



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월17일
(11) 등록번호 10-2501566
(24) 등록일자 2023년02월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4745 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4745 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7020229
(22) 출원일자(국제) 2015년01월13일
심사청구일자 2019년12월09일
(85) 번역문제출일자 2016년07월25일
(65) 공개번호 10-2016-0106086
(43) 공개일자 2016년09월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/011239
(87) 국제공개번호 WO 2015/108876
국제공개일자 2015년07월23일
(30) 우선권주장
61/927,376 2014년01월14일 미국(US)
62/080,775 2014년11월17일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020060090705 A*
KR1020100102609 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
넥타르 테라퓨틱스
미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 사우스 미션 베이 블러바드 455 스위트 100
(72) 발명자
호호 우테
미국 94110 캘리포니아주 샌프란시스코 네바다 스트리트 229
번즈 낸시 매리
미국 55410 미네소타주 미니애폴리스 웨스트 44번 스트리트 3610
체리치 데보라 에이치
미국 94706 캘리포니아주 올버니 테일러 스트리트 909
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 16 항

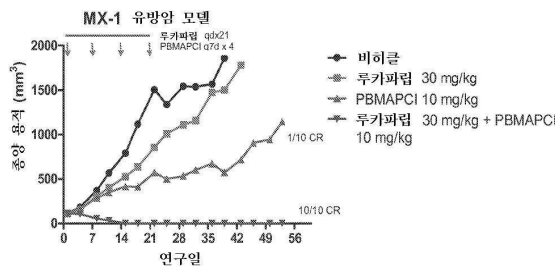
심사관 : 최연정

(54) 발명의 명칭 **병용 기반 치료 방법**

(57) 요약

본 발명은 (특히) (a) 환자에게 PARP-저해량의 PARP 저해제를 투여하는 단계; 및 (b) 환자에게 토포아이소머라제 I-저해량의 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/55 (2013.01)

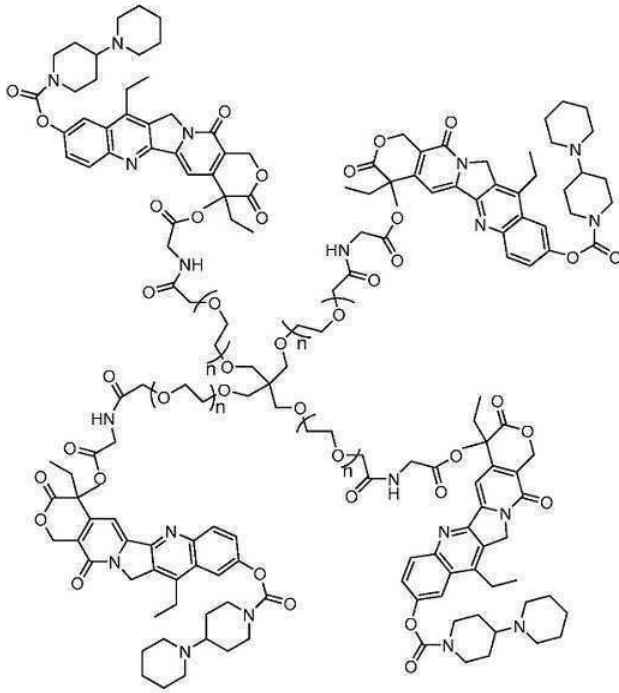
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

PARP 저해제, 및 하기 구조를 갖는 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 유방암 환자를 치료하기 위한 약학 조합물로서:



식 중, n 은 113 의 값을 갖는 정수이고,

PARP 저해제는 루카파립인, 약학 조합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 유방암은 BRCA1 결핍 유방암인, 약학 조합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 인간 환자를 치료하기 위한, 약학 조합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제의 투여는 PARP 저해제의 투여 전인, 약학 조합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제의 투여는 PARP 저해제의 투여 후인, 약학 조합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제와 PARP 저해제의 투여는 동시적인, 약학 조합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 각각의 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제 및 PARP 저해제는 적어도 2 회 투여된 다음, 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제의 임의의 추가 투여 없이 PARP 저해제가 투여되는 유지기가 이어지는 것인, 약학 조합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, PARP 저해제는 경구 투여 형태인, 약학 조합물.

청구항 9

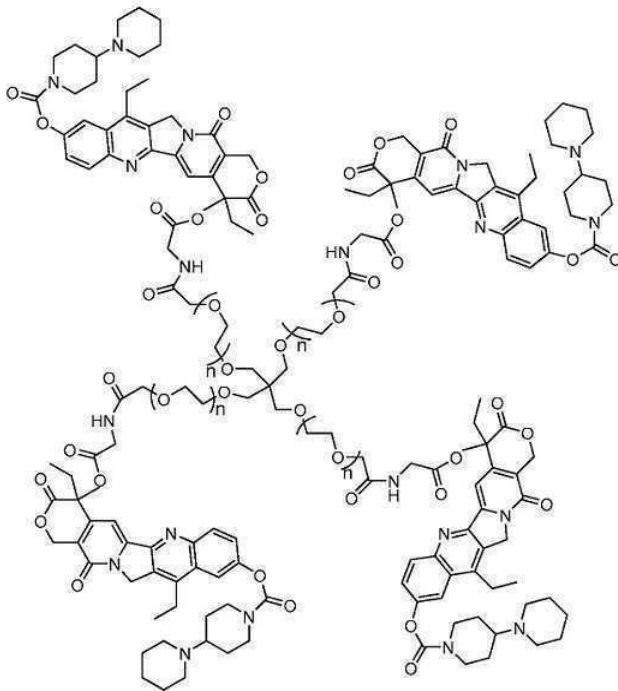
제1항 또는 제2항에 있어서, 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제는 비경구 투여 형태인, 약학 조합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제는 정맥내 투여 형태인, 약학 조합물.

청구항 11

PARP 저해제, 및 하기 구조를 갖는 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 유방암 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용되기 위한 약학 조합물로서:



식 중, n은 113 의 값을 갖는 정수이고,

PARP 저해제는 루카파립인, 약학 조합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 유방암은 BRCA1 결핍 유방암인, 약학 조합물.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 인간 환자를 치료하기 위한, 약학 조합물.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, PARP 저해제는 경구 투여 형태인, 약학 조합물.

청구항 15

제11항 또는 제12항에 있어서, 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제는 비경구 투여 형태인, 약학 조합물.

청구항 16

제15항에 있어서, 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제는 정맥내 투여 형태인, 약학 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련출원과의 상호참조**

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)에 따라 2014 년 1월 14 일에 출원된 미국 가출원 번호 61/927,376에 대해 그리고 2014 년 11월 17 일에 출원된 미국 가출원 번호 62/080,775에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이들의 개시 내용은 전체가 참고로 포함되어 있다.

[0003] **본 발명의 기술분야**

[0004] 본 발명은 (특히) 암 화학요법 분야에 관한 것이며, 환자에게 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제 및 PARP 저해제를 투여함으로써 암으로 고통받고 있는 개체를 치료하는 것에 관련된다.

배경 기술

[0005] 토포아이스머라제 I은 세포 증식에서 중요하고 결정적 역할을 하는 효소이다. 특히, 토포아이스머라제 I은 복제 및 전사 동안 DNA의 풀림을 촉진시킨다. 문헌[Pommier et al. (1998) *Biochim. Biophys. Acta.* 1400(1-3):83-105] 및 [Wang (1996) *Annu. Rev. Biochem.* 65:635-92]을 참조한다. 따라서, 이 효소를 저해함으로써, 고도로 증식성인 세포는 우선적으로 표적화되고, 증식할 수 없게 된다. 그 결과, 이 효소는 특히 인간암에서 화학치료제에 대해 고도로 매력적인 표적이다.

[0006] 토포아이스머라제 I의 활성은 주로 세린 잔기 상에서의 인산화에 의해 조절되며[Turman et al. (1993) *Biochem. Med. Metab. Biol.* 50(2):210-25; Coderoni et al. (1990) *Int. J. Biochem.* 22(7):737-46; Kaiserman et al. (1988) *Biochemistry* 27(9):3216-22; Samuels et al. (1992) *J. Biol. Chem.* 267(16):1156-62], 효소와 DNA 사이의 초기 복합체 형성에 필수적이 되는 것으로 나타난다(Coderoni et al. (1990) *Int. J. Biochem.* 22(7):737-46).

[0007] 효소의 폴리(ADP-리보스) 중합효소("PARP") 패밀리는 DNA에 대한 결합 및 단일 가닥 파손("틈내기"로서 알려짐)의 수선에 의해 DNA 완전성을 유지하는데 결정적인 역할을 한다. PARP1은 다양한 암에서 과발현되며, 이의 발현은 암, 특히 유방암에서의 전반적인 예후와 연관되었다. PARP 저해제는 PARP에 결합하는 것으로 여겨지며, 이에 의해 그의 DNA-수선 활성을 저해할 뿐만 아니라 DNA로부터 PARP의 방출을 방지한다. PARP1, 및 관련된 아이소폼인 PARP2의 활성 저해는 몇몇 암에서 임상 활성을 나타내었다. 문헌[Kunmar et al. (2012) *BMC Medicine* 10(25):1-5].

[0008] 토포아이스머라제 I 저해제인 PARP 저해제와 기타 다른 항신생물제는 둘 다 다양한 정도의 성공으로 암으로부터 고통받고 있는 환자를 치료하는 것으로 제안되었지만, 미국에서 4 건의 사망 중 하나는 암에 기인한다. 문헌[Siegel et al. (2013) *CA Cancer J. Clin.* 63:11-30]. 단일 항신생물제를 수반하는 치료 요법이 종종 추구되지만, 공지된 항신생물제의 병용도 또한 고도로 효과적일 수 있다. 따라서, 병용 전략이 향상된 효능을 나타내는 치료 요법을 (특히) 제공할 필요가 남아있다.

[0009] 본 발명은 당업계에서의 이들 및 다른 필요를 다루고자 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, (a) 환자에게 PARP-저해량의 PARP 저해제를 투여하는 단계; 및 (b) 환자에게 토포아이스오머라제 I-저해량의 지속 작용성 토포아이스오머라제 I 저해제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다. 명확성에 의해, 본 발명에 따른 단계들의 순서와 관련하여, 달리 표시되지 않는 한, 상기 방법은 단계들의 순서로 제한되지 않으며, 단계 (a)는 단계 (b)를 수행하기 전에, 후에 또는 단계 (b)의 수행과 동시에 수행될 수 있다.

[0011] 본 발명의 추가적인 구현예는 다음의 설명 및 청구범위에서 제시된다.

도면의 간단한 설명

[0012] **도 1**은 실시예 1에 기재한 바와 같이 수행한 마우스에서의 MX-1 유방암 모델의 다양한 처리군에서 평균 종양 용적을 나타낸다.

도 2는 실시예 2에 기재한 바와 같이 수행한 H1048 폐 소세포 암종 모델에서의 다양한 처리군에서 마우스의 평균 체중을 나타낸다.

도 3은 실시예 2에 기재한 바와 같이 수행한 H1048 폐 소세포 암종 모델에서의 다양한 처리군에서 마우스 체중의 상대적 변화를 나타낸다.

도 4는 실시예 2에 기재한 바와 같이 수행한 마우스에서의 H1048 폐 소세포 암종 모델의 다양한 처리군에서 평균 종양 용적을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 문맥에서 달리 명확하게 지시되지 않는 한 복수의 대상을 포함한다.

[0014] 본 발명을 기재하고 청구함에 있어서, 다음의 용어는 이하에 기재된 정의에 따라 사용될 것이다.

[0015] "수용성의 비펩타이드 중합체"는 실온의 수 중에서 적어도 35%(중량 기준) 가용성, 바람직하게는 70%(중량 기준) 초과, 더 바람직하게는 95%(중량 기준) 초과의 가용성인 중합체를 지칭한다. 통상적으로, "수용성" 중합체의 여과되지 않은 수성 제조물은 여과 후 동일한 용액에 의해 전달된 빛의 양의 적어도 75%, 더 바람직하게는 적어도 95%를 전달한다. 그러나 수용성 중합체는 수중에서 적어도 95%(중량 기준) 가용성이거나 또는 수중에서 완전히 가용성인 것이 가장 바람직하다. "비펩타이드"인 것에 대하여, 중합체가 35%(중량 기준) 미만의 아미노산 잔기를 가질 때 중합체는 비펩타이드이다.

[0016] 용어 "단량체", "단량체 서브유닛" 및 "단량체 단위"는 본 명세서에서 상호호환적으로 사용되며, 중합체의 기본 구조 단위 중 하나를 지칭한다. 동중중합체의 경우에, 단일 반복 구조 단위는 중합체를 형성한다. 공중합체의 경우에, 2 개 이상의 구조적 단위가 (패턴으로 또는 무작위로) 반복되어 중합체를 형성한다. 본 발명과 관련하여 사용된 바람직한 중합체는 동중중합체이다. 수용성의 비펩타이드 중합체는 연속으로 부착된 하나 이상의 단량체를 포함하여 단량체의 사슬을 형성한다.

[0017] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "PEG" 또는 "폴리에틸렌글리콜"은 임의의 수용성 폴리(에틸렌옥사이드)를 포함하는 것으로 의미된다. 달리 나타내지 않는 한, "PEG 중합체" 또는 폴리에틸렌글리콜은, 중합체가, 예를 들어 컨쥬게이션을 위해 별개의 말단 캡핑 모이어티 또는 작용기를 함유할 수도 있지만, 실질적으로 모든(바람직하게는 모든) 단량체 서브유닛이 에틸렌옥사이드 서브유닛인 것이다. 본 발명에서 사용을 위한 PEG 중합체는 2 가지의 구조, 즉 말단의 산소(들)가, 예를 들어 합성 전환 동안 대체되었는지 여부에 따라서 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 또는 $-(CH_2CH_2O)_{n-1}CH_2CH_2-$ 중 하나를 포함할 것이다. 상기 진술한 바와 같이, PEG 중합체에 대해, 변수(n)는 약 3 내지 4000의 범위에 있고, 말단기 및 전반적인 PEG의 구조는 다를 수 있다.

[0018] 중합체의 기하학적 구조 또는 전반적인 구조와 관련하여 "분지형"은 분지점으로부터 연장되는 2 개 이상의 중합체 "암"을 갖는 중합체를 지칭한다.

[0019] "생리적으로 절단가능한" 또는 "가수분해가능한" 또는 "분해가능한" 결합은 생리학적 조건 하에서 물과 반응하는(즉, 가수분해되는) 상대적으로 불안정적인 결합이다. 수 중에서 가수분해하는 결합의 경향은 주어진 분자 내에서 2 개의 원자를 연결하는 일반적 유형의 결합뿐만 아니라 이들 원자에 부착된 치환기에 좌우될 수 있다. 적절할, 가수분해에 불안정적인 또는 약한 결합은 카복실산에스테르, 인산에스테르, 무수물, 아세탈, 케탈, 아실

옥시알킬에테르, 이민, 오르토에스테르, 펩타이드, 올리고뉴클레오타이드, 티오에스테르 및 탄산염을 포함하지
 만, 이들로 제한되지 않는다.

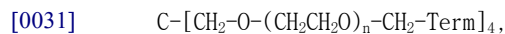
- [0020] "효소로 분해가능한 결합"은 하나 이상의 효소에 의해 분해되는 결합을 의미한다.
- [0021] "안정적인" 연결 또는 결합은 수 중에서 실질적으로 안정적이며, 즉 장기간의 시간에 걸쳐 임의의 주목할 만한
 정도로 생리적 조건 하에서 가수분해를 겪지 않는 화학적 결합을 지칭한다. 가수분해에 안정적인 연결의 예는
 탄소-탄소 결합(예를 들어, 지방족 사슬에서), 에테르, 아미드, 우레탄, 아민 등을 포함하지만, 이들로 제한되
 지 않는다. 일반적으로, 안정적인 연결은 생리적 조건 하에서 1 일당 약 1% 내지 2% 미만의 가수분해율을 나타
 내는 것이다. 대표적인 화학적 결합의 가수분해율은 대부분의 표준 화학 교재에서 찾을 수 있다.
- [0022] "실질적으로" 또는 "본질적으로"는 거의 전체적으로 또는 완전하게, 예를 들어 95% 이상, 더 바람직하게는 97%
 이상, 훨씬 더 바람직하게는 98% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 99% 이상, 또한 훨씬 더 바람직하게는 99.9% 이상
 을 의미하며, 99.99% 이상은 일부 주어진 양의 가장 바람직한 것이다.
- [0023] "약제학적으로 허용가능한 부형제" 또는 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 환자에게 상당한 유해한 독성학적
 효과를 전혀 야기하지 않고 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 성분을 지칭한다.
- [0024] 용어 "환자"는 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물의 투여에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 병태
 로 고통받고 있거나 병태의 성향이 있는 살아있는 유기체를 지칭하며, 인간과 동물을 둘 다 포함한다. 일부 예
 에서(예컨대, 유방암으로 고통받고 있는 환자를 치료하는 방법), 환자는 바람직하게 인간 성인이다. 또 다른 예
 에서(예컨대, 유잉 육종으로 고통받고 있는 환자를 치료하는 방법), 환자는 바람직하게 3 세 내지 22 세의 범위
 에 있으며, 인간 어린이와 인간 청소년을 포함한다.
- [0025] 상기 표시한 바와 같이, 본 발명은 (특히) (a) 환자에게 PARP-저해량의 PARP 저해제를 투여하는 단계; 및 (b)
 환자에게 토포아이스머라제 I-저해량의 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방
 법에 관한 것이다. 투여하는 단계 (a) 및 (b)에 대해, 이들 투여하는 단계들은 둘 중 하나의 순서로(뿐만 아니
 라 동시에) 수행될 수 있고, 본 발명은 이와 관련하여 제한되지 않는다. 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, 투
 여하는 단계 (a)는 투여하는 단계 (b) 전에 수행될 것이다. 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, 투여하는 단계
 (b)는 투여하는 단계 (a) 전에 수행될 것이다. 하나 이상의 구현예에서, 투여하는 단계 (a)와 (b)는 둘 다 동시
 에 수행될 것이다. 추가로, 하나 이상의 구현예에서, 단계 (a) 및 /또는 (b)는 반복적으로 투여될 것이다.
- [0026] 환자에게 PARP-저해량의 PARP 저해제를 투여하는 단계가 환자에게 토포아이스머라제 I-저해량의 지속 작용성 토포
 아이소머라제 I 저해제를 투여하는 단계 전에 일어나는 해당 예에서, PARP 저해제를 투여하는 단계 후 지속
 작용성 토포아이스머라제 I 저해제를 투여하는 단계 전에 걸리는 시간의 양은 바람직하게, 약 1 분 내지 약 60
 일; 약 1 분 내지 약 30 일; 약 1 분 내지 약 21 일; 약 10 분 내지 약 21 일; 약 20 분 내지 약 21 일; 약 30
 분 내지 약 21 일; 약 40 분 내지 약 21 일; 약 60 분 내지 약 21 일; 약 2 시간 내지 약 21 일; 약 4 시간 내
 지 약 21 일; 약 6 시간 내지 약 21 일; 약 8 시간 내지 약 21 일; 약 10 시간 내지 약 21 일; 약 12 시간 내
 지 약 21 일; 약 1 일 내지 약 21 일; 약 2 일 내지 약 21 일; 약 3 일 내지 약 21 일; 약 4 일 내지 약 21
 일; 약 5 일 내지 약 21 일; 약 6 일 내지 약 21 일; 약 7 일 내지 약 21 일; 약 8 일 내지 약 21 일; 약 9 일
 내지 약 21 일; 약 10 일 내지 약 21 일; 약 14 일 내지 약 21 일; 약 1 분 내지 약 14 일; 약 10 분 내지 약
 14 일; 약 20 분 내지 약 14 일; 약 30 분 내지 약 14 일; 약 40 분 내지 약 14 일; 약 60 분 내지 약 14 일;
 약 2 시간 내지 약 14 일; 약 4 시간 내지 약 14 일; 약 6 시간 내지 약 14 일; 약 8 시간 내지 약 14 일; 약
 10 시간 내지 약 14 일; 약 12 시간 내지 약 14 일; 약 1 일 내지 약 14 일; 약 2 일 내지 약 14 일; 약 3 일
 내지 약 14 일; 약 4 일 내지 약 14 일; 약 5 일 내지 약 14 일; 약 6 일 내지 약 14 일; 약 7 일 내지 약 14
 일; 약 8 일 내지 약 14 일; 약 9 일 내지 약 14 일; 약 10 일 내지 약 14 일; 약 1 분 내지 약 8 일; 약 10
 분 내지 약 8 일; 약 20 분 내지 약 8 일; 약 30 분 내지 약 8 일; 약 40 분 내지 약 8 일; 약 60 분 내지 약
 8 일; 약 2 시간 내지 약 8 일; 약 4 시간 내지 약 8 일; 약 6 시간 내지 약 8 일; 약 8 시간 내지 약 8 일; 약
 10 시간 내지 약 8 일; 약 12 시간 내지 약 8 일; 약 1 일 내지 약 8 일; 약 2 일 내지 약 8 일; 약 3 일 내지
 약 8 일; 약 4 일 내지 약 8 일; 약 5 일 내지 약 8 일; 약 6 일 내지 약 8 일; 6 일 내지 약 15 일; 약 13 일
 내지 약 22 일; 약 20 일 내지 약 22 일; 약 20 일 내지 약 29 일; 약 27 일 내지 약 30 일; 약 27 일 내지 약
 45 일; 및 약 45 일 내지 약 75 일의 범위 중 하나 내에 있다.
- [0027] 환자에게 토포아이스머라제 I-저해량의 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제를 투여하는 단계가 환자에게
 PARP-저해량의 PARP 저해제를 투여하는 단계 전에 일어나는 해당 예에서, 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해

제를 투여하는 단계 후 PARP 저해제를 투여하는 단계 전에 걸리는 시간의 양은 바람직하게, 약 1 분 내지 약 60 일; 약 1 분 내지 약 30 일; 약 1 분 내지 약 21 일; 약 10 분 내지 약 21 일; 약 20 분 내지 약 21 일; 약 30 분 내지 약 21 일; 약 40 분 내지 약 21 일; 약 60 분 내지 약 21 일; 약 2 시간 내지 약 21 일; 약 4 시간 내지 약 21 일; 약 6 시간 내지 약 21 일; 약 8 시간 내지 약 21 일; 약 10 시간 내지 약 21 일; 약 12 시간 내지 약 21 일; 약 1 일 내지 약 21 일; 약 2 일 내지 약 21 일; 약 3 일 내지 약 21 일; 약 4 일 내지 약 21 일; 약 5 일 내지 약 21 일; 약 6 일 내지 약 21 일; 약 7 일 내지 약 21 일; 약 8 일 내지 약 21 일; 약 9 일 내지 약 21 일; 약 10 일 내지 약 21 일; 약 14 일 내지 약 21 일; 약 1 분 내지 약 14 일; 약 10 분 내지 약 14 일; 약 20 분 내지 약 14 일; 약 30 분 내지 약 14 일; 약 40 분 내지 약 14 일; 약 60 분 내지 약 14 일; 약 2 시간 내지 약 14 일; 약 4 시간 내지 약 14 일; 약 6 시간 내지 약 14 일; 약 8 시간 내지 약 14 일; 약 10 시간 내지 약 14 일; 약 12 시간 내지 약 14 일; 약 1 일 내지 약 14 일; 약 2 일 내지 약 14 일; 약 3 일 내지 약 14 일; 약 4 일 내지 약 14 일; 약 5 일 내지 약 14 일; 약 6 일 내지 약 14 일; 약 7 일 내지 약 14 일; 약 8 일 내지 약 14 일; 약 9 일 내지 약 14 일; 약 10 일 내지 약 14 일; 약 1 분 내지 약 8 일; 약 10 분 내지 약 8 일; 약 20 분 내지 약 8 일; 약 30 분 내지 약 8 일; 약 40 분 내지 약 8 일; 약 60 분 내지 약 8 일; 약 2 시간 내지 약 8 일; 약 4 시간 내지 약 8 일; 약 6 시간 내지 약 8 일; 약 8 시간 내지 약 8 일; 약 10 시간 내지 약 8 일; 약 12 시간 내지 약 8 일; 약 1 일 내지 약 8 일; 약 2 일 내지 약 8 일; 약 3 일 내지 약 8 일; 약 4 일 내지 약 8 일; 약 5 일 내지 약 8 일; 약 6 일 내지 약 8 일; 6 일 내지 약 15 일; 약 13 일 내지 약 22 일; 약 20 일 내지 약 22 일; 약 20 일 내지 약 29 일; 약 27 일 내지 약 30 일; 약 27 일 내지 약 45 일; 및 약 45 일 내지 약 75 일의 범위 중 하나 내에 있다.

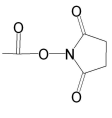
[0028] 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, 개시기, 이원기(dual phase) 그리고, 이어서 유지기가 이어진다. 암으로 고통받고 있는 환자를 치료하는 방법의 개시기에서, 개시기는 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제 및 PARP 저해제가 서로 24 시간 내에 환자에게 투여된다는 것을 나타낸다. 이후에, 암으로 고통받고 있는 환자를 치료하는 방법의 이원기에서, 이원기는 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제 및 PARP 저해제의 투여가 주기적으로 투여된다는 것을 나타낸다(예를 들어, 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제는 1 주에 2 회 내지 1 개월에 1 회로 투여되고, PARP 저해제는 매일 투여됨). 이원기는 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제의 1 회 투여, 2 회 투여, 3 회 투여, 4 회 투여, 5 회 투여, 6 회 투여, 7 회 투여, 8 회 투여, 9 회 투여, 10 회 투여, 11 회 투여 또는 12 회 투여 동안 계속될 수 있다. 이원기 후에, PARP 저해제만이 투여되는 유지기가 일어난다. 따라서, 예를 들어 본 발명의 하나 이상의 구현예에서, (a) 환자에게 PARP-저해량의 PARP 저해제를 투여하는 단계, 및 (b) 환자에게 토포아이소머라제 I-저해량의 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제를 투여하는 단계는 적어도 2 회 수행된 후에, 환자에게 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제의 임의의 추가 투여 없이 PARP-저해량의 PARP 저해제가 투여되는 유지기가 이어진다.

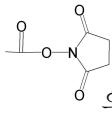
[0029] 본 명세서에 기재된 방법은 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제의 투여를 수반한다. 이와 관련하여, 본 발명은 토포아이소머라제 I 저해제가 지속 작용성인 한, 임의의 구체적 토포아이소머라제 I 저해제로 제한되지 않는다. 토포아이소머라제 I 저해제는 토포아이소머라제 저해제의 유효 반감기가 약 5 일 내지 약 60 일; 약 9 일 내지 약 60 일; 약 13 일 내지 약 60 일; 약 21 일 내지 약 60 일; 약 28 일 내지 약 60 일; 약 35 일 내지 약 60 일; 약 42 일 내지 약 60 일; 및 약 49 일 내지 약 60 일의 범위 중 하나 이상을 만족시킬 때 지속 작용성이다. 토포아이소머라제-I 저해제와 같은 약물의 유효 반감기에 대해, 일부 토포아이소머라제 I 저해제는, 주로 토포아이소머라제 I의 저해 활성을 초래할 수 있는 SN-38로 대사된다. 이와 같이, SN-38로 대사되는 해당 토포아이소머라제 I 저해제는 종종 SN-38의 제거에 관하여(초기에 투여된 토포아이소머라제 I 저해제의 제거에 대해 서보다) 상기 저해제의 반감기로 설명된다. 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같은 토포아이소머라제 I 저해제 약물의 "유효" 반감기는 (본래 투여된 약물이든 본래 투여된 약물의 대사산물이든) 토포아이소머라제 I의 저해 활성에 대해 가장 큰 원인이 되는 실체(entity)의 반감기이다. 예로서, 문헌은 이리노테칸의 유효 반감기(SN-38의 제거에 기반)가 약 2 일인 반면, 토포아이소머라제-저해제 중합체 컨쥬게이트의 유효 반감기(또한, SN-38의 제거에 기반)는 약 50 일이라는 것을 보고한다. 문헌[Kehrer *et al.* (2000) *Clin. Can. Res.* **6**:3451-3458] 및 [Gayle S. Jameson *et al.* (2013) *Clin. Can. Res.* **19**:268-278]을 각각 참조한다.

[0030] 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제의 예시적이고 비제한적인 예는 다음의 식에 의해 포괄되는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염(혼합된 염을 포함함)을 포함하며,

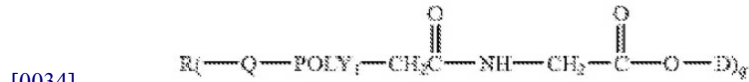


[0032] 식 중, 각각의 예에서 n은 5 내지 150의 값을 갖는 정수(예를 들어, 약 113)이고, 각각의 예에서 Term은 -OH,

$-C(O)OH$,  및 $-NH-CH_2-C(O)-O-$ 이러노로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이러노는 이러노테칸의 잔기이

고, 이와 같은 화합물의 조성에서, 적어도 90%는 이러노이며, 남은 10%는 $-OH$, $-C(O)OH$,  으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 및 기타 다른 화합물 및 조성물은 WO 2011/063156에 기재되어 있다.

[0033] 지속 작용성 토포아이스오머라제 I 저해제의 추가적인 예시적 및 비제한적 예는 다음의 식에 의해 포괄되는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염(혼합된 염을 포함함)을 포함하며,



[0035] 식 중,

[0036] R은 3 개 내지 150 개의 탄소 원자를 갖는 유기 라디칼이고,

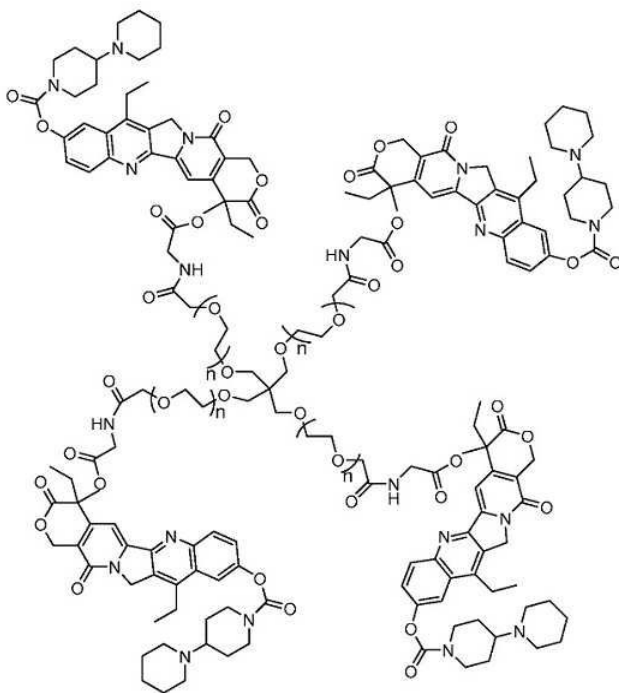
[0037] Q는 링커이되, 여기서 R은, Q와 함께 취해져서 $R(-Q-)_q$ 를 형성할 때, "q" 하이드록실 또는 티올 양성자의 제거 후 $POLY_1$ 에 대한 부착 지점을 각각 형성하는 폴리올 또는 폴리티올의 잔기이며,

[0038] $POLY_1$ 은 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(올레핀 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(하이드록실알킬-메트아크릴아미드), 폴리(하이드록시알킬-메트아크릴레이트), 폴리(α -하이드록시산), 폴리(아크릴산), 폴리(비닐 알코올), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린, 폴리(N-아크릴로일모르폴린) 및 이들의 공중합체 또는 삼중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 수용성의 비펩타이드 중합체이고,

[0039] D는 그의 10-, 11- 또는 20- 고리 위치에 부착된 캄토테신이고,

[0040] q는 3 내지 50의 값을 가진다.

[0041] 예를 들어, 다음의 펜타에리트리톨계 다중암(multi-arm) 구조는 지속 작용성 토포아이스오머라제 I 저해제의 예시적이며 비제한적 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염(혼합된 염을 포함함)이며,

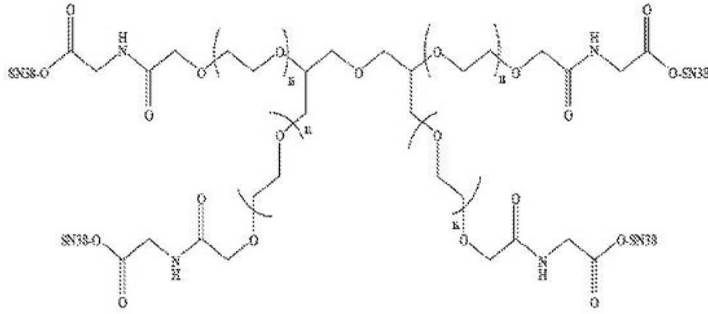


[0042]

[0043] 식 중, 각각의 n은 40 내지 약 500의 범위에 있는 정수(예를 들어, 약 113 및 약 226)이다. 상기 및 기타 다른

화합물은 미국 특허 7,744,861에 기재되어 있으며, "이리노테칸의 펜타에리트리톨계 다중암 중합체 컨쥬게이트" 또는 "PBMAPCI"로 간주한다.

[0044] 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제의 더 추가적인 예시적 및 비제한적 예는 다음의 화학식에 의해 포괄되는 화합물을 포함하며,



[0045] 식 중, 각각의(n)은 약 28 내지 약 341의 양의 정수이고, 각각의 SN38은 SN-38의 잔기이다. 이들 및 기타 다른 화합물은 기타 다른 화합물은 WO 2007/092646, 문헌[Sapra et al. 초록 145(제목: "Marked therapeutic efficacy of a novel poly(ethylene-glycol) conjugated SN38 conjugate in xenograft models of breast and colorectal cancers")], AACR-NCI-EORTC에서 제시된 [Patnaik et al. (2009) Poster C221]에 기재되어 있다.

[0047] 본 명세서에 기재된 방법은 PARP 저해제의 투여를 수반한다. 이와 관련하여, 본 발명은 임의의 특이적 PARP 저해제로 제한되지 않는다. 예시적인 PARP 저해제에 의해, PARP 저해제는 루카파립, 올라파립, 벨리파립, MK-4827, BMN 673, CEP-9722, 및 E7016으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[0048] 주어진 화합물이 PARP 저해제로서 작용할 수 있는지의 여부를 결정하기 위한 분석은 당업자에 의해 일상적인 실험을 통해 결정될 수 있다.

[0049] 본 명세서에 기재된 방법에 따르면, PARP 저해제는 환자에게 PARP-저해량으로 투여된다. 당업자는 주어진 PARP 저해제가 PARP의 임상적으로 적절한 저해를 제공하는데 얼마나 충분한지를 결정할 수 있다. 예를 들어, 당업자는 문헌을 참고할 수 있고/있거나 일련의 증가하는 양의 PARP 저해제를 투여하고 PARP의 임상적으로 적절한 저해를 제공하는 양 또는 양들을 결정할 수 있다.

[0050] 그러나, 하나 이상의 예에서, PARP-저해량은, 약 0.01 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg; 약 2 mg/kg 내지 약 900 mg/kg; 약 3 mg/kg 내지 약 800 mg/kg; 약 4 mg/kg 내지 약 700 mg/kg; 약 5 mg/kg 내지 약 600 mg/kg; 약 6 mg/kg 내지 약 550 mg/kg; 약 7 mg/kg 내지 약 500 mg/kg; 약 8 mg/kg 내지 약 450 mg/kg; 약 9 mg/kg 내지 약 400 mg/kg; 약 5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg; 약 2 mg/kg 내지 약 150 mg/kg; 약 5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg; 약 10 mg/kg 내지 약 100 mg/kg; 및 약 10 mg/kg 내지 약 60 mg/kg의 범위 중 하나 이상에 의해 포괄되는 양이다.

[0051] 본 명세서에 기재된 방법에 따르면, 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제는 환자에게 토포아이소머라제 I-저해량으로 투여된다. 당업자는 주어진 토포아이소머라제 I 저해제가 토포아이소머라제 I의 임상적으로 적절한 저해를 제공하기에 얼마나 충분한지를 결정할 수 있다. 예를 들어, 당업자는 문헌을 참고할 수 있고/있거나 일련의 증가하는 양의 토포아이소머라제 저해제를 투여하고, 토포아이소머라제 I의 임상적으로 적절한 저해를 제공하는 양 또는 양들을 결정할 수 있다.

[0052] 그러나 하나 이상의 예에서, (특히 이리노테칸의 펜타에리트리톨계 다중암 중합체에 대해) 토포아이소머라제 I-저해량은 약 1 mg/체표면의 m² 내지 약 1000 mg/체표면의 m²; 약 2 mg/체표면의 m² 내지 약 900 mg/체표면의 m²; 약 3 mg/체표면의 m² 내지 약 800 mg/체표면의 m²; 약 4 mg/체표면의 m² 내지 약 700 mg/체표면의 m²; 약 5 mg/체표면의 m² 내지 약 600 mg/체표면의 m²; 약 6 mg/체표면의 m² 내지 약 550 mg/체표면의 m²; 약 7 mg/체표면의 m² 내지 약 500 mg/체표면의 m²; 약 8 mg/체표면의 m² 내지 약 450 mg/체표면의 m²; 약 9 mg/체표면의 m² 내지 약 400 mg/체표면의 m²; 약 10 mg/체표면의 m² 내지 약 350 mg/체표면의 m²; 약 20 mg/체표면의 m² 내지 약 200 mg/체표면의 m²; 약 30 mg/체표면의 m² 내지 약 200 mg/체표면의 m²; 약 40 mg/체표면의 m² 내지 약 270 mg/체표

면의 m^2 ; 및 약 50 mg/체표면의 m^2 내지 약 240 mg/체표면의 m^2 의 범위 중 하나 이상에 의해 포괄되는 양이다.

- [0053] 확인을 위해, PARP 저해제의 PARP-저해량 및 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제의 토포아이스머라제 I-저해량에 대해 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 저해의 양 및 정도는 크게 다를 수 있고, 병용은 환자를 치료함에 있어서 여전히 유용할 수 있다. 예를 들어, PARP를 단지 최소로 저해하는 PARP 저해제의 양은, 청구된 발명의 방법이 임상적으로 의미있는 반응을 초래하는 한, 여전히 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 PARP-저해량일 수 있다. 따라서 또한 충분히 장기간의 시간 동안 토포아이스머라제 I을 단지 최소로 저해하는 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제의 양은, 청구된 발명의 방법이 임상적으로 의미있는 반응을 생성하는 한, 여전히 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제일 수 있다. 일부 예에서, (예를 들어) 상승 반응에 기인하여, PARP의 최소 저해는 단지 토포아이스머라제 I 저해의 존재 하에서 필요할 수 있다. 또 다른 예에서, (예를 들어) 상승 반응에 기인하여, 토포아이스머라제 I의 최소 저해는 단지 PARP 저해의 존재 하에서 필요할 수 있다. 따라서, PARP 저해제의 PARP-저해량 및 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제의 토포아이스머라제 I-저해량은 청구된 발명과 관련하여 범위가 넓을 수 있고, 이와 같은 양은 주어진 효소만을 저해하는데 필수적인 단일요법 상황에서와 같이 단지 약물의 양을 기준으로 하지 않는다.
- [0054] 투여될 실제 용량은 대상체의 연령, 체중 및 일반적 상태뿐만 아니라 치료될 병태의 중증도, 의료인의 판단 및 투여될 컨쥬게이트에 따라 다를 것이다.
- [0055] 임의의 주어진 지속 작용성 토포아이스머라제 I 및 PARP 저해제의 단위 투약량은 임상적 판단, 환자의 필요 등에 따라 다양한 투약 스케줄로 투여될 수 있다. 구체적 투약 스케줄은 당업자에 의해 공지될 것이고 또는 임상적인 방법을 사용하여 실험적으로 결정될 수 있다. 예시적인 투약 스케줄은, 제한 없이, 1 일 5 회, 1 일 4 회, 1 일 3 회, 1 일 2 회, 1 일 1 회, 1 주 3 회, 1 주 2 회, 1 주 1 회, 1 개월에 2 회, 1 개월에 1 회 및 이들의 임의의 병용의 투여를 포함한다. 일단 임상적 이점이 더 이상 달성되지 않는다면, 투약은 (그것이 요법에서 해당 시점에 단일 제제이든 병용이든) 중단된다.
- [0056] 요법 과정과 연관된 시간의 길이에 대해, 요법의 통상적인 과정은 임상적 판단, 환자의 필요 등에 따라 다를 것이다. 청구된 방법에 따른 요법 과정과 연관된 예시적 시간 길이는: 약 1 주; 2 주; 약 3 주; 약 4 주; 약 5 주; 약 6 주; 약 7 주; 약 8 주; 약 9 주; 약 10 주; 약 11 주; 약 12 주; 약 13 주; 약 14 주; 약 15 주; 약 16 주; 약 17 주; 약 18 주; 약 19 주; 약 20 주; 약 21 주; 약 22 주; 약 23 주; 약 24 주; 약 7 개월; 약 8 개월; 약 9 개월; 약 10 개월; 약 11 개월; 약 12 개월; 약 13 개월; 약 14 개월; 약 15 개월; 약 16 개월; 약 17 개월; 약 18 개월; 약 19 개월; 약 20 개월; 약 21 개월; 약 22 개월; 약 23 개월; 약 24 개월; 약 30 개월; 약 3 년; 약 4 년 및 약 5 년을 포함한다. 이 시간 동안, 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제 또는 PARP 저해제 중 하나는 (토포아이스머라제 I 저해제와 PARP 저해제 둘 다 본 명세서에 기재된 바와 같은 병용 요법의 부분으로서 투여되는 한) 기타 다른 제제 없이 투여될 수 있다는 것이 이해된다.
- [0057] 본 발명은 (특히) 상기 화합물에 의한 치료에 반응성인 병태로 고통받고 있는 환자를 치료하는데 유용한 방법을 제공한다. 예를 들어, 환자는 개개 제제 단독뿐만 아니라 병용에 반응성일 수 있지만, 병용에 대해 더 반응성이다. 추가 예로서, 환자는 개개 제제 중 하나에 대해 비반응성일 수 있지만, 병용에 대해 반응성이다. 또한 추가 예로서, 환자는 개개 제제 단독 중 하나에 대해 비반응성일 수 있지만, 병용에 대해 반응성이다.
- [0058] 상기 방법은 치료적 유효량의 주어진 토포아이스머라제 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 기타 다른 투여 방식, 예컨대 폐, 비강, 협측, 직장, 설하, 경피 및 비경구가 또한 상정된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 동맥내, 복막내, 심장내, 척수내 및 근육내 주사뿐만 아니라 주입 주사를 포함한다.
- [0059] PARP 저해제 및 지속 작용성 토포아이스머라제 I 저해제가 환자에게 투여되는 현재 기재된 방법은 이 접근에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 임의의 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 병태는 암, 예컨대 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척색종, 혈관육종, 내피육종, 림프관 육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유양 육종, 평활근육종, 횡문근육종, 결장암, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평세포암, 기저세포암, 선암종, 땀샘암, 피지선암, 유두암, 유두상선암, 낭종암, 수양암, 기관지원성암, 신세포암, 간암, 담관암, 용모암, 정상피종, 배아암, 윌름 종양, 자궁경부암, 고환암, 폐암, 소세포 폐암, 방광암, 상피암, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관아세포종, 청신경초종, 핑지교종, 뇌수막종, 흑색종, 신경아세포종, 망막아세포종 및 백혈병이다.
- [0060] 본 명세서에 언급된 모든 논문, 책, 특허, 특허 공개 및 기타 다른 간행물은 전체가 참조로 포함된다. 본 명세

서의 교시 내용과 참조로 포함된 기술 간의 모순이 있는 경우에, 본 명세서에서의 교시 내용 및 정의의 의미가 우선할 것이다(특히 본 명세서에 첨부된 청구범위에서 사용된 용어에 대해). 예를 들어, 본 출원 및 참조로 포함된 간행물이 동일한 용어를 상이하게 정의하는 경우, 용어의 정의는 정의가 위치한 문헌의 교시 내용 내에서 유지될 것이다.

[0061] 실험

[0062] 본 발명이 특정의 바람직하고 구체적인 구현예와 함께 기재되었지만, 앞서 언급한 설명뿐만 아니라 다음의 실시예에는 본 발명의 범주를 예시하기 위한 것이며 본 발명의 범주를 제한하지 않는 것으로 의도된다는 것이 이해되어야 한다. 본 발명의 범주 내에서 다른 양태, 이점 및 변형은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 명백할 것이다.

[0063] 실시예 1

[0064] 단독으로 그리고 병용으로 PBMAPCI 및 루카파립 치료를 이용하는 MX-1 인간 유방암 모델의 종양 성장 지연

[0065] 지속 작용성 토포아이소머라제 I 저해제인 이리노테칸의 펜타에리트리트계 다중암 증합체 컨쥬게이트("PBMAPCI", 미국 캘리포니아주 샌프란시스코에 소재한 넥타 세라퓨틱스(Nektar Therapeutics)로부터 얻음) 및 루카파립(미국 텍사스주 휴스턴에 소재한 셀렉 케미칼스(Selleck Chemicals))을 인간 유방암의 효능 모델의 병용 연구에서 사용하였다.

[0066] BRCA1 결핍 인간 유방암 세포주인 MX-1로부터의 암성 세포를 암컷 마우스의 피하에 주사하였다. 일단 종양의 크기가 대략 100 mm³ (63 mm³ 내지 196 mm³)에 도달되면, 동물(n=10/그룹)을, 대조군; 단일 제제 루카파립, 30 mg/kg 및 150 mg/kg; 단일 제제 PBMAPCI, 10 mg/kg 및 50 mg/kg; 및 4 개의 병용 그룹의 상이한 처리군으로 무작위화하였다. 표 1은 치료 요법을 표 형태로 제공한다.

표 1

치료 요법

[0067]

그룹	N	요법 1				요법 2			
		제제	용량 mg/kg	경로	스케줄	제제	용량 mg/kg	경로	스케줄
1 [#]	10	비히클	-	iv	qwk x 4	-	-	-	-
2	10	루카파립	30	po	q.d. x 21	-	-	-	-
3	10	루카파립	150	po	q.d. x 21	-	-	-	-
4	10	PBMAPCI	10	iv	qwk x 4	-	-	-	-
5	10	PBMAPCI	50	iv	qwk x 4	-	-	-	-
6	10	루카파립	30	po	q.d. x 21	PBMAPCI	10	iv	qwk x 4
7	10	루카파립	30	po	q.d. x 21	PBMAPCI	50	iv	qwk x 4
8	10	루카파립	150	po	q.d. x 21	PBMAPCI	10	iv	qwk x 4
9	10	루카파립	150	po	q.d. x 21	PBMAPCI	50	iv	qwk x 4

[0068] #-대조군

[0069] 제1 일에 치료를 시작해서, 루카파립을 경구 위관영양법에 의해 qd x 21로 투여하고, PBMAPCI를 정맥내로 q7d x 4로 투여하였다. 종말점(종양 용적 2000 mm³ 또는 제88 일)이 충족될 때까지, 동물 체중, 임상 관찰 및 종양 용적을 2 회/주로 모니터링하였다.

[0070] 효능을 종양 성장 지연 및 퇴행 반응 속도에 의해 측정하였다.

[0071] 연구 결과는 도 1 및 표 2에 제시되어 있다. 도 1에서 입증되는 바와 같이, 유방암 세포주의 BRCA1 결핍 상태에도 불구하고, 단일 제제 루카파립은 (시험한 투약량 30 mg/kg과 150 mg/kg 둘 다에서) 단지 미미하게 효과적이었다. PBMAPCI는 10 mg/kg 수준에서 중간 정도의 효능을 나타내었고, 50/mg/kg 수준에서 완전한 퇴행을 나타내었다. 그러나, 2 가지 제제의 병용은 치료 시작 후 10 마리 동물 모두의 종양이 14 일까지 무종양 상태로 퇴행되는 상승을 나타내었다.

[0072] 표 2에서 입증되는 바와 같이, PBMAPCI와 루카파립은 병용으로 현저한 상승을 나타내었는데, 이는 2 가지 제제

의 가장 낮은 용량에서 조차 지속적인 완전한 반응에 의해 입증되었다. 게다가, 2 가지 제제 중 어느 것에 대해서도 용량 감소가 요구되는 것으로 보이지 않았고: PBMAPCI와 루카파립의 병용은 개개 동물이 15%까지의 체중 손실을 나타내는(그룹에 대한 평균 체중 손실은 단지 약 6%였음) 150 mg/kg 루카파립과 50 mg/kg PBMAPCI의 병용을 제외하고, 임상 징후 및 체중 손실이 없이 모든 용량 수준에서 일반적으로 잘 용인되었다.

표 2

반응의 요약

치료 요법		중양값 TTE	T-C(일 수)	TGD (%)	퇴행 (%)			평균 BW 최하점	시험한 그룹에 대한 통계학적 결과
제제	mg/kg				PR	CR	TFS		
비히클	---	25	---	---	0	0	0	---	
루카파립	30	39	14	56	0	0	0	---	비히클에 대한 유의도(p≤0.05)
루카파립	150	43	18	73	0	0	0	---	비히클에 대한 유의도(p≤0.01)
PBMAPCI	10	57	32	129	0	10	10	---	비히클에 대한 유의도(p≤0.001)
PBMAPCI	50	88	63	252	0	100	100	---	비히클에 대한 유의도(p≤0.001)
PBMAPCI + 루카파립	10 + 30	88	63	252	0	100	100	---	비히클에 대한 유의도(p≤0.001), 10 mg/kg PBMAPCI (p≤0.001), 30 mg/kg 루카파립 (p≤0.001)
PBMAPCI + 루카파립	10 + 150	88	63	252	0	100	100	---	비히클에 대한 유의도(p≤0.001), 10 mg/kg PBMAPCI (p≤0.001), 150 mg/kg 루카파립 (p≤0.001)
PBMAPCI + 루카파립	50 + 30	88	63	252	0	100	100	-0.6%, 제 3 일	비히클에 대한 유의도(p≤0.001), 30 mg/kg 루카파립 (p≤0.001)
PBMAPCI + 루카파립	50 + 150	88	63	252	0	100	100	-6.4%, 제 5 일	비히클에 대한 유의도(p≤0.001), 150 mg/kg 루카파립 (p≤0.001)

[0074] 실시예 2

[0075] 인간 폐 소세포 암종 모델에서 PBMAPCI 및 BMN 673을 사용하는 치료의 효능

[0076] 지속 작용성 토포아이스오머라제 I 저해제인 이리노테칸의 펜타에리트리톨계 다중암 중합체 컨쥬게이트 ("PBMAPCI", 미국 캘리포니아주 샌프란시스코 벡타 세라퓨틱스로부터 얻음), 및 BMN 673(미국 캘리포니아주 샌라파엘에 소재한 바이오마린(BioMarin))을 인간 유방암의 효능 모델에서의 병용 연구에서 사용하였다.

[0077] NCI-H1048 인간 폐 소세포암종 세포주로부터의 암종 세포를 BALB/c 누드 마우스에 주사하였다. 일단 종양 크기가 대략 100 mm³ 내지 200 mm³에 도달되면, 동물(n=10/그룹)을 표 3에서 확인된 바와 같이 상이한 치료군으로 무작위화 하고, 표시한 바와 같이 시험 항목(들)을 투여하였다. 마우스는 시험 항목 투약 시 20 g 초과 체중을 가져야 하고, 이를 매일 확인하였으며, 종양 크기 및 체중을 시험 기간 내내 1 주에 2 회 확인하였다. 시험 항목을 투여하지 않은 "휴약기"를 20% 초과 체중 손실을 나타낸 임의의 동물에 대해 착수하였다.

표 3

치료 요법

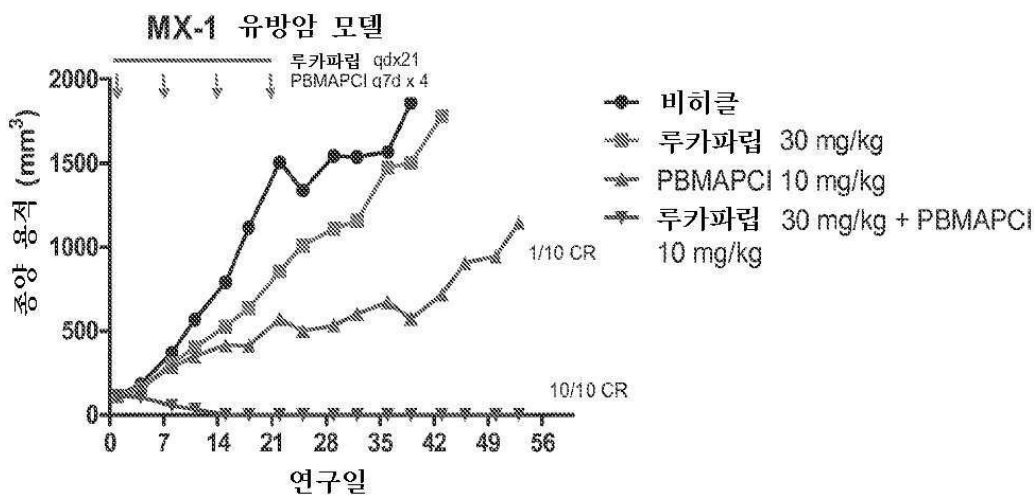
그룹	n	치료	용량 (mg/kg)	투약 용적	투약 경로	스케줄
1	10	비히클 1	--	10 ul/g	경구	매일 × 14 일
		비히클 2		10 ul/g	정맥내	2 일
2	10	비히클 1	--	10 ul/g	경구	매일 × 14 일
		PBMAPCI		543	10 ul/g	정맥내
3	10	비히클 1	--	10 ul/g	경구	매일 × 14 일
		PBMAPCI		102	10 ul/g	정맥내
4	10	BMN 673	0.2	10 ul/g	경구	매일 × 14 일
		비히클 2	--	10 ul/g	경구	2 일

5	10	BMN 673	0.3	10 ul/g	경구	매일 × 14 일
		비히클 2	--	10 ul/g	정맥내	2 일
6	10	BMN 673	0.2	10 ul/g	경구	매일 × 14 일
		PBMAPCI	543	10 ul/g	정맥내	2 일
7	10	BMN 673	0.2	10 ul/g	경구	매일 × 14 일
		PBMAPCI	109	10 ul/g	정맥내	2 일
8	10	BMN 673	0.3	10 ul/g	경구	매일 × 14 일
		PBMAPCI	109	10 ul/g	정맥내	2 일

[0079] 연구 과정에 걸쳐 측정된 8 개의 상이한 처리군 각각에 있어서의 평균 체중, 체중의 상대적 변화 및 종양 용적이 각각 도 2, 도 3 및 도 4에 제공되어 있다.

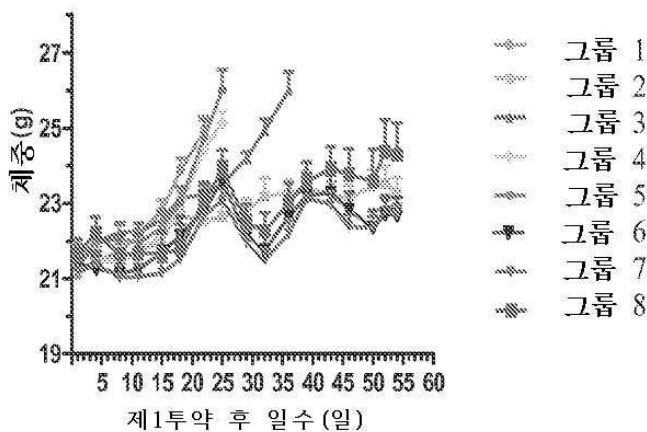
도면

도면1

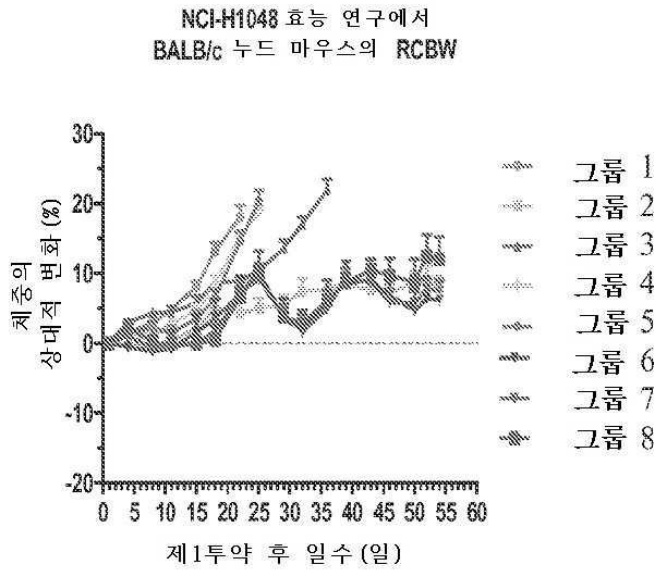


도면2

NCI-H1048 효능 연구에서
BALB/c 누드 마우스의 체중



도면3



도면4

