를 참조하여 설명되었지만, 많은 다른 변형예 및 실시예가 본 기술 분야의 당업자에 의해 본 발명의 사상 및 범위 내에서 고안될 수 있다. 특히, 본 발명의 사상 내에서 전술한 개시, 도면 및 첨부된 청구항의 범위 내에서 구성 요소 부분 및/또는 대상 조합의 배치에서 합리적인 변형 및 수정이 가능하다. 덧붙여, 구성 요소 부분들 및/또는 배치, 대안적인 사용에 있어서, 변형 및 수정은 또한 당업자에게 명백 할 것이다.