(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0130669
(43) 공개일자 2022년09월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/7125* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 47/54* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/7125 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7018385
(22) 출원일자(국제) 2020년11월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/058718
(87) 국제공개번호 WO 2021/091904
국제공개일자 2021년05월14일
(30) 우선권주장
62/930,251 2019년11월04일 미국(US)

(71) 출원인
제론 코포레이션
미국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 스위트 250, 힐스데일 블러버드, 919 이.
이칸 스쿨 오브 메디슨 엣 마운트 시나이
미국 뉴욕주 10029 뉴욕 원 구스타브 엘 레비 플레이스
(72) 발명자
후앙 페이
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 이스트 힐스데일 불러바드 919 스위트 250
왕 샤올리
미국 뉴욕 10029 뉴욕 원 구스타브 엘. 레비 플레이스
(74) 대리인
특허법인와이에스장

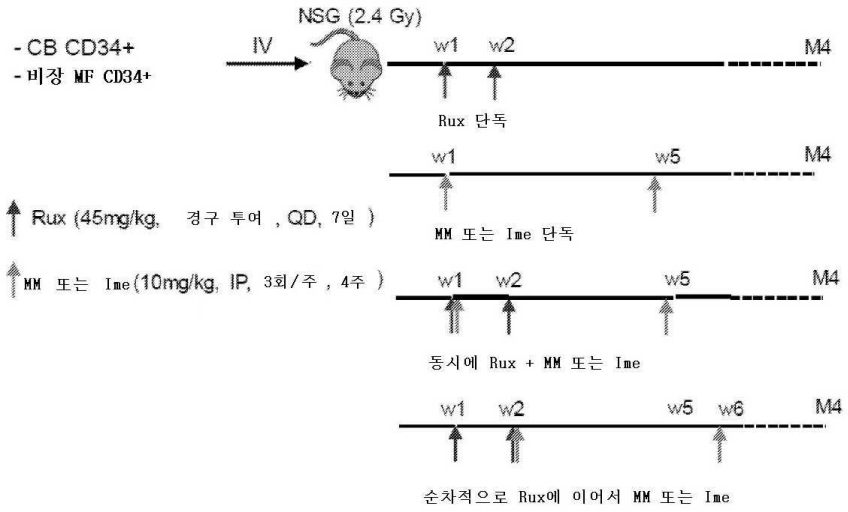
전체 청구항 수 : 총 127 항

(54) 발명의 명칭 **골수증식성 신생물의 치료를 위한 야누스 키나제 저해제 및 텔로머라제 저해제의 용도**

(57) 요 약

본 개시내용의 양태는 골수증식성 신생물을 치료하는 방법을 포함한다. 특정 실시형태에 따른 방법은 야누스 키나제(JAK) 저해제 및 올리고뉴클레오타이드와 상기 올리고뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3' 말단에 연결된 지질 모이어티를 포함하는 텔로머라제 저해제를 대상체에게 공동 투여하는 단계를 포함한다. 세포를 아폽토시스를 유도하기에 충분한 양의 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제와 접촉시킴으로써 골수증식성 신생물 세포의 아폽토시스를 유도하는 방법이 또한 기재되어 있다. 대상 방법을 실시하기 위한 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제를 갖는 조성물이 또한 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/543 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

골수증식성 신생물을 지닌 대상체를 치료하는 방법으로서, 야누스 키나제(JAK) 저해제 및 올리고뉴클레오타이드와 상기 올리고뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3' 말단에 연결된 지질 모이어티를 포함하는 텔로머라제 저해제를 대상체에게 공동 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제는 동시에 투여되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제는 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 투여된 후 투여되는, 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 텔로머라제 저해제 후에 투여되는, 방법.

청구항 6

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 상기 대상체에게 투여되는 것과 동일한 날에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 7

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 상기 대상체에게 투여되고 약 0일 내지 약 13일 후에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 8

제3항에 있어서, 상기 방법은,

첫째 날에 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투약량을 투여하는 단계; 및

첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투약량을 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투약량은 첫째 날에 2회 투여되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 2회 투여되는, 방법.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 21일을 포함하는, 방법.

청구항 13

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 28일을 포함하는, 방법.

청구항 14

제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 1회 이상 반복되는, 방법.

청구항 15

제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 5회 이상 반복되는, 방법.

청구항 16

제3항에 있어서, 상기 방법은,

약 14일 내지 21일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및

룩소리티닙(ruxolitinib) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 후 약 1일 내지 약 7일의 기간 동안 1회 용량 이상의 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 14일 동안 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 20

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 21일 동안 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 21

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 1회 이상 반복되는, 방법.

청구항 22

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 5회 이상 반복되는, 방법.

청구항 23

제3항에 있어서, 상기 방법은,

첫째 날에 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투약량을 투여하는 단계; 및

첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투약량을 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 2회 투여되는, 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 21일을 포함하는, 방법.

청구항 27

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 28일을 포함하는, 방법.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 1회 이상 반복되는, 방법.

청구항 29

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 5회 이상 반복되는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 약 5㎎/일 내지 약 600㎎/일의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서 상기 JAK 저해제는 약 10㎎/일 내지 약 400㎎/일의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 약 4㎎/㎏ 내지 10㎎/㎏의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 약 7.5㎎/㎏ 내지 약 9.4㎎/㎏의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 약 9.4㎎/㎏의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 약 1시간 내지 약 3시간의 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 약 2시간의 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 1일 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 약 1일 내지 약 21일의 기간 동안 1일 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 약 7일 내지 약 14일의 기간 동안 1일 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 1일 2회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 약 1일 내지 약 21일의 기간 동안 1일 2회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 약 7일 내지 약 14일의 기간 동안 1일 2회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 룩소리티닙, 페드라티닙(fedratinib), 모멜로티닙(momelotinib), 파크리티닙(pacritinib) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은,

대상체가 ℓ당 약 100×10^9개 혈소판 미만의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 5㎎;

대상체가 ℓ당 약 100×10^9개 혈소판 내지 ℓ당 약 200×10^9개 혈소판의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 15㎎; 그리고

대상체가 ℓ당 약 200×10^9개 혈소판 초과의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 20㎎

의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 3주마다 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 4주마다 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제의 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 N3'→ P5' 티오포스포르아미데이트 뉴클레오사이드간 연결을 포함하는, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제의 지질 모이어티는 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3' 말단에 연결되는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 링커는 글리세롤 또는 아미노글리세롤 링커인, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제의 지질 모이어티는 팔미토일(C16) 모이어티인, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트(imetelstat) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트 소듐인, 방법.

청구항 54

제1항에 있어서, 상기 방법은,

0일 내지 21일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및

룩소리티닙 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 7일 이내에 1회 용량 이상의 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 57

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 3주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 58

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 4주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 골수증식성 신생물은 골수섬유증(MF), 골수이형성 증후군(MDS), 본태성 혈소판증가증(ET), 진성다혈구증(PV), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구 백혈병, 만성 호산구 백혈병 및 급성 골수성 백혈병(AML)으로부터 선택되는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 골수증식성 신생물은 골수섬유증인, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 골수증식성 신생물은 원발성 골수섬유증인, 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체를 골수증식성 신생물을 갖는 것으로 진단하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 방법은 대상체를 골수섬유증을 갖는 것으로 진단하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 방법은 대상체를 원발성 골수섬유증을 갖는 것으로 진단하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 65

골수증식성 신생물 세포의 아폽토시스를 유도하는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 아폽토시스를 유도하기에 충분한 양의 야누스 키나제(JAK) 저해제 및 올리고뉴클레오타이드와 상기 올리고뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3' 말단에 연결된 지질 모이어티를 포함하는 텔로머라제 저해제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 골수증식성 신생물 세포는 골수섬유증 조혈 줄기 세포(HSC) 또는 악성 조혈 전구 세포(HPC)인, 방법.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, 상기 야누스 키나제(JAK) 저해제 및 텔로머라제 저해제는 시험관내에서 골수증식성 신생물 세포와 접촉되는, 방법.

청구항 68

제65항 또는 제66항에 있어서, 상기 야누스 키나제(JAK) 저해제 및 텔로머라제 저해제는 대상체에서 골수증식성 신생물 세포와 접촉되고, 상기 방법은 야누스 키나제(JAK) 저해제 및 텔로머라제 저해제를 상기 대상체에게 공동 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제는 동시에 투여되는, 방법.

청구항 70

제68항에 있어서, 상기 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제는 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 투여된 후 투여되는, 방법.

청구항 72

제70항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 텔로머라제 저해제 후에 투여되는, 방법.

청구항 73

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 상기 대상체에게 투여되는 것과 동일한 날에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 74

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 상기 대상체에게 투여되고 약 0일 내지 약 13일 후에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 75

제70항에 있어서, 상기 방법은

첫째 날에 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투약량을 투여하는 단계; 및

첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투약량○을 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 77

제75항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투약량은 첫째 날에 2회 투여되는, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 2회 투여되는, 방법.

청구항 79

제75항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 21일을 포함하는, 방법.

청구항 80

제75항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 28일을 포함하는, 방법.

청구항 81

제75항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 1회 이상 반복되는, 방법.

청구항 82

제75항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 5회 이상 반복되는, 방법.

청구항 83

제70항에 있어서, 상기 방법은,

약 14일 내지 21일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및

룩소리티닙 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량으로부터 약 1일 내지 약 7일의 기간 동안 1회 용량 이상의 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 85

제83항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 86

제83항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 14일 동안 상기 대상체에게 투여되는, 방법

청구항 87

제83항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 21일 동안 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 88

제83항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 1회 이상 반복되는, 방법.

청구항 89

제83항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 5회 이상 반복되는, 방법.

청구항 90

제70항에 있어서, 상기 방법은,

첫째 날에 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투약량을 투여하는 단계; 및

첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투약량을 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 92

제90항에 있어서, 상기 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 첫째 날 후 약 20일 내지 약 27일의 기간 동안 1일 2회 투여되는, 방법.

청구항 93

제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 21일을 포함하는, 방법.

청구항 94

제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 28일을 포함하는, 방법.

청구항 95

제90항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 1회 이상 반복되는, 방법.

청구항 96

제90항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 5회 이상 반복되는, 방법.

청구항 97

제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 약 5㎎/일 내지 약 600㎎/일의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 약 10㎎/일 내지 약 400㎎/일의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 99

제65 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 약 4㎎/㎏ 내지 15㎎/㎏의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 약 7.5㎎/㎏ 내지 약 9.4㎎/㎏의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 약 9.4㎎/㎏의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 102

제99항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 약 1시간 내지 약 3시간의 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 약 2시간의 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 104

제65항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 1일 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 약 1일 내지 약 21일의 기간 동안 1일 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 약 7일 내지 약 14일의 기간 동안 1일 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 107

제65항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 1일 2회 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 약 1일 내지 약 21일의 기간 동안 1일 2회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 약 7일 내지 약 14일의 기간 동안 1일 2회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 110

제65항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 룩소리티닙은,

대상체가 ℓ당 약 100×10^9개 혈소판 미만의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 5㎎;

대상체가 ℓ당 약 100×10^9개 혈소판 내지 ℓ당 약 200×10^9개 혈소판의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 15㎎; 그리고

대상체가 ℓ당 약 200×10^9개 혈소판 초과의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 20㎎

의 투약량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 111

제65항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 3주마다 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 112

제65항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 4주마다 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 113

제65항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제의 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 N3'→ P5' 티오포스포르아미데이트 뉴클레오사이드간 연결을 포함하는, 방법.

청구항 114

제65항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제의 지질 모이어티는 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3' 말단에 연결되는, 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 상기 링커는 글리세롤 또는 아미노글리세롤 링커인, 방법.

청구항 116

제65항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제의 지질 모이어티는 팔미토일(C16) 모이어티인, 방법.

청구항 117

제65항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 118

제117항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트 소듐인, 방법.

청구항 119

제65항에 있어서, 상기 방법은,

0일 내지 21일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및

룩소리티닙 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 7일 이내에 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 120

제119항에 있어서, 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 121

제119항에 있어서, 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 122

제119항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 3주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 123

제119항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 4주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 124

제1항 내지 제123항 중 어느 한 항에 따른 방법에서 사용하기 위한 조성물로서, 상기 조성물은 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제를 포함하는, 조성물.

청구항 125

제124항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 조성물.

청구항 126

제124항 또는 제125항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 조성물.

청구항 127

제126항에 있어서, 상기 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트 소듐인, 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호-참조**

[0002] 본 출원은 2019년 11월 4일자로 출원된 미국 가출원 제62/930,251호에 대한 우선권 이익을 주장하며, 이의 개시 내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된다.

배 경 기 술

[0003] 골수증식성 신생물(MPN)은 신체가 너무 많은 백혈구 또는 적혈구, 또는 혈소판을 만들 때 발생하는 혈액 장애의 그룹이다. 골수에서 이러한 혈구의 과잉생성은 혈류에 문제를 일으키고 다양한 증상을 야기할 수 있다. MPN은 골수에서 골수 계통의 전구체에서 발생할 수 있다. MPN은 이형성, 골수 세포과다성, 및 혈전증, 출혈, 및 골수 섬유증에 대한 소인이 없는 골수증식을 특징으로 한다.

[0004] 이메텔스타트(imetelstat) 또는 이메텔스타트 소듐은 텔로머라제의 RNA 성분의 주형 영역에 높은 친화도로 결합하는 텔로머라제 저해제이다. 연구에 따르면 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐이 텔로머라제 활성을 저해하고 다수의 다양한 암 세포주 및 인간 종양의 세포 증식에 대해 효과적인 것으로 나타났다. 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐은 혈액 악성종양 환자의 임상 시험에서 사용되었다. 골수섬유증 환자의 임상 시험은 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐이 특정 환자에서 완전한 임상 관해를 달성할 수 있음을 나타내었다. 이들 환자에서, 이메텔스타트는 골수 섬유증의 역전을 야기하고 형태학적 및 분자적 관해를 초래하였다.

발명의 내용

[0005] 본 개시내용의 양태는 골수증식성 신생물을 치료하는 방법을 포함한다. 특정 실시형태에 따른 방법은 야누스 키나제(JAK) 저해제 및 올리고뉴클레오타이드와 상기 올리고뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3' 말단에 연결된 지질 모이어티를 포함하는 텔로머라제 저해제를 대상체에게 공동 투여하는 단계를 포함한다. 세포를 아폽토시스를 유도하기에 충분한 양의 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제와 접촉시킴으로써 골수증식성 신생물 세포의 아폽토시스를 유도하는 방법이 또한 기재되어 있다. 대상 방법을 실시하기 위한 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제를 갖는 조성물이 또한 제공된다.

[0006] 일부 실시형태에서, JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제는 동시에 투여된다. 다른 실시형태에서, JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제는 순차적으로 투여된다. 일부 예에서, 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 대상체에게 투여된 후 대상체에게 투여된다. 일부 예에서, JAK 저해제는 텔로머라제 저해제가 대상체에게 투여된 후 대상체에게 투여된다. 일 예에서, 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 대상체에게 투여되는 것과 동일한 날에 대상체에게 투여된다. 또 다른 예에서, 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 대상체에게 투여된 후 13일 이내에, 예컨대, JAK 저해제가 대상체에게 투여된 후 3일 이내에 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제의 마지막 투약량이 대상체에게 투여된 후 3일 이내에 투여된다. 일부 예에서, JaK 저해제는 텔로머라제 저해제가 대상체에게 투여된 후 13일 이내에 대상체에게 투여된다. 예를 들어, JAK 저해제는 텔로머라제 저해제의 마지막 투약량이 대상체에게 투여된 후 3일 이내에 투여되고 그 후 1일 2회 투여된다.

[0007] 투약은 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제의 투여 주기로 투여된다. 일부 실시형태에서, 주기는 21일이고, 일부 예에서 주기는 28일 이상이다. 약물 투여 주기는 총 6개월 또는 1년 또는 2년 또는 3년 또는 4년 또는 그 이상의 기간 동안 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 또는 8회 초과의 투약 주기 동안 반복될 수 있다.

[0008] 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 약 10mg/일 내지 약 40mg/일의 투약량으로 대상체에게 투여된다. JAK 저해제는 1일 1회 또는 1일 2회 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 예에서, JAK 저해제는 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일 또는 2일 또는 1일의 기간 동안 1주기로 1일 1회 또는 2회 대상체에게 투여된다. 일부 예에서, JAK 저해제는 약 1일 내지 약 30일의 기간 동안 1일 1회, 예컨대, 약 1일 내지 약 28일, 1일 내지 21일, 7일 내지 14일의 기간 동안 1일 1회 대셍체에게 투여된다. 다른 예에서, JAK 저해제는 약 1일 내지 약 30일의 기간 동안 1일 2회, 예컨대, 약 1일 내지 약 28일, 1일 내지 21일, 7일 내지 14일의 기간 동안 1일 2회 대상체에게 투여된다.

[0009] 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 룩소리티닙(ruxolitinib), 페드라티닙(fedratinib), 모멜로티닙(momelotinib), 파크리티닙(pacritinib) 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 파크리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0010] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에 따라 대상체에게 투여되는 JAK 저해제의 투약량은, 예컨대, 약 5mg/일 내지 약 500mg/일의 범위일 수 있다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 대상체가 ℓ당 약 100×10^9개 혈소판 미만의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 5mg;

대상체가 ℓ당 약 100×10^9개 혈소판 내지 ℓ당 약 200×10^9개 혈소판의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 15㎎; 그리고 대상체가 ℓ당 약 200×10^9개 혈소판 초과의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 20㎎의 투약량으로 대상체에게 투여된다.

[0011] 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 대상체가 ℓ당 약 50×10^9개 이상의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 1회 400㎎의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 특정 예에서, 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 300㎎의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 다른 예에서, 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 200㎎의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 또 다른 예에서, 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 100㎎의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 또 다른 예에서, 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 100㎎ 미만의 투약량으로 대상체에게 투여된다.

[0012] 다른 실시형태에서, JAK 저해제는 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 1일 1회 400㎎의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 특정 예에서, 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 300㎎의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 다른 예에서, 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 200㎎의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 일부 예에서, 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 150㎎의 투약량으로 투여된다. 일부 예에서, 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 100㎎의 투약량으로 투여된다.

[0013] 다른 실시형태에서, JAK 저해제는 파크리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 1일 1회 약 50㎎ 내지 약 600㎎, 예컨대 1일 1회 약 100㎎ 내지 약 500㎎, 예컨대, 1일 1회 약 150㎎ 내지 약 400㎎, 및 예를 들어 1일 1회 약 200㎎ 내지 약 350㎎의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 특정 예에서, 파크리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 약 50㎎ 내지 약 600㎎, 예컨대, 1일 2회 약 100㎎ 내지 약 500㎎, 예컨대 1일 2회 약 150㎎ 내지 약 400㎎, 및 예를 들어 1일 2회 약 200㎎ 내지 약 350㎎의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 다른 예에서, 파크리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 100㎎, 또는 1일 2회 약 100㎎으로부터 또는 1일 2회 200㎎으로부터의 투약량으로 대상체에게 투여된다.

[0014] 특정 실시형태에 따른 방법은 또한 JAK 저해제를 대상체에게 투여하기 전에 대상체의 기준선 혈소판 수를 결정하는 단계를 포함한다. 이들 실시형태에서, 방법은 대상체의 기준선 혈소판 수를 결정하는 단계 및 대상체의 기준선 혈소판 수에 기초하여 대상체에 투여하기 위한 JAK 저해제의 양을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0015] 대상체에게 투여되는 텔로머라제 저해제의 투약량은, 예컨대, 약 4.0㎎/㎏ 내지 약 10㎎/㎏, 약 7.5㎎/㎏ 내지 9.4㎎/㎏의 범위일 수 있다. 특정 실시형태에서, 텔로머라제 저해제는 4.0㎎/㎏, 4.1㎎/㎏, 4.2㎎/㎏, 4.3㎎/㎏, 4.4㎎/㎏, 4.5㎎/㎏, 4.6㎎/㎏, 4.7㎎/㎏, 4.8㎎/㎏, 4.9㎎/㎏, 5.0㎎/㎏, 5.1㎎/㎏, 5.2㎎/㎏, 5.3㎎/㎏, 5.4㎎/㎏, 5.5㎎/㎏, 5.6㎎/㎏, 5.7㎎/㎏, 5.8㎎/㎏, 5.9㎎/㎏, 6.0㎎/㎏, 6.1㎎/㎏, 6.2㎎/㎏, 6.3㎎/㎏, 6.4㎎/㎏, 6.5㎎/㎏, 6.6㎎/㎏, 6.7㎎/㎏, 6.8㎎/㎏, 6.9㎎/㎏, 7.0㎎/㎏, 7.1㎎/㎏, 7.2㎎/㎏, 7.3㎎/㎏, 7.4㎎/㎏, 7.5㎎/㎏, 7.6㎎/㎏, 7.7㎎/㎏, 7.8㎎/㎏, 7.9㎎/㎏, 8.0㎎/㎏, 8.1㎎/㎏, 8.2㎎/㎏, 8.3㎎/㎏, 8.4㎎/㎏, 8.5㎎/㎏, 8.6㎎/㎏, 8.7㎎/㎏, 8.8㎎/㎏, 8.9㎎/㎏, 9.0㎎/㎏, 9.1㎎/㎏, 9.2㎎/㎏, 9.3㎎/㎏, 9.4㎎/㎏, 9.5㎎/㎏, 9.6㎎/㎏, 9.7㎎/㎏, 9.8㎎/㎏, 9.9㎎/㎏, 10.0㎎/㎏의 투약량으로 대상체에게 투여된다.

[0016] 텔로머라제 저해제의 투약량은 텔로머라제 저해제가 1주마다 1회, 2주(14일)마다 1회, 3주(21일)마다 1회 또는 4주(28일)마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 10주마다 1회, 12주마다 1회 투여되는 주기로 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 또는 8회 초과의 투약 주기 동안 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 각각의 주기는 3주마다 1회 ㎏당 약 4 내지 10㎎ 이메텔스타트 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 정맥내 투여, 4주마다 1회 ㎏당 약 4 내지 10㎎ 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐의 정맥내 투여, 2주마다 1회 ㎏당 약 4 내지 10㎎ 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐의 정맥내 투여, 또는 3주마다 1회 ㎏당 약 7.5 내지 9.4㎎ 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐의 정맥내 투여를 포함한다. 특정 예에서, 각각의 투약 주기는 4주마다 1회 ㎏당 약 7.5 내지 9.4㎎ 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐의 정맥내 투여를 포함한다. 일부 예에서, 각각의 투약 주기는 약 3주마다 1회 ㎏당 약 9.4㎎ 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐의 정맥내 투여를 포함한다.

[0017] 일부 예에서, 텔로머라제 저해제의 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 N3'→ P5' 티오포스포르아미데이트 뉴클레오사이드간 연결을 포함한다. 일부 예에서, 텔로머라제 저해제의 지질 모이어티는 링커, 예컨대, 글리세롤 또는 아미노글리세롤 링커를 통해 올리뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3' 말단에 연결된다. 일부 예에서, 텔로

머라제 저해제의 지질 모이어티는 팔미토일(C16) 모이어티이다. 특정 실시형태에서, 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대, 이메텔스타트 소듐이다.

[0018] 특정 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 21일 투여 주기로 대상체를 치료하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 동안 1일 1회 또는 2회 투여하는 것 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여하는 것을 포함한다(즉, 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 모두 21일 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여된다). 특정 예에서, 방법은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 21일 투여 주기를 포함하며, 여기서 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 21일 동안 1일 1회 투여되고 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 21일 주기의 첫째 날에 투여된다. 다른 예에서, 방법은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 21일 투여 주기를 포함하며, 여기서 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 21일 동안 1일 2회 투여되고 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 21일 주기의 첫째 날에 투여된다. 이들 실시형태에 따른 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 21일 투여 주기는 1회 이상, 예컨대, 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다. 룩소리티닙 및 이메텔스타트의 21일 투여 주기가 1회 이상 반복되는 경우, 각각의 21일 투여 주기 사이의 기간은 0일 이상, 예컨대, 1일 이상, 예컨대, 2일 이상, 예컨대, 3일 이상, 예컨대, 4일 이상, 예컨대, 5일 이상, 예컨대, 6일 이상 및 예를 들어 7일 이상일 수 있다. 이용되는 룩소리티닙 및 이메텔스타트의 21일 투여 주기의 수 및 각각의 주기 사이의 기간에 따라, 이들 실시형태에 따른 대상체의 치료 기간은 약 1.5개월 이상, 예컨대, 3개월 이상, 예컨대, 6개월 이상, 예컨대, 1년 이상, 예컨대, 2년 이상, 예컨대, 3년 이상, 예컨대, 4년 이상, 예컨대, 5년 이상, 예컨대, 6년 이상, 예컨대, 7년 이상, 예컨대, 8년 이상, 예컨대, 9년 이상 및 예를 들어 10년 이상 동안일 수 있다.

[0019] 특정 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 28일 투여 주기로 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 이들 실시형태에서, 방법은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 동안 1일 1회 또는 2회 투여하는 것 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여하는 것을 포함한다(즉, 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 모두 28일 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여됨). 특정 예에서, 방법은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 28일 투여 주기를 포함하며, 여기서 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 28일 동안 1일 1회 투여되고 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 28일 주기의 첫째 날에 투여된다. 다른 예에서, 방법은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 28일 투여 주기를 포함하며, 여기서 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 28일 동안 1일 2회 투여되고 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 28일 주기의 첫째 날에 투여된다.

[0020] 이들 실시형태에 따른 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 28일 투여 주기는 1회 이상, 예컨대, 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다. 룩소리티닙 및 이메텔스타트의 28일 투여 주기가 1회 이상 반복되는 경우, 각각의 28일 투여 주기 사이의 기간은 0일 이상, 예컨대, 1일 이상, 예컨대, 2일 이상, 예컨대, 3일 이상, 예컨대, 4일 이상, 예컨대, 5일 이상, 예컨대, 6일 이상 및 예를 들어 7일 이상일 수 있다. 이용되는 룩소리티닙 및 이메텔스타트의 28일 투여 주기의 수 및 각각의 주기 사이의 기간에 따라, 이들 실시형태에 따른 대상체의 치료 기간은 약 2개월 이상, 예컨대, 4개월 이상, 예컨대, 6개월 이상, 예컨대, 1년 이상, 예컨대, 2년 이상, 예컨대, 3년 이상, 예컨대, 4년 이상, 예컨대, 5년 이상, 예컨대, 6년 이상, 예컨대, 7년 이상, 예컨대, 8년 이상, 예컨대, 9년 이상 및 예를 들어 10년 이상 동안일 수 있다.

[0021] 특정 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 대상체를 치료하는 것을 포함하며, 여기서 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 14일 또는 21일 동안 1일 1회 또는 2회 대상체에게 투여된 다음

해당 투여 주기 동안 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 1일 내지 7일 후에 1회 용량 이상의 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여한다. 일 예에서, 방법은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 14일 동안 1일 1회 대상체에게 투여된 다음 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 1일 내지 7일 후에 1회 용량 이상의 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 투여 주기를 포함한다. 또 다른 예에서, 방법은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 21일 동안 1일 1회 대상체에게 투여된 다음 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 1일 내지 7일 후에 1회 용량 이상의 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 투여 주기를 포함한다. 또 다른 예에서, 방법은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 14일 동안 1일 2회 대상체에게 투여된 다음 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 1일 내지 7일 후에 1회 용량 이상의 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 투여 주기를 포함한다. 또 다른 예에서, 방법은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 21일 동안 1일 2회 대상체에게 투여된 다음 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 1일 내지 7일 후에 1회 용량 이상의 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 투여 주기를 포함한다. 이들 실시형태에서, 1회 용량 이상의 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 1일 내지 7일 후에, 예컨대, 1일 후, 예컨대, 2일 후, 예컨대, 3일 후, 예컨대, 4일 후, 예컨대, 5일 후, 예컨대, 6일 후에 투여되며, 예를 들어 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 후 7일 후에 1회 용량의 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 투여된다. 이들 실시형태에 따른 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여 주기는 1회 이상, 예컨대, 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다.

[0022] 특정 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 21일 투여 주기로 대상체를 치료하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 주기의 각각의 다음 날에 1일 1회 또는 2회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다(즉, 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 21일 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여되고 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 21일 투여 주기의 제2일 내지 제21일에 1일 1회 또는 2회 투여됨). 특정 예에서, 방법은 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 주기의 각각의 다음 날에 1일 1회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 방법은 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 주기의 각각의 다음 날에 1일 2회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 이들 실시형태에 따른 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 이어 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 21일 투여 주기는 1회 이상, 예컨대, 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다. 이메텔스타트 및 룩소리티닙의 21일 투여 주기가 1회 이상 반복되는 경우, 각각의 21일 투여 주기 사이의 기간은 0일 이상, 예컨대, 1일 이상, 예컨대, 2일 이상, 예컨대, 3일 이상, 예컨대, 4일 이상, 예컨대, 5일 이상, 예컨대, 6일 이상 및 예를 들어 7일 이상일 수 있다. 이용되는 이메텔스타트 및 룩소리티닙의 21일 투여 주기의 수 및 각각의 주기 사이의 기간에 따라, 이들 실시형태에 따른 대상체의 치료 기간은 약 1.5개월 이상, 예컨대, 3개월 이상, 예컨대, 6개월 이상, 예컨대, 1년 이상, 예컨대, 2년 이상, 예컨대, 3년 이상, 예컨대, 4년 이상, 예컨대, 5년 이상, 예컨대, 6년 이상, 예컨대, 7년 이상, 예컨대, 8년 이상, 예컨대, 9년 이상 및 예를 들어 10년 이상 동안일 수 있다.

[0023] 다른 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 28일 투여 주기로 대상체를 치료하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 주기의 각각의 다음 날에 1일 1회 또는 2회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다(즉, 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 28일 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여되고 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 28일 투여 주기의 제2일 내지 제28일에 1일 1회 또는 2회 투여됨). 특정 예에서, 방법은 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용

가능한 염을 28일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 주기의 각각의 다음 날에 1일 1회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 방법은 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 주기의 각각의 다음 날에 1일 2회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 이들 실시형태에 따른 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 이어 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 28일 투여 주기는 1회 이상, 예컨대, 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다. 이메텔스타트 및 룩소리티닙의 28일 투여 주기가 1회 이상 반복되는 경우, 각각의 28일 투여 주기 사이의 기간은 0일 이상, 예컨대, 1일 이상, 예컨대, 2일 이상, 예컨대, 3일 이상, 예컨대, 4일 이상, 예컨대, 5일 이상, 예컨대, 6일 이상 및 예를 들어 7일 이상일 수 있다. 이용되는 이메텔스타트 및 룩소리티닙의 28일 투여 주기의 수 및 각각의 주기 사이의 기간에 따라, 이들 실시형태에 따른 대상체의 치료 기간은 약 2개월 이상, 예컨대, 4개월 이상, 예컨대, 6개월 이상, 예컨대, 1년 이상, 예컨대, 2년 이상, 예컨대, 3년 이상, 예컨대, 4년 이상, 예컨대, 5년 이상, 예컨대, 6년 이상, 예컨대, 7년 이상, 예컨대, 8년 이상, 예컨대, 9년 이상 및 예를 들어 10년 이상 동안일 수 있다.

[0024] 다른 실시형태에서, 방법은 미리 결정된 기간(1일 내지 21일) 동안 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여를 중단하는 단계 및 대상체에게 투여된 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투약량 7일 이내(예를 들어, 2일, 1일 이내 또는 동일한 날)에 이메텔스타트를 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 투여 주기는, 예컨대, 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다.

[0025] 일부 실시형태에서, 골수증식성 신생물은 골수섬유증(MF), 예컨대, 원발성 골수섬유증, 또는 이전 ET 또는 PV 후 골수섬유증(후-ETMF(post-ETMF) 또는 후-PVMF(post-PVMF))이다. 다른 실시형태에서, 골수증식성 신생물은 본태성 혈소판증가증(ET), 진성다혈구증(PV), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구 백혈병, 만성 호산구 백혈병 및 급성 골수성 백혈병(AML)을 포함한다. 다른 실시형태에서, 골수증식성 신생물은 골수이형성 증후군(MDS)이다. 또 다른 실시형태에서, 골수증식성 신생물은 단리된 del(5q)이 있는 골수이형성 증후군(MDS)이다. 골수이형성 증후군(MDS)은, 불응성 빈혈, 모세포 과다 불응성 빈혈, 다계통 이형성 불응성 혈구감소증, 단일계통 이형성 불응성 혈구감소증, 및 만성 골수단핵구 백혈병(CMML)과 같은 질환을 포함한다. 특정 실시형태에 따른 방법은 또한 골수증식성 신생물을 지닌 대상체를 진단하는 단계를 포함한다. 일 예에서, 방법은 골수섬유증, 예컨대, 원발성 골수섬유증을 지닌 대상체를 진단하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 JAK 저해제를 투여받지 않았다(즉, JAK 저해제 무경험임). 다른 실시형태에서, 대상체는 이전에 텔로머라제 저해제를 투여받지 않았다(즉, 텔로머라제 저해제 무경험임). 또 다른 실시형태에서, 대상체는 이전에 JAK 저해제 또는 텔로머라제 저해제를 투여받지 않았다(즉, JAK 저해제 무경험이면서 텔로머라제 저해제 무경험임).

도면의 간단한 설명

[0026] **도 1**은 특정 실시형태에 따른 룩소리티닙과 조합된 이메텔스타트 치료를 이용하는 생체내 처리 설계를 도시하는 도면.

도 2는 특정 실시형태에 따른 룩소리티닙과 조합된 이메텔스타트 처리를 이용하는, 조혈 전구 세포(HPC) 분석을 도시하는 도면.

도 3은 특정 실시형태에 따른 룩소리티닙과 조합된 이메텔스타트 처리를 이용하는 시험관내 처리 설계를 도시하는 도면.

도 4는 특정 실시형태에 따른 정상적인 $CD34^+$ 세포와 이메텔스타트 및 룩소리티닙의 단기 시험관내 조합 처리를 도시하는 도면. 정상적인 CB $CD34^+$ 세포를 비히클 단독, 룩소리티닙(Rux, 50nM) 단독, 불일치 올리고뉴클레오타이드(MM, 1.8uM) 또는 이메텔스타트(Ime, 1.8uM) 단독, 본문에 기재된 바와 같이 동시에 그리고 순차적으로 Rux 및 MM 또는 Ime로 처리하였다. 세포를 Rux에 3일 동안, 그리고 MM 또는 Ime에 7일 동안 노출시켰다. 배양물에서 생성된 세포를 표현형으로 특성화하고 HPC에 대해 분석하였다. 상응하는 비히클 단독에 노출된 배양물에서 생성된 것에 대한 다양한 처리에 노출된 정상적인 $CD34^+$ 세포의 배양물에서 생성된 Lin-$CD34^+$ 세포(**도 4, 패널 A**), 분석 가능한 HPC의 모든 부류(**도 4, 패널 B**)뿐만 아니라, $CD15^+CD34^-$(**도 4, 패널 C**) 세포의 절대 수의 백분율이

나타나 있다. n=3. 모두 P >0.05, 비히클 단독을 포함하는 배양물 대 Rux를 포함하는 배양물; MM을 포함하는 배양물 대 Ime를 포함하는 상응하는 배양물.

도 5는 특정 실시형태에 따른 이메텔스타트 및 룩소리티닙을 이용한 장기 시험관내 병용 처리로 관찰된 정상적인 HSC/HPC에 대한 부가적 저해 효과의 결여를 도시하는 도면. 정상적인 CB $CD34^+$ 세포를 비히클 단독, 룩소리티닙(Rux, 50nM) 단독, 불일치 올리고뉴클레오타이드(MM, 1.8uM) 또는 이메텔스타트(Ime, 1.8uM) 단독, 본문에 기재된 바와 같이 동시에 그리고 순차적으로 Rux 및 MM 또는 Ime로 처리하였다. 세포를 Rux에 3일 동안, 그리고 MM 또는 Ime에 14일 동안 노출시켰다. 상응하는 비히클 단독에 노출된 배양물에서 생성된 것에 비한 다양한 처리에 노출된 정상적인 $CD34^+$ 세포의 배양물에서 생성된 Lin-$CD34^+$ 세포(**도 5, 패널 A**), 분석 가능한 HPC의 모든 부류(**도 5, 패널 B**)뿐만 아니라, $CD15^+CD34^-$(**도 5, 패널 C**) 세포의 절대 수의 백분율이 나타나 있다. n=3. 모두 P >0.05, 표시되어 있지 않은 한 비히클 단독을 포함하는 배양물 대 Rux를 포함하는 배양물; MM을 포함하는 배양물 대 Ime를 포함하는 상응하는 배양물.

도 6은 특정 실시형태에 따른 이메텔스타트 및 룩소리티닙을 이용한 동시 또는 순차적 단기 시험관내 조합 처리에 의한 MF HSC/HPC에 대한 부가적 저해 효과의 결여를 도시하는 도면. MF 비장 $CD34^+$ 세포를 CB $CD34^+$ 세포와 동일한 방식으로 2가지 약물로 처리하였다. 세포를 Rux에 3일 동안, 그리고 MM 또는 Ime에 7일 동안 노출시켰다. 배양 후 생성된 세포를 표현형으로 특성화하고 HPC에 대해 분석하였다. 상응하는 비히클 단독에 노출된 배양물에서 생성된 것에 비한 다양한 처리에 노출된 MF 비장 $CD34^+$ 세포의 배양물에서 생성된 Lin-$CD34^+$ 세포(**도 6, 패널 A**), 분석 가능한 HPC의 모든 부류(**도 6, 패널 B**)뿐만 아니라, $CD15^+CD34^-$(**도 6, 패널 C**) 세포의 절대 수의 백분율이 나타나 있다. JAK2V617F+ MF, n=3; JAK2V617F- MF, n=4. 모두 P >0.05, 표시되어 있지 않은 한 비히클 단독을 포함하는 배양물 대 Rux를 포함하는 배양물; MM을 포함하는 배양물 대 Ime를 포함하는 상응하는 배양물.

도 7은 특정 실시형태에 따른 이메텔스타트 및 룩소리티닙을 이용한 순차적 장기 시험관내 조합 처리에 의한 MF HSC/HPC에 대한 부가적 저해 효과의 결여를 도시하는 도면. MF 비장 $CD34^+$ 세포를 CB $CD34^+$ 세포와 동일한 방식으로 2가지 약물 단독으로 그리고 조합하여 처리하였다. 세포를 Rux에 3일 동안, 그리고 MM 또는 Ime에 14일 동안 노출시켰다. 배양 후 생성된 세포를 표현형으로 특성화하고 HPC에 대해 분석하였다. 상응하는 비히클 단독에 노출된 배양물에서 생성된 것에 비한 다양한 처리에 노출된 MF 비장 $CD34^+$ 세포의 배양물에서 생성된 Lin-$CD34^+$ 세포(**도 7, 패널 A**), 분석 가능한 HPC의 모든 부류(**도 7, 패널 B**)뿐만 아니라, $CD15^+CD34^-$(**도 7, 패널 C**) 세포의 절대 수의 백분율이 나타나 있다. $JAK2V617F^+$ MF, n=3; $JAK2V617F^-$ MF, n=4. P 값은 표시된 바와 같고, 그렇지 않으면 P >0.05, 패널 A: 비히클 대 Rux 단독, Rux+MM 대 Rux+Ime; 패널 C: Rux+MM 대 Rux+Ime.

도 8은 특정 실시형태에 따른 이메텔스타트 및 룩소리티닙을 이용한 순차적 장기 시험관내 조합 처리에 의한 $JAK2V617F^+$ 조혈 전구 세포의 감소를 도시하는 도면. (**도 8, 패널 A**) 다양한 치료에 노출된 2명의 $JAK2V617F^+$ MF 환자 유래의 개별 콜로니(CFU-GM)를 추출하고 중첩(nested) 대립유전자-특이적 중합효소 연쇄반응(PCR)을 사용하여 JAK2V617F에 대해 유전자형을 지정하였다. 그 다음 $JAK2V617F^+$ CFU-GM의 백분율을 결정하였다. (**도 8, 패널 B** 및 **C**) $JAK2V617F^+$ CFU-GM의 절대 수를 각각의 배양물에서 생성된 CFU-GM의 총 수에 패널 A에 나타낸 $JAK2V617F^+$ CFU-GM의 백분율을 곱함으로써 계산하였다. Rux에 이어 이메텔스타트로 치료한 환자 모두로부터 비장 $CD34^+$ 세포의 순차적 장기 조합 처리는 악성 MF HPC에 대해 부가적 저해 활성을 가진다.

도 9는 특정 실시형태에 따른 이메텔스타트 및 룩소리티닙을 이용한 동시 또는 순차적 생체내 조합 처리에 의한 정상적인 NSG 재증식 세포(SRC)에 대한 효과의 결여를 도시하는 도면. (**도 9, 패널 A** 및 **D**) 마우스의 골수에서 생성된 인간(h) $CD45^+$ 세포 키메라 현상(**도 9, 패널 A**) 및 $hCD34^+$ 세포(**도 9, 패널 D**)를 나타내는 대표적인 FACS 플롯이 나타나 있다. (**도 9, 패널 B 내지 C; 도 9, 패널 E 내지 F**) 이식 4개월 후 NSG 마우스의 골수(**도 9, 패널 B** 및 **E**) 및 비장(**도 9, 패널 C** 및 **F**)에서 생성된 $hCD45^+$(**도 9, 패널 B 내지 C**) 및 $hCD34^+$ 세포(**도 9, 패널 E 내지 F**)의 절대 수. NSG 마우스에 정상적인 CB $CD34^+$ 세포를 이식하고 이식 1주일 후에 다양한 약물을 단독으로 또는 조합하여 처리하였다. 이러한 처리는 수용체 마우스의 골수 및 비장에서 hCD45+ 세포 키메라 현

상 및 hCD34+ 세포 생성 정도에서 최소한의 감소(비장의 $hCD45^+$ 세포: Rux+Ime; 비장의 hCD34+ 세포: Ime 단독, Rux+Ime)를 초래하였다.

도 10은 특정 실시형태에 따른 이메텔스타트 및 룩소리티닙을 이용한 생체내 조합 처리에 의한 골수섬유증 NSG 재증식 세포(SRC)의 고갈에 대한 상가적 효과를 도시하는 도면. (**도 10, 패널 A 및 D**) 마우스의 골수에서 생성된 인간(h) $CD45^+$ 세포 키메라 현상(**도 10, 패널 A**) 및 $hCD34^+$ 세포(**도 10, 패널 D**)를 나타내는 FACS 플롯이 나타나 있다. **(도 10, 패널 B 내지 C; 도 10, 패널 E)** 이식 4개월 후 NSG 마우스의 골수(**도 10, 패널 B 및E**) 및 비장(**도 10, 패널 C**)에서 생성된 $hCD45^+$(**도 10, 패널 B 내지 C**) 및 $hCD34^+$ 세포(**도 10, 패널 E**)의 절대 수. 비히클만을 받은 마우스에서 생성된 것에 대한 각각의 약물 처리를 받은 마우스의 골수 및 비장에서 생성된 $hCD45^+$ 및 $hCD34^+$ 세포의 절대 수의 백분율이 나타나 있다. NSG 마우스에 Pt5의 비장 $CD34^+$ 세포를 이식하고 본문에 기재된 바와 같이 이식 1주일 후에 다양한 약물을 단독으로 또는 조합하여 처리하였다. Rux에 이어 이메텔스타트를 이용한 순차적 처리는 Pt5의 MF 장기 SRC를 고갈시키는 데 부가적인 활성을 보였다.

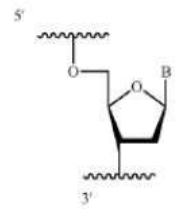
도 11은 특정 실시형태에 따른 이메텔스타트 및 룩소리티닙을 이용한 생체내 조합 처리에 의해 골수섬유증 NSG 재증식 세포(SRC)를 고갈시키는 데 있어서 상승적 활성을 도시하는 도면. NSG 마우스에 Pt10의 비장 CD34+ 세포를 이식하고 이 환자 유래의 CD34+ 세포의 제한된 가용성으로 인해 Rux 단독, Ime 단독뿐만 아니라 Rux에 이어 이메텔스타트로 처리하였다. 비히클만을 받은 마우스에서 생성된 것에 대한 약물 처리를 받은 마우스의 골수에서 검출된 hCD45+ 세포의 절대 수가 나타나 있다. Rux에 이어 이메텔스타트의 순차적 처리는 Pt10의 MF 장기 SRC를 고갈시키는 데 상승적 활성을 보였다.

도 12A 및 **12B**는 특정 실시형태에 따른 이메텔스타트 및 룩소리티닙의 생체내 조합 처리에 의한 부작용과 이메텔스타트 단독에 의한 부작용의 비교를 도시하는 도면. (**도 12A, 도 12B**) NSG 마우스에 정상적인 CB(**도 12A**) 또는 MF(**도 12B**) 비장 $CD34^+$ 세포를 이식하였다. 이식 1주일 후, 마우스를 비히클 단독, 7일 동안 45mg/kg의 Rux 단독 또는 4주 동안 10mg/kg의 MM 또는 이메텔스타트 단독 또는 동시에 또는 순차적으로 조합한 Rux와 MM 또는 이메텔스타트로 처리하기 시작하였다. 마우스를 이식 4개월(W17) 후에 희생시켰다. 정상적인 CB(**도 12A**) 또는 MF(**도 12B**) 비장 $CD34^+$ 세포를 받은 마우스의 순차적 조합 처리는 동일한 10mg/kg 용량의 이메텔스타트 단독 처리와 비교하여 마우스의 추가적인 체중 감소를 초래하지 않았다. 더욱이, MF 비장 $CD34^+$ 세포(Pt5)를 이식한 마우스를 희생시켰을 때, 순차적으로 45mg/kg의 Rux 및 10mg/kg 용량의 이메텔스타트(6.5%)를 받은 마우스의 체중 감소 정도는 동일 용량의 이메텔스타트 단독(9.6%) 또는 30mg/kg 용량의 이메텔스타트 단독(13.1%) 미만이었다. X-축은 이식 후 주수를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] **정의 선택**

[0028] 용어 "뉴클레오사이드"는 다음의 일반 구조식을 갖는 모이어티를 지칭하며:

[0029] 

[0030] 여기서 B는 핵염기를 나타내고 2' 탄소는 하기에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다. 올리고머 또는 중합체로 통합될 때, 3' 탄소는 산소 또는 질소 원자에 추가로 연결된다. 뉴클레오사이드는 2'-데옥시 및 2'-하이드록실(즉, 데옥시리보스 및 리보스) 형태, 및 이들의 유사체를 포함할 수 있다. 특정 예에서, 5'-NH 기는 5'-산소를 치환할 수 있다. 뉴클레오사이드와 관련하여 "유사체"는 다른 유사체 중에서 변형된 핵염기 모이어티(하기 "핵염기"의 정의를 참조함) 및/또는 변형된 당 모이어티, 예컨대, 2'-플루오로 당을 갖는 합성 뉴클레오사이드를 포함한다. 이와 같은 유사체는 전형적으로 결합 특성, 예를 들어 안정성, 특이성 등에 영향을 미치도록 설계된다. 용어 뉴클레오사이드는, 예를 들어 문헌[Komberg and Baker, *DNA Replication,* 2nd Ed. (Freeman, San Francisco, 1992)]에 기재된 바와 같은, 2'-데옥시 및 2'-하이드록실 형태, 및 유사체를 포함하

여, 천연 뉴클레오사이드를 포함한다. 뉴클레오사이드와 관련하여 "유사체"는 일반적으로 문헌[Scheit, *Nucleotide Analogs* (John Wiley, New York, 1980)]에 의해 기재된, 변형된 핵염기 모이어티(하기 "핵염기"의 정의를 참조함) 및/또는 변형된 당 모이어티를 갖는 합성 뉴클레오사이드를 포함한다. 이와 같은 유사체는 문헌[Uhlmann and Peyman, Chemical Reviews 90:543-584, 1990)]에 의해 개시된 바와 같은, 결합 특성, 예를 들어 안정성, 특이성 등을 향상시키도록 설계된 합성 뉴클레오사이드를 포함한다. 이와 같은 뉴클레오사이드를 포함하고, 전형적으로 합성 뉴클레아제-저항성 뉴클레오사이드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 그 자체가 "유사체"로 지칭될 수 있다.

[0031] "폴리뉴클레오타이드" 또는 "올리고뉴클레오타이드"는 약 2 내지 약 200개의 인접한 서브유닛을 갖는 리보스 및/또는 데옥시리보스 뉴클레오사이드 서브유닛 중합체 또는 올리고머를 지칭한다. 뉴클레오사이드 서브유닛은, 포스포다이에스터, 포스포트라이에스터, 메틸포스포네이트, P3'→N5' 포스포르아미데이트, N3'→P5' 포스포르아미데이트, N3→P5' 티오포스포르아미데이트, 및 포스포로티오에이트 연결을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 서브유닛간 연결에 의해 연결될 수 있다. 상기 용어는 또한, 예컨대, 당(예를 들어, 2' 치환), 염기, 및 3' 및 5' 말단으로의 변형으로 변형을 갖는 이와 같은 중합체 또는 올리고머를 포함한다. 올리고뉴클레오타이드 모이어티가 복수의 서브유닛간 연결을 포함하는 실시형태에서, 각각의 연결은 동일한 화학을 사용하여 형성될 수 있거나, 연결 화학의 혼합이 사용될 수 있다. 올리고뉴클레오타이드가 "ATGUCCTG"와 같은 문자의 서열로 표현되는 경우, 뉴클레오타이드는 좌측에서 우측으로 5'→3' 순서인 것이 이해될 것이다. 이러한 방식으로 올리고뉴클레오타이드의 염기 서열을 표시하는 것은 올리고뉴클레오타이드에서 임의의 특정 유형의 뉴클레오사이드간 서브유닛의 사용을 의미하지 않는다.

[0032] "핵염기"는 (i) 천연 DNA 및 RNA 핵염기(우라실, 티민, 아데닌, 구아닌, 및 사이토신), (ii) 변형된 핵염기 또는 핵염기 유사체(예를 들어, 5-메틸사이토신, 5-브로모우라실, 또는 이노신) 및 (iii) 핵염기 유사체를 포함한다. 핵염기 유사체는 분자 구조가 전형적인 DNA 또는 RNA 염기의 분자 구조를 모방하는 화합물이다.

[0033] 용어 "지질"은 유기 용매에 용해되지만, 물에는 용해된다 하더라도 거의 용해되지 않는 물질을 포함하는 것으로 본 명세서에서 광범위하게 사용된다. 용어 지질은 탄화수소, 오일, 지방(예컨대, 지방산 및 글리세라이드), 스테롤, 스테로이드 및 이들 화합물의 유도체 형태를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 지질은 지방산 및 이의 유도체, 탄화수소 및 이의 유도체, 및 스테롤, 예컨대, 콜레스테롤이다. 지방산은 보통 직쇄에 짝수의 탄소 원자(일반적으로 12 내지 24개)를 포함하고 포화 또는 불포화될 수 있으며, 다양한 치환기를 포함할 수 있거나 포함하도록 변형될 수 있다. 단순화를 위해, 용어 "지방산"은 또한 지방산 유도체, 예컨대, 지방 또는 에스터를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용어 "지질"은 또한 지질 및 친수성 모이어티를 둘 다 포함하는 양친매성 화합물을 포함한다.

[0034] "개체" 또는 "환자" 또는 "대상체"는 포유동물, 예컨대, 임의의 일반적인 실험실 모델 유기체일 수 있다. 포유동물은 인간 및 비인간 영장류, 농장 동물, 스포츠 동물, 애완동물, 마우스, 래트, 및 기타 설치류를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 개체 또는 환자 또는 대상체는 인간이다. 특정 실시형태에서, 대상체 또는 환자는 이전에 특정 실시형태 전에 JAK-저해제 요법 및/또는 텔로머라제 저해제 요법을 받지 않았고, 이와 같은 환자는 각각 "JAK 저해제 무경험" 또는 "텔로머라제 저해제 무경험"이다.

[0035] "유효량" 또는 "치료적 유효량" 또는 "임상적 유효량"은 원하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적인 단일 용량 또는 일련의 용량의 일부로서, 포유동물 대상체에게 투여되는 치료 화합물, 예컨대, JAK 저해제 또는 텔로머라제 저해제의 양을 지칭한다. 본 발명의 한 가지 장점은 JAK 저해제와 조합하여 투여될 때 텔로머라제 저해제는 단일-작용제 용량보다 더 낮은 용량으로 투여될 수 있으며, 따라서 비슷하거나 우수한 치료 효과를 달성하면서 화합물의 전반적인 독성 및 부작용을 감소시킬 수 있다는 것이다. 특정 실시형태에서, 텔로머라제 저해제가 본 명세서에 기재된 실시형태에 따른 JAK 저해제와 공동 투여되는 경우, 치료적 유효 반응을 달성하는 데 필요한 JAK 저해제의 양은 1 중량% 이상만큼, 예컨대, 2 중량% 이상만큼, 예컨대, 3 중량% 이상만큼, 예컨대, 5 중량% 이상만큼, 예컨대, 10 중량% 이상만큼, 예컨대, 15 중량% 이상만큼, 예컨대, 25 중량% 이상만큼 감소될 수 있으며 치료적 유효 반응을 달성하는 데 필요한 JAK 저해제의 양을 50 중량% 이상만큼 감소시키는 것을 포함한다. 다시 말해서, 치료적 유효 반응을 달성하는 데 필요한 JAK 저해제의 양은 치료적 유효 반응을 달성하는 데 필요한 JAK 저해제 단독의 양과 비교하여 1 중량% 이상만큼 감소된다. 다른 실시형태에서, JAK 저해제가 본 명세서에 기재된 실시형태에 따른 텔로머라제 저해제와 공동 투여되는 경우, 치료적 유효 반응을 달성하는 데 필요한 텔로머라제 저해제의 양은 1 중량% 이상만큼, 예컨대, 2 중량% 이상만큼, 예컨대, 3 중량% 이상만큼, 예컨대, 5 중량% 이상만큼, 예컨대, 10중량% 이상만큼, 예컨대 15 중량% 이상만큼, 예컨대, 25 중량% 이상만큼 감소될 수 있으며 치료적 유효 반응을 달성하는 데 필요한 텔로머라제 저해제의 양을 50 중량% 이상만큼 감소시키는 것을

포함한다. 다시 말해서, 치료학적 유효 반응을 달성하는 데 필요한 텔로머라제 저해제의 양은 치료적 유효 반응을 달성하는 데 필요한 텔로머라제 저해제 단독의 양과 비교하여 1 중량% 이상만큼, 예컨대, 2 중량% 이상만큼, 예컨대, 3 중량% 이상만큼, 예컨대, 5 중량% 이상만큼, 예컨대, 10 중량% 이상만큼, 예컨대, 15 중량% 이상만큼, 예컨대, 25 중량% 이상만큼 및 예를 들어 50 중량% 이상만큼 감소된다.

[0036] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "신생물 세포"는 세포 증식 제어의 상당한 상실을 특징으로 하는 비정상적인 성장 표현형을 나타내도록, 비교적 자율적 성장을 나타내는 세포를 지칭한다. 신생물 세포는 능독적으로 복제할 수 있거나 일시적인 비-복제 휴면 상태(G_1 또는 G_0)일 수 있는 세포를 포함하며; 유사하게는, 신생물 세포는 잘 분화된 표현형, 잘 분화되지 않은 표현형, 또는 두 유형의 세포의 혼합물을 갖는 세포를 포함할 수 있다. 따라서, 모든 신생물 세포가 반드시 주어진 시점에서 세포를 복제하는 것은 아니다. "신생물 세포"는 양성 신생물의 이와 같은 세포 및 악성 신생물의 세포를 포함한다.

[0037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "신생물 전구 세포"는 신생물이 될 수 있는 능력을 갖는 세포 조성물의 세포를 지칭한다.

[0038] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "신생물" 또는 "신형성(neoplasia)" 또는 "신생물의"는 비정상적인 새로운 세포 성장을 지칭한다. 과형성과 달리, 신생물 증식은 원래의 자극이 없어도 지속된다.

[0039] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 달리 표시되지 않는 한 복수 대상을 포함한다.

[0040] 본 명세서 전반에 걸쳐 주어진 모든 최대 수치 제한은 더 낮은 수치 제한이 본 명세서에 명시적으로 기재된 것처럼, 모든 더 낮은 수치 하한을 포함하는 것으로 의도된다. 본 명세서 전반에 걸쳐 주어진 모든 최소 수치 제한은 더 높은 수치 제한이 본 명세서에 명시적으로 기재된 것처럼, 모든 더 높은 수치 하한은 포함할 것이다. 본 명세서 전반에 걸쳐 주어진 모든 수치 범위는 더 좁은 수치 범위가 모두 본 명세서에 명시적으로 기재된 것처럼, 더 넓은 수치 범위 내에 속하는 모든 더 좁은 수치 범위를 포함할 것이다.

[0041] 본 발명을 추가로 기재하기 전에, 본 발명은 기재된 특정 실시형태로 제한되지 않으며, 이에 따라 물론 변경될 수 있음을 이해하여야 한다. 또한 본 발명의 범주는 단지 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이므로, 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하기 위한 것이며, 제한적인 것으로 의도되지 않음을 이해하여야 한다.

[0042] 값의 범위가 제공되는 경우, 각각의 중간 값은 문맥에서 명백하게 달리 지시되지 않는 한 해당 범위의 상한과 하한과 임의의 다른 언급되거나 해당 언급된 범위의 중간 값 사이에서 하한 단위의 10분의 1까지 본 발명에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있으며, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 제외된 제한을 조건으로, 본 발명에 포함된다. 언급된 범위가 제한 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 포함된 제한 중 어느 하나 또는 둘 다를 제외한 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0043] 명확성을 위해 별도의 실시형태의 맥락에서 기재된 본 발명의 특정 특성은 또한 단일 실시형태와 조합하여 제공될 수 있음이 이해된다. 반대로, 간결함을 위해 단일 실시형태의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특성은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 본 발명에 속하는 실시형태의 모든 조합은 본 발명에 의해 구체적으로 포함되며, 각각 그리고 모든 조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 개시된 것처럼, 이와 같은 조합이, 예를 들어 안정적인 화합물(즉, 생물학적 활성에 대해 제조, 단리, 특성화 및 테스트될 수 있는 화합물)인 화합물인 주제를 포함하는 정도로 본 명세서에 개시된다. 추가적으로, 다양한 실시형태 및 이의 요소(예를 들어, 이와 같은 변수를 기재하는 실시형태에 열거된 화학기의 요소)의 모든 하위 조합도 또한 본 발명에 의해 구체적으로 포함되며 각각 그리고 모든 이와 같은 하위 조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 본 명세서에 개시된 것처럼 본 명세서에 개시된다.

[0044] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 또한 본 발명의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 이제 관심이 있는 방법 및 재료가 기재된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 간행물이 인용된 것과 관련된 방법 및/또는 재료를 개시하고 기재하기 위해 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0045] 본 명세서에 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이 단수 형태는 문맥이 달리 지시하지 않는 한, 복수 대상을 포함한다는 점에 유의하여야 한다. 청구범위는 임의의 선택적인 요소를 제외하도록 작성될 수 있음에 추가

로 유의한다. 이와 같이, 이러한 진술은 청구 요소의 인용, 또는 "부정적" 제한의 사용과 관련하여 "단독으로", "오직" 등의 배타적 용어의 사용에 대한 선행 근거의 역할을 하는 것으로 의도된다.

[0046] 명확성을 위해 별도의 실시형태의 맥락에서 기재된 본 발명의 특정 특성은 또한 단일 실시형태와 조합하여 제공될 수 있음이 이해된다. 반대로, 간결함을 위해 단일 실시형태의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특성은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다.

[0047] 본 명세서에 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전의 개시내용을 위해서만 제공된다. 본 명세서의 어떠한 내용도 본 발명이 선행 발명에 의해 이와 같은 간행물보다 선행할 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 또한, 제공된 공개일은 실제 공개일과 상이할 수 있으며, 이는 독립적으로 확인이 필요할 수 있다.

[0048] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은, 크로마토그래피 수단, 예컨대, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 분취 박층 크로마토그래피, 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 이온 교환 크로마토그래피를 포함하여, 당업계에 알려진 임의의 수단에 의해 정제될 수 있다. 정상 및 역상뿐만 아니라 이온성 수지를 포함하여, 임의의 적합한 정지상이 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd Edition, ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; 및 Thin Layer Chromatography, ed E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969]을 참조한다.

[0049] 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 포함할 수 있고, 따라서 입체이성질체, 예컨대, 이중 결합 이성질체(즉, 기하이성질체), 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 입체이성질체적으로 순수한 형태(예를 들어, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물을 포함하여 화합물의 모든 가능한 거울상이성질체 및 입체이성질체가 본 명세서의 화합물의 기재에 포함된다. 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물은 당업자에게 잘 알려진 분리 기법 또는 키랄 합성 기법을 사용하여 이의 성분 이성질체 또는 입체이성질체로 분해될 수 있다. 화합물은 또한 에놀 형태, 케토 형태 및 이들의 혼합물을 포함하는 여러 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 도시된 화학 구조는 예시된 화합물의 모든 가능한 호변이성질체 형태를 포함한다. 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 갖는 동위원소로 표지된 화합물을 포함한다. 본 명세서에 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태, 예를 들어 수화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 화합물은 수화되거나 용매화될 수 있다. 특정 화합물은 다수의 결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 명세서에서 고려되는 용도에 대해 동등하고 본 개시내용의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

[0050] **상세한 설명**

[0051] 본 개시내용의 양태는 골수증식성 신생물을 치료하는 방법을 포함한다. 특정 실시형태에 따른 방법은 야누스 키나제(JAK) 저해제 및 올리고뉴클레오타이드 및 상기 올리고뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3' 말단에 연결된 지질 모이어티를 포함하는 텔로머라제 저해제를 대상체에게 공동 투여하는 단계를 포함한다. 일부 예에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 골수증식성 신생물 세포의 아폽토시스를 유도하는 것, 예컨대, 시험관내에서 골수증식성 신생물 세포의 아폽토시스를 유도하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 대상체에서 골수증식성 신생물의 아폽토시스를 유도하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 골수증식성 신생물 세포는 악성 조혈 줄기 세포(HSC)이다. 다른 실시형태에서, 골수증식성 신생물 세포는 악성 조혈 전구 세포(HPC)이다. 대상 방법에 따라 치료되는 골수증식성 신생물은, 예를 들어 골수섬유증(MF), 예컨대, 원발성 골수섬유증, 또는 이전 ET 또는 PV 후 골수섬유증(후-ETMF 또는 후-PVMF)이다. 다른 실시형태에서, 골수증식성 신생물은 본태성 혈소판증가증(ET), 진성다혈구증(PV), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구 백혈병, 만성 호산구 백혈병 및 급성 골수성 백혈병(AML)을 포함한다. 다른 실시형태에서, 골수증식성 신생물은 골수이형성 증후군(MDS)이다. 또 다른 실시형태에서, 골수증식성 신생물은 단리된 del(5q)이 있는 골수이형성 증후군(MDS)이다. 골수이형성 증후군(MDS)은, 불응성 빈혈, 모세포 과다 불응성 빈혈, 다계통 이형성 불응성 혈구감소증, 단일계통 이형성 불응성 혈구감소증, 및 만성 골수단핵구 백혈병(CMML)과 같은 질환을 포함한다.

[0052] 일부 실시형태에서, JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제를 공동 투여하는 것은 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제를 동시에 투여하는 것을 포함한다. JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제가 동시에 투여되는 일부 예에서, JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제는 공동 제형화되고(예를 들어, 단일 투약 형태, 예컨대, 정제, 주사제, 동결건조물, 정맥내 유체 등으로 조합됨) 단일 용량으로 대상체에게 투여된다. JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제가 동시에

투여되는 다른 예에서, JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제는 2개의 별개의 조성물로 제형화되고 동시에 대상체에게 투여된다.

[0053] 다른 실시형태에서, JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제를 동시 투여하는 것은 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제를 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제가 대상체에게 먼저 투여된 다음 대상체에게 텔로머라제 저해제가 투여된다. 일 예에서, 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 대상체에게 투여되는 것과 동일한 날에 대상체에게 투여된다. 또 다른 예에서, 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 대상체에게 투여된 후 13일 이내에 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제의 마지막 투약량이 대상체에게 투여된 후 3일 이내에 투여된다.

[0054] 실시형태에서, 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제를 투여한 후 약 14일 이내에 대상체에게 투여될 수 있으며, 예컨대, JAK 저해제를 투여하고 약 0일 내지 약 13일 후에, 예컨대, 약 1일 내지 약 12일, 예컨대, 약 2일 내지 약 11일, 예컨대, 약 3일 내지 약 10일, 예컨대, 약 4일 내지 약 9일, 예컨대, 약 5일 내지 약 8일 후에 텔로머라제 저해제를 대상체에게 투여할 수 있고 예를 들어 JAK 저해제를 투여하고 약 6일 내지 약 7일 후에 텔로머라제 저해제를 대상체에게 투여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제가 투여된 후 3일 이내에 투여된다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 미리 결정된 기간 동안(예를 들어, 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 0일 내지 7일의 기간 동안) 대상체에게 투여되고 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제의 마지막 투약량 후 약 14일 이내에 대상체에게 투여되며, 예컨대, JAK 저해제를 마지막으로 투약하고 약 0일 내지 약 13일, 예컨대, 약 1일 내지 약 12일, 예컨대, 약 2일 내지 약 11일, 예컨대, 약 3일 내지 약 10일, 예컨대, 약 4일 내지 약 9일, 예컨대, 약 5일 내지 약 8일 후에 텔로머라제 저해제를 대상체에게 투여하고 예를 들어 JAK 저해제를 마지막으로 투약하고 약 6일 내지 약 7일 후에 텔로머라제 저해제를 대상체에게 투여한다. 일부 예에서, 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제의 마지막 투약량 후 3일 이내에 투여된다.

[0055] 일부 실시형태에서, 텔로머라제 저해제가 대상체에게 먼저 투여된 다음 대상체에게 JAK 저해제가 투여된다. 일부 예에서, JAK 저해제는 텔로머라제 저해제가 대상체에게 투여된 후 13일 이내에 대상체에게 투여된다. 예를 들어, JAK 저해제는 텔로머라제 저해제의 마지막 투약량이 대상체에게 투여된 후 3일 이내에 투여되고 그 후 1일 2회 투여된다.

[0056] 투약은 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제의 투여 주기로 투여된다. 일부 실시형태에서, 주기는 21일이고, 일부 예에서 주기는 28일 이상이다. 약물 투여 주기는 총 6개월 또는 1년 또는 2년 또는 3년 또는 4년 또는 그 이상의 기간 동안 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 또는 8회 초과의 투약 주기 동안 반복될 수 있다.

[0057] 특정 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 21일 투여 주기로 대상체를 치료하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 JAK 저해제를 21일 동안 1일 1회 또는 2회 투여하는 것 및 텔로머라제 저해제를 21일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여하는 것을 포함한다(즉, JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 모두 21일 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여됨). 특정 예에서, 방법은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 21일 투여 주기를 포함하며, 여기서 JAK 저해제는 21일 동안 1일 1회 투여되고 텔로머라제 저해제는 21일 주기의 첫째 날에 투여된다. 다른 예에서, 방법은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 21일 투여 주기를 포함하며, 여기서 JAK 저해제는 21일 동안 1일 2회 투여되고 텔로머라제 저해제는 21일 주기의 첫째 날에 투여된다. 이들 실시형태에 따른 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 21일 투여 주기는 1회 이상, 예컨대, 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다. JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제의 21일 투여 주기가 1회 이상 반복되는 경우, 각각의 21일 투여 주기 사이의 기간은 0일 이상, 예컨대, 1일 이상, 예컨대, 2일 이상, 예컨대, 3일 이상, 예컨대, 4일 이상, 예컨대, 5일 이상, 예컨대, 6일 이상 및 예를 들어 7일 이상일 수 있다. 이용되는 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제의 21일 투여 주기의 수 및 각각의 주기 사이의 기간에 따라, 이들 실시형태에 따른 대상체의 치료 기간은 약 1.5개월 이상, 예컨대, 3개월 이상, 예컨대, 6개월 이상, 예컨대, 1년 이상, 예컨대, 2년 이상, 예컨대, 3년 이상, 예컨대, 4년 이상, 예컨대, 5년 이상, 예컨대, 6년 이상, 예컨대, 7년 이상, 예컨대, 8년 이상, 예컨대, 9년 이상 및 예를 들어 10년 이상 동안일 수 있다.

[0058] 특정 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및

텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 28일 투여 주기로 대상체를 치료하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 JAK 저해제를 28일 동안 1일 1회 또는 2회 투여하는 것 및 텔로머라제 저해제를 28일 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여하는 것을 포함한다(즉, JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 모두 28일 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여됨). 특정 예에서, 방법은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 28일 투여 주기를 포함하며, 여기서 JAK 저해제는 28일 동안 1일 1회 투여되고 텔로머라제 저해제는 28일 주기의 첫째 날에 투여된다. 다른 예에서, 방법은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 28일 투여 주기를 포함하며, 여기서 JAK 저해제는 28일 동안 1일 2회 투여되고 텔로머라제 저해제는 28일 주기의 첫째 날에 투여된다. 이들 실시형태에 따른 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 28일 투여 주기는 1회 이상, 예컨대, 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다. JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제의 28일 투여 주기가 1회 이상 반복되는 경우, 각각의 28일 투여 주기 사이의 기간은 0일 이상, 예컨대, 1일 이상, 예컨대, 2일 이상, 예컨대, 3일 이상, 예컨대, 4일 이상, 예컨대, 5일 이상, 예컨대, 6일 이상 및 예를 들어 7일 이상일 수 있다. 이용되는 JAK 저해제 및 텔로머라제 저해제의 28일 투여 주기의 수 및 각각의 주기 사이의 기간에 따라, 이들 실시형태에 따른 대상체의 치료 기간은 약 2개월 이상, 예컨대, 4개월 이상, 예컨대, 6개월 이상, 예컨대, 1년 이상, 예컨대, 2년 이상, 예컨대, 3년 이상, 예컨대, 4년 이상, 예컨대, 5년 이상, 예컨대, 6년 이상, 예컨대, 7년 이상, 예컨대, 8년 이상, 예컨대, 9년 이상 및 예를 들어 10년 이상 동안일 수 있다.

[0059] 특정 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 대상체를 치료하는 것을 포함하며, 여기서 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 14일 또는 21일 동안 1일 1회 또는 2회 대상체에게 투여된 다음 해당 투여 주기 동안 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 후 1일 내지 7일의 기간 동안 1회 용량 이상의 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여한다. 일 예에서, 방법은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 14일 동안 1일 1회 대상체에게 투여된 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 후 1일 내지 7일의 기간 동안 1회 용량 이상의 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 투여 주기를 포함한다. 또 다른 예에서, 방법은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 21일 동안 1일 1회 대상체에게 투여된 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 후 1일 내지 7일의 기간 동안 1회 용량 이상의 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 투여 주기를 포함한다. 또 다른 예에서, 방법은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 14일 동안 1일 2회 대상체에게 투여된 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 후 1일 내지 7일의 기간 동안 1회 용량 이상의 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 투여 주기를 포함한다. 또 다른 예에서, 방법은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 21일 동안 1일 2회 대상체에게 투여된 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 후 1일 내지 7일의 기간 동안 1회 용량 이상의 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 투여 주기를 포함한다. 이들 실시형태에서, 1회 용량 이상의 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 후 1일 내지 7일 사이에, 예컨대, 1일 후, 예컨대, 2일 후, 예컨대, 3일 후, 예컨대, 4일 후, 예컨대, 5일 후, 예컨대, 6일 후에 투여되며, 예를 들어 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 7일 후에 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 투여된다. 이들 실시형태에 따른 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여 주기는 1회 이상, 예컨대, 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다.

[0060] 특정 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 21일 투여 주기로 대상체를 치료하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 주기의 각각의 다음 날에 1일 1회 또는 2회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다(즉, 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 21일 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여되고 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 21

일 투여 주기의 제2일 내지 제21일에 1일 1회 또는 2회 투여됨). 특정 예에서, 방법은 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 주기의 각각의 다음 날에 1일 1회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 방법은 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 21일 주기의 각각의 다음 날에 1일 2회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 21일 주기에서, JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여는 1일 1회 또는 2회 투여 전 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13일 동안 지연될 수 있다. 이들 실시형태에 따른 텔로머라제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 21일 투여 주기는 1회 이상, 예컨대, 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다. 텔로머라제 저해제 및 JAK 저해제의 21일 투여 주기가 1회 이상 반복되는 경우, 각각의 21일 투여 주기 사이의 기간은 0일 이상, 예컨대, 1일 이상, 예컨대, 2일 이상, 예컨대, 3일 이상, 예컨대, 4일 이상, 예컨대, 5일 이상, 예컨대, 6일 이상 및 예를 들어 7일 이상일 수 있다. 이용되는 텔로머라제 저해제 및 JAK 저해제의 21일 투여 주기의 수 및 각각의 주기 사이의 기간에 따라, 이들 실시형태에 따른 대상체의 치료 기간은 약 1.5개월 이상, 예컨대, 3개월 이상, 예컨대, 6개월 이상, 예컨대, 1년 이상, 예컨대, 2년 이상, 예컨대, 3년 이상, 예컨대, 4년 이상, 예컨대, 5년 이상, 예컨대, 6년 이상, 예컨대, 7년 이상, 예컨대, 8년 이상, 예컨대, 9년 이상 및 예를 들어 10년 이상 동안일 수 있다.

[0061] 특정 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 것은 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 28일 투여 주기로 대상체를 치료하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 주기의 각각의 다음 날에 1일 1회 또는 2회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다(즉, 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 28일 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여되고 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 28일 투여 주기의 제2일 내지 제28일에 1일 1회 또는 2회 투여됨). 특정 예에서, 방법은 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 주기의 각각의 다음 날에 1일 1회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 방법은 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 투여 주기의 첫째 날에 대상체에게 투여한 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 28일 주기의 각각의 다음 날에 1일 2회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 28일 주기에서, JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여는 1일 1회 또는 2회 투여 전 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13일 동안 지연될 수 있다. 이들 실시형태에 따른 텔로머라제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 다음 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 28일 투여 주기는 1회 이상, 예컨대, 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다. 텔로머라제 저해제 및 JAK 저해제의 28일 투여 주기가 1회 이상 반복되는 경우, 각각의 28일 투여 주기 사이의 기간은 0일 이상, 예컨대, 1일 이상, 예컨대, 2일 이상, 예컨대, 3일 이상, 예컨대, 4일 이상, 예컨대, 5일 이상, 예컨대, 6일 이상 및 예를 들어 7일 이상일 수 있다. 이용되는 텔로머라제 저해제 및 JAK 저해제의 28일 투여 주기의 수 및 각각의 주기 사이의 기간에 따라, 이들 실시형태에 따른 대상체의 치료 기간은 약 2개월 이상, 예컨대, 4개월 이상, 예컨대, 6개월 이상, 예컨대, 1년 이상, 예컨대, 2년 이상, 예컨대, 3년 이상, 예컨대, 4년 이상, 예컨대, 5년 이상, 예컨대, 6년 이상, 예컨대, 7년 이상, 예컨대, 8년 이상, 예컨대, 9년 이상 및 예를 들어 10년 이상 동안일 수 있다.

[0062] 다른 실시형태에서, 방법은 미리 결정된 기간(1일 내지 21일) 동안 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여를 중단하는 단계 및 대상체에게 투여된 JAK 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투약량 7일 이내(예를 들어, 2일, 1일 이내 또는 동일한 날)에 텔로머라제 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 투여 주기는, 예컨대 2회 이상, 예컨대, 3회 이상, 예컨대, 4회 이상, 예컨대, 5회 이상, 예컨대, 6회 이상, 예컨대, 7회 이상, 예컨대, 8회 이상, 예컨대, 9회 이상 및 예를 들어 10회 이상 반복될 수 있다.

[0063] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 야누스 키나제(JAK) 저해제는 하나 이상의 야누스 키나제 효소, 예컨대, 야누스 키나제 1(JAK1), 야누스 키나제 2(JAK2), 야누스 키나제 3(JAK3) 및 타이로신 키나제 2(TYK2)의 활성을 저해하는 화합물을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 관심이 있는 JAK 저해제는 야누스 키나제/신호 변환기

및 전사 활성제(JAK-STAT) 경로를 방해한다. JAK 저해제의 예는 룩소리티닙((3R)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)피라졸-1-일]프로판나이트릴), 토파시티닙(3-[(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일]-3-옥소프로판나이트릴), 오클라시티닙(N-메틸{트랜스-4-[메틸(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘- 4-일)아미노]사이클로헥실}메탄설폰아마이드), 바리시티닙(2-[1-에틸설폰일-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)피라졸-1-일]아제티딘-3-일]아세토나이트릴), 페피시티닙(4-[[(1R,3S)-5-하이드록시-2-아다만틸]아미노]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복스아마이드), 페드라티닙(N-tert-뷰틸-3-{5-메틸-2-[4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일아미노}-벤젠설폰아마이드), 유파다시티닙((3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-1-카복스아마이드), 필고티닙(N-[5-[4-[(1,1-다이옥소-1,4-티아지난-4-일)메틸]페닐]-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]사이클로프로판카복스아마이드), 세르둘라티닙(4-(사이클로프로필아미노)-2-[4-(4-에틸설폰일피페라진-1-일)아닐리노]피리미딘-5-카복스아마이드), 간도티닙(3-(4-클로로-2-플루오로벤질)-2-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(모폴리노메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-아민), 레스타우르티닙((5S,6S,8R)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-5-메틸-7,8,14,15-테트라하이드로-5H-16-옥사-4b,8a,14-트라이아자-5,8-메타노다이벤조[b,h]사이클로옥타[jkl]사이클로펜타[e]-as-인다센-13(6H)-온), 모멜로티닙(N-(시아노메틸)-4-{2-[4-(모폴린-4-일)아닐리노]피리미딘-4-일}벤즈아마이드) 및 파크리티닙((16E)-11-[2-(1-피롤리딘일)에톡시]-14,19-다이옥사-5,7,26-트라이아자테트라사이클로[19.3.1.12,6.18,12]헵타코사-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-데카엔) 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 룩소리티닙, 페드라티닙, 모멜로티닙 및 파크리티닙 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 파크리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0064] 실시형태에서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 텔로머라제 저해제는 포유동물 세포에서 텔로머라제 역전사효소의 활성을 감소시키거나 저해할 수 있는 화합물을 지칭한다. 일부 예에서, 관심이 있는 텔로머라제 저해제는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 hTR 주형 저해제를 포함한다. "hTR 주형 저해제"는 인간 텔로머라제의 RNA 성분의 주형 영역을 차단하고 효소의 활성을 저해할 수 있는 화합물이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 이 영역의 보다 특정한 부분에 혼성화하기에 효과적인 서열을 포함하며, 5'-CUAACCCUAAC-3' 서열을 가진다.

[0065] 관심이 있는 텔로머라제 저해제는 올리고뉴클레오타이드 및 올리고뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3' 말단에 연결된 지질 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 텔로머라제 저해제는 비-혼성화 또는 혼성화된 형태로 세포외 및 세포내 뉴클레아제에 의한 뉴클레아제 절단에 실질적으로 저항성인 서브유닛 연결이 있는 골격을 갖는 "뉴클레아제-저항성 연결"을 갖는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 예에서, 올리고뉴클레오타이드는 생리학적 조건 하에서 뉴클레아제 절단을 거의 또는 전혀 나타내지 않는다.

[0066] 일부 실시형태에서, hTR 서열을 표적으로 하는 치료용 올리고뉴클레오타이드의 영역은 상응하는 hTR 서열에 상보적이다. 특정 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 염기 서열은 hTR 표적에 상보적인 5개 이상의 뉴클레오타이드, 예컨대, hTR 표적에 상보적인 8개 이상의 뉴클레오타이드, 예컨대, 10개 이상의 뉴클레오타이드, 예컨대, 12개 이상의 뉴클레오타이드, 예컨대, 15개 이상의 뉴클레오타이드의 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 텔로머라제 저해제의 올리고뉴클레오타이드는, 올리고뉴클레오타이드의 전체 길이가 hTR 표적 서열에 상보적인 경우와 같이, hTR 표적 서열에 완전히 상보적이다.

[0067] 텔로머라제 저해제는 뉴클레오사이드간 연결, 예컨대, 포스포다이에스터, 포스포트라이에스터, 메틸포스포네이트, P3'→N5' 포스포르아미데이트, N3'→P5' 포스포르아미데이트, N3→P5' 티오포스포르아미데이트, 및 포스포로티오에이트 연결을 포함한다. 특정 실시형태에서, 관심이 있는 텔로머라제 저해제는 적어도 하나의 N3'→P5' 포스포르아미데이트(NP) 또는 N3'→P5' 티오포스포르아미데이트(NPS) 연결을 포함하며, 이러한 연결은 3'-(-NH--P(=O)(--XR)--O-)-5' 구조(여기서, X는 O 또는 S이고 R은 할로겐, 알킬, 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 XR이 OH 또는 SH인 경우, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표현될 수 있다. 다른 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 모두 NP를 포함하거나, 일부 실시형태에서 모두 NPS 연결을 포함한다. 일 실시형태에서, hTR 주형 저해제 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열은 서열번호 1

(GGGUUGCGGAGGGUGGGCCUGGGAGGGGUGGUGGCCAUUU
UUUGUCUAACCCUAACUGAGAAGGGCGUAGGCGCCGUGCUUUUGCUCCCC
GCGCGCUGUUUUUCUCGCUGACUUUCAGCGGGCGGAAAAGCCUCGGCCUG
CCGCCUUCCACCGUUCAUUCUAGAGCAAACAAAAAAUGUCAGCUGCUGGC
CCGUUCGCCUCCCGGGGACCUGCGGCGGGUCGCCUGCCCAGCCCCCGAAC
CCCGCCUGGAGCCGCGGUCGGCCCGGGGCUUCUCCGGAGGCACCCACUGC
CACCGCGAAGAGUUGGGCUCUGUCAGCCGCGGGUCUCUCGGGGGCGAGGG
CGAGGUUCACCGUUUCAGGCCGCAGGAAGAGGAACGGAGCGAGUCCCGCC
GCGGCGCGAUUCCCUGAGCUGUGGGACGUGCACCCAGGACUCGGCUCACA
CAUGCAGUUCGCUUUCCUGUUGGUGGGGGGAACGCCGAUCGUGCGCAUCC
GUCACCCCUCGCCGGCAGUGGGGGCUUGUGAACCCCCAAACCUGACUGAC

[0068]

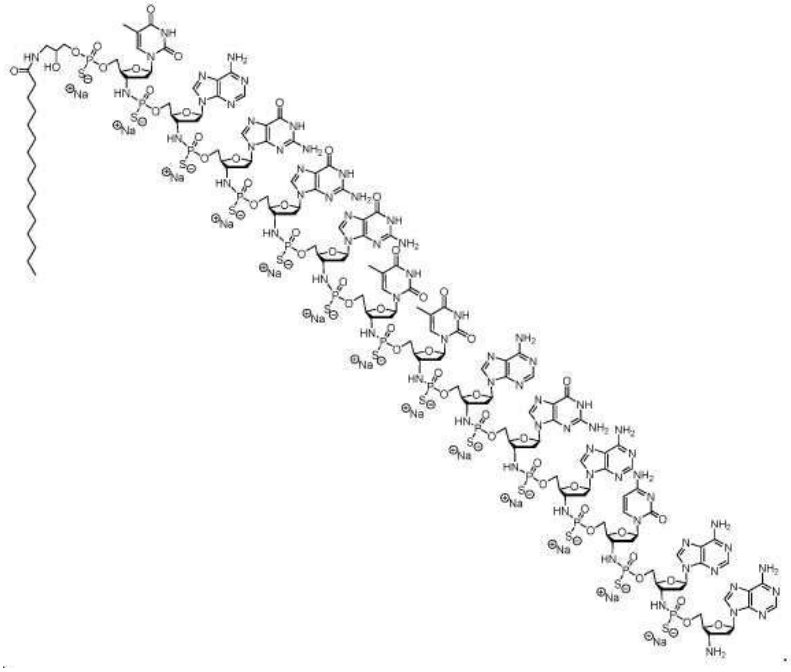
[0069] UGGGCCAGUGUGCU)의 뉴클레오타이드 42 내지 54에 상보적인 서열이다. 특정 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 5'-CUAACCCUAAC-3' 서열을 갖는 11개-뉴클레오타이드 영역의 일부 부분에 상보적이거나 거의 상보적인 서열을 포함한다. 이 서열을 갖는 올리고뉴클레오타이드(TAGGGTTAGACAA; 서열번호 12) 및 N3'→P5' 티오포스포르아미데이트(NPS) 연결은 본 명세서에서 GRN163으로 지정된다. 예를 들어, 문헌[Asai et al., *Cancer Research* 63:3931-3939 (2003) 및 Gryaznov et al., *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 22(5-8):577-81 (2003)]을 참조한다. 다른 표적 영역은 hTR의 뉴클레오타이드 137 내지 179에 걸쳐 있는 영역이다(문헌[Pruzan et al., *Nucl. Acids Research*, 30:559-568, 2002] 참조). 이 영역 내에서, 141 내지 153에 걸쳐 있는 서열이 바람직한 표적이다. PCT 공개 WO 제98/28442호는 텔로머라제를 저해하기 위한 길이가 적어도 7개 뉴클레오타이드인 올리고뉴클레오타이드의 용도를 기재하며, 여기서 올리고뉴클레오타이드는 hTR의 뉴클레오타이드 137 내지 196, 290 내지 319, 및 350 내지 380을 포함하여, 주형 영역 외부의 hTR 서열의 접근 가능한 부분에 상보적이도록 설계된다. 바람직한 hTR 표적화 서열은 하기 제공되어 있으며, 서열번호 2 내지 22에 의해 확인된다. 특정 실시형태에서, 텔로머라제 저해제의 올리고뉴클레오타이드는 하기 서열을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 인간 텔로머라제 RNA(hTR)를 표적화하는 서열을 가진다:

hTR 표적화 서열	서열번호 1의 영역	서열번호
ACATTTTTTGTTTGCTCTAG	160-179	2
GCTCTAGAATGAACGGTGGAAGGCGGCAGG	137-166	3
GTGGAGGCGGCAGG	137-151	4
GGAAGGCGGCAGG	137-149	5
GTGGAAGGCGGCA	139-151	6
GTGGAAGGCGG	141-151	7
CGGTGGAAGGCGG	141-153	8
ACGGTGGAAGGCG	142-154	9
AACGGTGGAAGGCGGC	143-155	10
ATGAACGGTGGAAGGCGG	144-158	11
TAGGGTTAGACAA	42-54	12
CAGTTAGGGTTAG	46-58	13
TAGGGTTAGACA	42-53	14
TAGGGTTAGAC	42-52	15
GTTAGGGTTAG	46-56	16
GTTAGGGTTAGAC	44-56	17
GTTAGGGTTAGACAA	42-56	18
GGGTTAGAC	44-52	19
CAGTTAGGG	50-58	20
CCCTTCTCAGTT	54-65	21
CGCCCTTCTCAG	56-67	22

[0070]

[0071] 본 개시내용의 텔로머라제 저해제는 올리고뉴클레오타이드의 5' 및/또는 3' 말단에 연결된 지질 모이어티를 포함한다. 일부 예에서, 구조 그룹은 변형되지 않은 형태와 비교하여 더 적은 양의 접합된 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 동등한 생물학적 효과를 얻을 수 있도록 우수한 세포 흡수 특성을 제공한다. 지질 모이어티는 지방족 탄화수소 또는 지방산, 예컨대, 탄화수소 및 지방산의 유도체일 수 있다. 예를 들어, 지질 모이어티는 14 내지 20개의 탄소를 갖는 포화 직쇄 화합물, 예컨대, 미리스트산(테트라데칸산), 팔미트산(헥사데칸산), 및 스테아르산(옥타데칸산), 및 이들의 상응하는 지방족 탄화수소 형태, 테트라데칸, 헥사데칸 및 옥타데칸일 수 있다. 다른 지질 모이어티의 예는 스테롤, 예컨대, 콜레스테롤, 및 치환된 지방산 및 탄화수소, 특히 이들 그룹의 폴리플루오린화 형태를 포함한다. 특정 실시형태에서, 지질 모이어티는 지질 모이어티의 아민, 아마이드, 에스터 및 카바메이트 유도체와 같은 하나 이상의 유도체를 포함한다. 일 예에서, 지질 모이어티는 팔미토일(C16) 모이어티, 예컨대, 팔미토일 아마이드이다. 지질 모이어티는 링커, 예컨대, 글리세롤 또는 아미노글리세롤 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드에 접합될 수 있다.

[0072] 일부 실시형태에서, 텔로머라제 저해제는 미국 특허 제9,375,485호에 기재된 바와 같은 화합물이며, 상기 특허의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 특정 실시형태에서, 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트(5'-TAGGGTTAGACAA-3' 서열로 구성된 5' 팔미토일화 13량체 티오포스포르아미데이트 올리고뉴클레오타이드) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대, 이메텔스타트 소듐(GRN163L)이다:



[0073]

[0074] 대상 방법을 실시함에 있어서, 대상체에게 투여되는 JAK 저해제 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 약 1 mg/일 내지 약 600mg/일, 예컨대, 약 10mg/일 내지 약 550mg/일, 예컨대, 10mg/일 내지 약 400mg/일, 예컨대, 약 15mg/일 내지 약 300mg/일, 예컨대, 약 20mg/일 내지 약 200mg/일, 예컨대, 약 25mg/일 내지 약 100mg/일 및 예를 들어 약 30mg/일 내지 약 35mg/일의 범위로 다양할 수 있다. 특정 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 JAK 저해제의 양은 약 10mg/일 내지 약 400mg/일이다.

[0075] 대상체에게 투여되는 룩소리티닙 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 각각의 투약량은 약 5mg 내지 약 40mg, 예컨대, 약 7.5mg 내지 약 27.5mg, 예컨대, 약 10mg 내지 약 25mg, 예컨대, 약 12.5mg 내지 약 22.5mg 및 예를 들어 약 15mg 내지 약 20mg의 범위로 다양할 수 있다. 특정 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 JAK 저해제의 투약량은 5.0mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6.0mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7mg, 7.1mg, 7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg, 10mg, 10.1mg, 10.2mg, 10.3mg, 10.4mg, 10.5mg, 10.6mg, 10.7mg, 10.8mg, 10.9mg, 11mg, 11.1mg, 11.2mg, 11.3mg, 11.4mg, 11.5mg, 11.6mg, 11.7mg, 11.8mg, 11.9mg, 12mg, 12.1mg, 12.2mg, 12.3mg, 12.4mg, 12.5mg, 12.6mg, 12.7mg, 12.8mg, 12.9mg, 13mg, 13.1mg, 13.2mg, 13.3mg, 13.4mg, 13.5mg, 13.6mg, 13.7mg, 13.8mg, 13.9mg, 14mg, 14.1mg, 14.2mg, 14.3mg, 14.4mg, 14.5mg,

14.6mg, 14.7mg, 14.8mg, 14.9mg 또는 15mg이다.

[0076] 특정 실시형태에서, JAK 저해제인 룩소리티닙은, 대상체가 ℓ당 약 100×10^9개 혈소판 미만의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 5mg; 대상체가 ℓ당 약 100×10^9개 혈소판 내지 ℓ당 약 200×10^9개 혈소판의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 15mg; 그리고 대상체가 ℓ당 약 200×10^9개 혈소판 초과의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 20mg의 투약량으로 대상체에게 투여된다.

[0077] 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 대상체가 ℓ당 약 50×10^9개 이상의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 1회 400mg의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 특정 예에서, 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 300mg의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 다른 예에서, 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 200mg의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 또 다른 예에서, 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 100mg의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 또 다른 예에서, 페드라티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 100mg 미만의 투약량으로 대상체에게 투여된다.

[0078] 다른 실시형태에서, JAK 저해제는 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 1일 1회 400mg의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 특정 예에서, 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 300mg의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 다른 예에서, 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 200mg의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 일부 예에서, 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 150mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 예에서, 모멜로티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 100mg의 투약량으로 대상체에게 투여된다.

[0079] 다른 실시형태에서, JAK 저해제는 파크리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 1일 1회 약 50mg 내지 약 600mg, 예컨대 1일 1회 약 100mg 내지 약 500mg, 예컨대, 1일 1회 약 150mg 내지 약 400mg, 및 예를 들어 1일 1회 약 200mg 내지 약 350mg의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 특정 예에서, 파크리티닙 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 약 50mg 내지 약 600mg, 예컨대, 1일 2회 약 100mg 내지 약 500mg, 예컨대 1일 2회 약 150mg 내지 약 400mg, 및 예를 들어 1일 2회 약 200mg 내지 약 350mg의 투약량으로 대상체에게 투여된다. 다른 예에서, 파크리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 100mg, 또는 1일 2회 약 100mg으로부터 또는 1일 2회 200mg으로부터의 투약량으로 대상체에게 투여된다.

[0080] 특정 실시형태에 따른 방법은 또한 JAK 저해제를 대상체에게 투여하기 전에 대상체의 기준선 또는 치료전 혈소판 수를 결정하는 단계를 포함한다. 이들 실시형태에서, 방법은 대상체의 기준선 또는 치료전 혈소판 수를 결정하는 단계 및 대상체의 기준선 또는 치료전 혈소판 수에 기초하여 대상체에 투여하기 위한 JAK 저해제의 양을 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 임의의 편리한 혈액학 프로토콜을 사용하여, 예컨대, 수동 또는 자동 혈구 검사기 또는 혈구계를 이용하여 대상체의 기준선 또는 치료전 혈소판 수를 결정할 수 있다. 대상체의 기준선 또는 치료전 혈소판 수(및 투여될 JAK 저해제의 양)는 본 명세서에 기재된 방법의 실시형태에 따라 대상체에게 JAK 저해제 투약량을 투여하기 1분 이상 전, 예컨대, 2분 이상, 예컨대, 5분 이상, 예컨대, 10분 이상, 예컨대, 15분 이상, 예컨대, 30분 이상, 예컨대, 60분 이상, 예컨대, 2시간 이상, 예컨대, 3시간 이상, 예컨대, 6시간 이상, 예컨대, 12시간 이상 전에 결정될 수 있으며 예를 들어 대상체에게 JAK 저해제를 투여하기 24시간 전에 대상체의 기준선 또는 치료전 혈소판 수를 결정할 수 있다.

[0081] JAK 저해제의 각각의 투약량은 1일 1회 이상, 예컨대, 1일 2회, 예컨대, 1일 3회 그리고 예를 들어 1일 4회 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 방법은 JAK 저해제를 1일 1회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시형태에서, 방법은 JAK 저해제를 1일 2회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 예에서, JAK 저해제는 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일 또는 2일 또는 1일의 기간 동안 1주기로 1일 1회 이상 대상체에게 투여된다. 일부 예에서, JAK 저해제는 약 1일 내지 약 30일의 기간 동안 1일 1회, 예컨대, 약 1일 내지 약 28일, 1일 내지 21일, 7일 내지 14일의 기간 동안 1일 1회 대상체에게 투여된다. 다른 예에서, JAK 저해제는 약 1일 내지 약 30일의 기간 동안 1일 2회, 예컨대, 약 1일 내지 약 28일, 1일 내지 21일, 7일 내지 14일의 기간 동안 1일 1회 대상체에게 투여된다.

[0082] JAK 저해제는 약 1일 내지 약 21일, 예컨대, 2일 내지 약 20일, 예컨대, 약 3일 내지 약 19일, 예컨대, 약 4일 내지 약 18일, 예컨대, 약 5일 내지 약 17일, 예컨대, 약 6일 내지 약 16일 및 예를 들어 약 7일 내지 약 14일

의 기간 동안 1일 1회 이상 대상체에게 투여될 수 있다. 일 예에서, 방법은 약 1일 내지 약 21일, 예컨대, 2일 내지 약 20일, 예컨대, 약 3일 내지 약 19일, 예컨대, 약 4일 내지 약 18일, 예컨대, 약 5일 내지 약 17일, 예컨대, 약 6일 내지 약 16일의 기간 동안 1일 1회 JAK 저해제를 대상체에게 투여하는 것 및 예를 들어 약 7일 내지 약 14일의 기간 동안 1일 1회 JAK 저해제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 방법은 약 1일 내지 약 21일, 예컨대, 2일 내지 약 20일, 예컨대, 약 3일 내지 약 19일, 예컨대, 약 4일 내지 약 18일, 예컨대, 약 5일 내지 약 17일, 예컨대, 약 6일 내지 약 16일의 기간 동안 1일 2회 JAK 저해제를 대상체에게 투여하는 것 및 예를 들어 약 7일 내지 약 14일의 기간 동안 1일 2회 JAK 저해제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제는 대상체가 ℓ당 약 100×10^9개 혈소판 미만의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 약 5㎎; 대상체가 ℓ당 약 100×10^9개 혈소판 내지 ℓ당 약 200×10^9개 혈소판의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 약 15㎎; 또는 대상체가 ℓ당 약 200×10^9개 혈소판 초과의 기준선 혈소판 수를 갖는 경우 1일 2회 약 20㎎의 투약량으로 대상체에게 투여된다.

[0083] 대상체에게 투여되는 텔로머라제 저해제, 예컨대, 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐의 투약량은 약 4㎎/㎏ 내지 약 15㎎/㎏, 예컨대, 약 4.0㎎/㎏ 내지 약 10㎎/㎏, 예컨대, 약 6㎎/㎏ 내지 약 14㎎/㎏, 예컨대, 약 7㎎/㎏ 내지 약 13㎎/㎏, 예컨대, 약 8㎎/㎏ 내지 약 12㎎/㎏, 예컨대, 약 7.5㎎/㎏ 내지 9.4㎎/㎏ 및 예를 들어 약 9㎎/㎏ 내지 약 11㎎/㎏의 범위로 다양할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 텔로머라제 저해제의 투약량은 약 7.5㎎/㎏ 내지 약 9.4㎎/㎏이다. 예를 들어, 텔로머라제 저해제의 투약량은 4.0㎎/㎏, 4.1㎎/㎏, 4.2㎎/㎏, 4.3㎎/㎏, 4.4㎎/㎏, 4.5㎎/㎏, 4.6㎎/㎏, 4.7㎎/㎏, 4.8㎎/㎏, 4.9㎎/㎏, 5.0㎎/㎏, 5.1㎎/㎏, 5.2㎎/㎏, 5.3㎎/㎏, 5.4㎎/㎏, 5.5㎎/㎏, 5.6㎎/㎏, 5.7㎎/㎏, 5.8㎎/㎏, 5.9㎎/㎏, 6.0㎎/㎏, 6.1㎎/㎏, 6.2㎎/㎏, 6.3㎎/㎏, 6.4㎎/㎏, 6.5㎎/㎏, 6.6㎎/㎏, 6.7㎎/㎏, 6.8㎎/㎏, 6.9㎎/㎏, 7㎎/㎏, 7.1㎎/㎏, 7.2㎎/㎏, 7.3㎎/㎏, 7.4㎎/㎏, 7.5㎎/㎏, 7.6㎎/㎏, 7.7㎎/㎏, 7.8㎎/㎏, 7.9㎎/㎏, 8㎎/㎏, 8.1㎎/㎏, 8.2㎎/㎏, 8.3㎎/㎏, 8.4㎎/㎏, 8.5㎎/㎏, 8.6㎎/㎏, 8.7㎎/㎏, 8.8㎎/㎏, 8.9㎎/㎏, 9㎎/㎏, 9.1㎎/㎏, 9.2㎎/㎏, 9.3㎎/㎏, 9.4㎎/㎏, 9.5㎎/㎏, 9.6㎎/㎏, 9.7㎎/㎏, 9.8㎎/㎏, 9.9㎎/㎏, 10㎎/㎏, 10.1㎎/㎏, 10.2㎎/㎏, 10.3㎎/㎏, 10.4㎎/㎏, 10.5㎎/㎏, 10.6㎎/㎏, 10.7㎎/㎏, 10.8㎎/㎏, 10.9㎎/㎏, 11㎎/㎏, 11.1㎎/㎏, 11.2㎎/㎏, 11.3㎎/㎏, 11.4㎎/㎏, 11.5㎎/㎏, 11.6㎎/㎏, 11.7㎎/㎏, 11.8㎎/㎏, 11.9㎎/㎏, 12㎎/㎏, 12.1㎎/㎏, 12.2㎎/㎏, 12.3㎎/㎏, 12.4㎎/㎏, 12.5㎎/㎏, 12.6㎎/㎏, 12.7㎎/㎏, 12.8㎎/㎏, 12.9㎎/㎏, 13㎎/㎏일 수 있다. 특정 실시형태에서, 대상체에게 투여되는 텔로머라제 저해제의 투약량은 약 9.4㎎/㎏ 이다.

[0084] 텔로머라제 저해제, 예컨대, 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐의 투약량은 1주마다 1회, 2주(14일)마다 1회, 3주(21일)마다 1회 또는 4주(28일)마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 10주마다 1회, 12주마다 1회의 주기로 대상체에게 투여될 수 있다. 방법의 특정 실시형태에서, 이메텔스타트는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 또는 8회 초과의 투약 주기로 투여되며, 각각의 주기는 3주마다 1회 ㎏당 약 4 내지 10㎎ 이메텔스타트의 정맥내 투여, 4주마다 1회 ㎏당 약 4 내지 10㎎ 이메텔스타트의 정맥내 투여, 2주마다 1회 ㎏당 약 4 내지 10㎎ 이메텔스타트의 정맥내 투여, 또는 3주마다 1회 ㎏당 약 7.5 내지 9.4㎎ 이메텔스타트의 정맥내 투여를 포함한다. 특정 예에서, 각각의 투약 주기는 4주마다 1회 ㎏당 약 7.5 내지 9.4㎎ 이메텔스타트의 정맥내 투여를 포함한다. 일부 예에서, 각각의 투약 주기는 약 3주마다 1회 ㎏당 약 9.4㎎ 이메텔스타트의 정맥내 투여를 포함한다.

[0085] 일부 실시형태에서, 개체에게 투여되는 텔로머라제 저해제, 예컨대, 이메텔스타트 또는 이메텔스타트 소듐의 양은 약 0.5 내지 약 5㎎, 약 5 내지 약 10㎎, 약 10 내지 약 15㎎, 약 15 내지 약 20㎎, 약 20 내지 약 25㎎, 약 20 내지 약 50㎎, 약 25 내지 약 50㎎, 약 50 내지 약 75㎎, 약 50 내지 약 100㎎, 약 75 내지 약 100㎎, 약 100 내지 약 125㎎, 약 125 내지 약 150㎎, 약 150 내지 약 175㎎, 약 175 내지 약 200㎎, 약 200 내지 약 225㎎, 약 225 내지 약 250㎎, 약 250 내지 약 300㎎, 약 300 내지 약 350㎎, 약 350 내지 약 400㎎, 약 400 내지 약 450㎎, 또는 약 450 내지 약 500㎎이다. 일부 실시형태에서, 개체에게 투여되는 유효량의 텔로머라제 저해제의 양(예를 들어, 단위 투약 형태)은 약 5㎎ 내지 약 500㎎, 예컨대, 약 30㎎ 내지 약 300㎎ 또는 약 50㎎ 내지 약 200㎎의 범위이다. 일부 실시형태에서, 개체에게 투여되는 텔로머라제 저해제의 농도는 희석된 것(약 0.1㎎/㎖)이거나 농축된 것(약 180㎎/㎖)이며, 이는 예를 들어 약 0.1 내지 약 200㎎/㎖, 약 0.1 내지 약 180㎎/㎖, 약 0.1 내지 약 160㎎/㎖, 약 0.1 내지 약 140㎎/㎖, 약 0.1 내지 약 120㎎/㎖, 약 0.1 내지 약 100㎎/㎖, 약 0.1 내지 약 80㎎/㎖, 약 0.1 내지 약 60㎎/㎖, 약 0.1 내지 약 40㎎/㎖, 약 0.1 내지 약 20㎎/㎖, 약 0.1 내지 약 10㎎/㎖ 약 2 내지 약 40㎎/㎖, 약 4 내지 약 35㎎/㎖, 약 6 내지 약 30㎎/㎖, 약 8 내지 약 25㎎/㎖, 약 10 내지 약 20㎎/㎖, 약 12 내지 약 15㎎/㎖, 또는 약 0.1㎎/㎖, 0.2㎎/㎖, 0.3㎎/㎖, 0.4㎎/㎖, 0.5㎎/㎖, 0.6㎎/㎖, 0.7㎎/㎖, 0.8㎎/㎖, 0.9㎎/㎖, 1㎎/㎖, 1.1㎎/㎖, 1.2㎎/㎖, 1.3㎎/㎖, 1.4㎎/㎖, 1.5㎎

/㎖, 1.6mg/㎖, 1.7mg/㎖, 1.8mg/㎖, 1.9mg/㎖, 2mg/㎖, 2.1mg/㎖, 2.2mg/㎖, 2.3mg/㎖, 2.4mg/㎖, 또는 2.5mg/㎖ 중 임의의 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 텔로머라제 저해제의 농도는 적어도 약 0.1mg/㎖, 0.2mg/㎖, 0.3mg/㎖, 0.4mg/㎖, 0.5mg/㎖, 1.3mg/㎖, 1.5mg/㎖, 2mg/㎖, 3mg/㎖, 4mg/㎖, 5mg/㎖, 6mg/㎖, 7mg/㎖, 8mg/㎖, 9mg/㎖, 10mg/㎖, 11mg/㎖, 12mg/㎖, 13mg/㎖, 14mg/㎖, 15mg/㎖, 16mg/㎖, 17mg/㎖, 18mg/㎖, 19mg/㎖, 20mg/㎖, 21mg/㎖, 22mg/㎖, 23mg/㎖, 24mg/㎖, 25mg/㎖, 26mg/㎖, 27mg/㎖, 28mg/㎖, 29mg/㎖, 30mg/㎖, 31mg/㎖, 32mg/㎖, 33mg/㎖, 33.3mg/㎖, 34mg/㎖, 35mg/㎖, 36mg/㎖, 37mg/㎖, 38mg/㎖, 39mg/㎖, 40mg/㎖, 50mg/㎖, 60mg/㎖, 70mg/㎖, 80mg/㎖, 90mg/㎖, 100mg/㎖, 110mg/㎖, 120mg/㎖, 130mg/㎖, 140mg/㎖, 150mg/㎖, 160mg/㎖, 170mg/㎖, 180mg/㎖, 190mg/㎖, 200mg/㎖, 210mg/㎖, 220mg/㎖, 230mg/㎖, 240mg/㎖, 또는 250mg/㎖ 중 임의의 것이다.

[0086] 실시형태에서, 텔로머라제 저해제의 각각의 투약량은 7일 이상마다 1회, 예컨대, 10일 이상마다 1회, 예컨대, 14일 이상마다 1회, 예컨대, 21일 이상마다 1회, 예컨대, 28일 이상마다 1회 및 예를 들어 35일 이상마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 텔로머라제 저해제는 2주마다 1회 대상체에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 텔로머라제 저해제는 3주마다 1회 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 텔로머라제 저해제는 4주마다 1회 투여된다. 일부 예에서, 텔로머라제 저해제의 각각의 투약량은 약 0.1시간 내지 약 6시간, 예컨대, 약 0.5시간 내지 약 5시간, 예컨대, 약 1시간 내지 약 4시간의 기간에 걸쳐 그리고 예를 들어 약 2시간 내지 약 3시간의 기간에 걸쳐 대상체에게 투여된다. 특정 예에서, 텔로머라제 저해제는 약 2시간의 기간에 걸쳐 대상체에게 투여된다.

[0087] 일부 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 방법은 미리 결정된 기간 동안 JAK 저해제를 대상체에게 투여하는 단계; JAK 저해제의 투여를 일시 중지하는 단계; 및 JAK 저해제의 마지막 투약 후 미리 결정된 기간 이내에 텔로머라제 저해제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이들 실시형태에서, JAK 저해제는 약 0일 내지 약 28일, 예컨대, 약 1일 내지 약 21일, 예컨대, 약 2일 내지 약 14일 및 예를 들어 약 2일 내지 약 7일의 기간 동안 투여될 수 있다. JAK 저해제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여될 수 있다. 텔로머라제 저해제는 JAK 저해제의 마지막 투약 7일 이내, 예컨대, 6일 이내, 예컨대, 5일 이내, 예컨대, 4일 이내 및 예를 들어 JAK 저해제의 투여 중단 후 3일 이내에 대상체에게 투여된다.

[0088] 일부 실시형태에서, 골수증식성 신생물을 치료하는 방법은 미리 결정된 기간 동안 텔로머라제 저해제를 대상체에게 투여하는 단계; 텔로머라제 저해제의 투여를 중단하는 단계; 및 텔로머라제 저해제의 투여 중단 후 미리 결정된 기간 이내에 JAK 저해제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이들 실시형태에서, JAK 저해제는 약 0일 내지 약 28일, 예컨대, 약 1일 내지 약 21일, 예컨대, 약 2일 내지 약 14일 및 예를 들어 약 2일 내지 약 7일의 기간 동안 투여될 수 있다. JAK 저해제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여될 수 있다. 이러한 주기는 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 이상 반복될 수 있다.

[0089] 특정 실시형태에서, 방법은 0일 내지 14일의 기간 동안 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계; 및 룩소리티닙 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여된 투약량 3일 이내(예를 들어, 2일, 1일 또는 동일한 날)에 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 그 다음 이들 실시형태에서, 이메텔스타트 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 2주마다 1회, 3주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여될 수 있다.

[0090] 각각의 약제학적 조성물의 투여는 장기간에 걸쳐(예컨대, 유지 요법 동안), 예컨대, 약 1개월 내지 최대 약 7년에 걸쳐 연장될 수 있다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제 조성물 및 텔로머라제 저해제 조성물 중 하나 이상은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84개월 중 어느 하나의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, JAK 저해제 조성물 및 텔로머라제 저해제 조성물 중 하나 이상은 대상체의 나머지 일생 동안 투여된다.

[0091] 실시형태에서, 대상 발명을 실시하는 데 적합한 JAK 저해제 조성물 및 텔로머라제 저해제 조성물은 경구, 정맥내, 피하, 근육내, 국소, 복강내, 비강내, 흡입, 또는 안내 투여 중 하나 이상으로 제형화될 수 있다. 특정 실시형태에서, JAK 저해제 조성물 및 텔로머라제 저해제 조성물을 투여하는 데 사용되는 원하는 프로토콜 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 적절한 투약량은 자격을 갖춘 의료 전문가(예를 들어, 의사)에 의해 결정될 수 있다.

[0092] 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어 문헌[A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999)

H. C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.]을 포함하여 다양한 간행물에 충분히 기재되었다. 예를 들어, 하나 이상의 부형제는 수크로스, 전분, 만니톨, 솔비톨, 락토스, 글루코스, 셀룰로스, 활석, 인산칼슘 또는 탄산칼슘, 결합제(예를 들어, 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리프로필피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아검, 폴리(에틸렌 글라이콜), 수크로스 또는 전분), 붕해제(예를 들어, 전분, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 전분, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로스, 중탄산나트륨, 인산칼슘 또는 시트르산칼슘), 윤활제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 경질 무수 규산, 활석 또는 소듐 라우릴 설페이트), 향미제(예를 들어, 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 방부제(예를 들어, 벤조산나트륨, 아황산수소나트륨, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제(예를 들어, 시트르산, 시트르산나트륨 또는 아세트산), 현탁화제(예를 들어, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 또는 스테아르산알루미늄), 분산제(예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로스), 희석제(예를 들어, 물), 및 베이스 왁스(예를 들어, 코코아버터, 백색 바셀린 또는 폴리에틸렌 글라이콜)를 포함할 수 있다.

[0093] 일부 실시형태에서, 관심이 있는 조성물은 수성 완충액을 포함한다. 적합한 수성 완충액은 약 5 mM 내지 약 100 mM의 강도로 변화하는 아세테이트, 석시네이트, 시트레이트, 및 포스페이트 완충액을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 수성 완충액은 등장성 용액을 제공하는 시약을 포함한다. 이와 같은 시약은 염화나트륨; 및 당, 예를 들어 만니톨, 덱스트로스, 수크로스 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 수성 완충액은 비이온성 계면활성제, 예컨대, 폴리솔베이트 20 또는 80을 추가로 포함한다. 일부 예에서, 관심이 있는 조성물은 방부제를 추가로 포함한다. 적합한 방부제는 벤질 알코올, 페놀, 클로로뷰탄올, 염화벤잘코늄 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 많은 경우에, 조성물은 약 4℃에서 보관된다. 제형은 또한 동결건조될 수 있으며, 이 경우 제형은 일반적으로 동결보호제, 예컨대, 수크로스, 트레할로스, 락토스, 말토스, 만니톨 등을 포함한다. 동결건조된 제형은 심지어 상온에서도 장기간에 걸쳐 보관될 수 있다.

[0094] 일부 실시형태에서, 조성물은 기타 첨가제, 예컨대, 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분을; 결합제, 예컨대, 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 함께; 붕해제, 예컨대, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 소듐 카복시메틸셀룰로스와 함께; 윤활제, 예컨대, 활석 또는 스테아르산마그네슘과 함께; 그리고 원하는 경우, 희석제, 완충제, 습윤제, 방부제 및 향미제와 함께 포함한다.

[0095] 조성물이 주사용으로 제형화되는 경우, 조성물은 JAK 저해제 또는 텔로머라제 저해제를 수성 또는 비수성 용매, 예컨대, 식물성 또는 다른 유사한 오일, 합성 지방족 산 글리세라이드, 고급 지방족 산 또는 프로필렌 글라이콜의 에스터에 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써; 그리고 원하는 경우 통상적인 첨가제, 예컨대, 가용화제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 방부제와 함께 제형화될 수 있다.

[0096] **실시예**

[0097] 하기 실시예는 본 발명을 제조하고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위하여 제시되는 것이며, 본 발명자들이 발명으로 간주하는 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않으며 하기 실험이 수행된 모든 또는 유일한 실험임을 나타내는 것으로 의도되지 않는다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보정하기 위해 노력하였으나 일부 실험 오차 및 편차를 고려하여야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다. "평균"은 산술 평균을 의미한다. 표준 약어, 예를 들어 bp, 염기쌍; kb, 킬로베이스; pl, 피코리터; s 또는 sec, 초; min, 분; h 또는 hr, 시간; aa, 아미노산; kb, 킬로베이스; bp, 염기쌍; nt, 뉴클레오타이드; i.m., 근육내; i.p., 복강내; s.c., 피하 등이 사용될 수 있다.

[0098] **재료 및 방법**

[0099] **화합물.**이메틸스타트 소듐(GRN163L)은 5'-TAGGGTTAGACAA-3' 서열로 구성된 5' 팔미토일화 13량체 티오포스포르아미데이트 올리고뉴클레오타이드이다. 불일치 올리고뉴클레오타이드(MM)는 5'-TAGGTGTAAGCAA-3' 서열로 구성된 5' 팔미토일화 13량체 티오포스포르아미데이트 올리고뉴클레오타이드이다. 두 화합물 모두 Janssen Research & Development, LLC(미국 뉴저지주 래리턴 소재)가 제공하였다. 룩소리티닙((3R)-3-사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)피라졸-1-일]프로판나이트릴)은 Selleck Chemicals LLC(미국 텍사스주 휴스턴 소재)에서 구입하였다.

[0100] **환자 표본 및 세포 준비.**치료적 비장절제술이 필요한 진행성 형태의 MF가 있는 13명의 환자(표 1)의 수술로 제거된 비장으로부터 단일-세포 현탁액을 준비하였다. 이들 환자 각각의 JAK2, CALR 및 MPL 돌연변이는 표 1에 나

타나 있다. 제대혈(CB) 수집물은 New York Blood Center가 제공하였다. $CD34^+$ 세포 선택 키트(StemCell Technologies, 캐나다 브리티시컬럼비아주 밴쿠버 소재)를 사용하여 $CD34^+$ 세포를 단핵 세포로부터 선택하였다. FACSCanto Flow Cytometer를 사용하여 분석한 순도가 90% 이상인 $CD34^+$ 세포를 각각의 실험에서 사용하였다.

표 1

[0101]

환자	성별	연령	진단	JAK2V617F 대립유전자 부담(%)*	CALR 상태*	MPL 돌연변이*
1	F	70	PV- MF	85.0	N/A	WT
2	M	64	PMF	0	WT	WT
3	M	79	PMF	2.4	WT	WT
4	M	67	PMF	0	46 bp 결실	WT
5	F	45	PV- MF	90.0	WT	WT
6	F	64	PV- MF	78.0	WT	WT
7	M	76	PMF	24.9	WT	WT
8	M	73	PMF	85.1	WT	WT
9	F	52	ET-MF	0	결실	WT
10	M	58	PV-MF	0	WT	N/A
11	M	66	PMF	0	WT	WT
12	F	73	ET-MF	0.3	WT	WT
13	M	51	PMF	28.0	N/A	WT

[0102] *실시간 대립유전자-특이적 중합효소 연쇄 반응(AS-PCR) 분석을 이용하여 PB 과립구를 분석함으로써 각각의 MF 환자의 *JAK2V617F* 상태를 결정하였다. *CALR*의 알려진 돌연변이가 이전에 설명된 DNA의 영역을 서열결정함으로써 *CALR*의 돌연변이 분석을 수행하였다. AS-PCR에 의해 *MPLW515L/K* 돌연변이를 검출하였다. WT: 야생형. N/A: 이용 가능하지 않음.

[0103] **정상 또는 MF 비장 CD34+ 세포를 이식한 NOD/SCID/IL2R 널(NSG) 마우스를 다양한 약물 단독 및 조합으로 직접 처리.** NSG 마우스가 견디고 정상적인 $CD34^+$ 세포의 행동에 최소한으로 영향을 미치는 이메텔스타트 단독의 용량을 확인하기 위해, 8 내지 10마리의 공여체로부터 CB $CD34^+$ 세포를 풀링하고(n=3) 꼬리 정맥을 통해 8주령 내지 9주령의 치사량에 가깝게 방사선을 조사받은(240 cGy) NSG 마우스에 이식하였다(5×105/마우스). 그 다음 이식 1주일 후에 이들 마우스에게 5, 15, 30mg/kg의 이메텔스타트 또는 MM을 4 내지 8주 동안 매주 3회 복강내(IP) 주사하였다. 이메텔스타트 또는 MM 투여를 중단하고 2 내지 3개월 후, 마우스를 희생시키고 대퇴골, 경골, 상완골의 골수(BM)로부터 세포를 회수하였다. mAb 염색 및 유세포분석에 의해 인간(h) $CD45^+$, $CD41a^+$ 및 $CD34^+$ 세포의 존재를 결정하였다.

[0104] MF HSC에 대한 이메텔스타트의 효과를 조사하기 위해, MF 지방 $CD34^+$ 세포(3~5×10^5개/마우스, n=3)는 NSG 마우스로의 이식을 이용하고 4개월 후에 상당한 정도의 인간 세포 키메라 현상을 달성하는 것으로 나타났다. 이들 비장 유래의 $CD34^+$ 세포를 NSG 마우스에 이식하고 1주일 후에 이메텔스타트 또는 MM으로 4주 동안 15mg/kg의 용량으로 처리하였다. 약물 처리를 중단하고 3개월 후, 수용체 마우스의 BM에서 다양한 인간 조혈 세포 계통에 속하는 세포의 존재를 정량화하였다. 추가적으로, FACSAria 세포 분류기를 사용하여 수용체 마우스의 BM에서 $hCD45^+$ 세포를 선택하였다. 대립유전자 판별 방법과 함께 정량적 실시간(RT)-중합효소 연쇄 반응(PCR)을 사용하여 과립구 *JAK2V617F* 대립유전자 부담이 85.1%인 환자 유래의 비장 $CD34^+$ 세포를 받은 마우스로부터의 선택된

hCD45+ 세포의 게놈 DNA에 존재하는 *JAK2V617F*/*JAK2*총의 백분율을 결정하였다. hCD45$^+$ 세포가 뮤린 BM에서 유핵 세포의 0.1% 이상에 존재하는 경우, 인간 생착이 NSG 마우스에서 발생한 것으로 기록되었다.

[0105] 도 **1**에 도시된 바와 같이 Rux 및 이메텔스타트 단독 및 조합을 이용한 생체내 연구를 수행하였다. 12마리의 공여체 유래의 CB CD34$^+$ 세포(n=1)(2.5×10^5/마우스) 또는 MF HSC에 대한 이메텔스타트 단독 처리의 효과에 대해 평가된 2마리의 환자 유래의 MF 비장 CD34$^+$ 세포(3~5 ×10^5/마우스)를 꼬리 정맥을 통해 8주령 내지 9주령의 치사량에 가깝게 방사선을 조사받은(240 cGy) NSG 마우스에 이식하였다. 이식 1주 후, 이식받은 마우스를 2 내지 3마리의 마우스로 구성된 8개의 치료 코호트로 무작위로 나누고 다음과 같이 처리하였다: 그룹 1: Rux 단독; 그룹 2: 이메텔스타트 또는 MM 단독; 그룹 3: 동시에 Rux 및 이메텔스타트 또는 MM(Rux+Ime); 그룹 4: Rux에 이어 이메텔스타트 또는 MM(Rux→Ime 또는 MM); 그룹 5: 비히클 단독. Rux는 1주 동안 45mg/kg의 용량으로 경구 투여에 의해 1일 1회 제공되었고 이메텔스타트 또는 MM은 4주 동안 10mg/kg으로 I.P. 주사에 의해 1주 3회 제공되었다. 이식하고 4개월 후, 마우스를 희생시키고 상기 기재된 바와 같이 분석하였다.

[0106] **웨스턴 블롯팅.** 1차 CB 및 비장 MF CD34$^+$ 세포를 용해시켰다. 그 다음 단백지 용해물을 이전에 설명된 바와 같이 4 내지 20% SDS-PAGE에 의해 분석하였다. 토끼 항-hTERT, 및 상응하는 HRP-접합 2차 항체는 Cell Signaling Technology, Inc.,(미국 매사추세츠주 댄버스 소재)에서 입수하였다. 향상된 화학발광 검출(ECL, Amersham Pharmacia Biotech, 미국 뉴저지주 피스케터웨이 소재)에 의해 단백질을 시각화하였다.

[0107] **텔로머라제 활성(TA) 분석.** 정량적 텔로머라제 검출 키트를 이용하여 TA를 측정하였다. 텔로머라제-특이적 서열 올리고뉴클레오타이드 기질의 존재 하에 텔로머 반복 합성을 모니터링함으로써 0.01 내지 0.1 ㎍ 세포 용해물에서 TA를 측정하였다. 그 다음 새로 합성된 DNA를 PCR에 의해 검출하였다. 생성된 PCR 생성물에 대한 결합으로 인한 SYBR 녹색 형광의 검출에 필요한 실시간 PCR 역치 주기(C_T)의 수로 결과를 플롯팅하였다. 각각의 실험 조건에서 세포 추출물에 대한 음성 대조군으로서 열-불활성화 텔로머라제를 사용하였다. 증가된 TA는 더 적은 PCR 주기(C_T)를 필요로 하는 증가된 이중 가닥 DNA 합성과 연관이 있었다(예를 들어, C_T 수가 더 적을수록, TA가 더 높음).

[0108] **텔로머라제 길이 분석.** 텔로미어 길이의 분석을 위해, 유세포분석을 위한 Telomere PNA Kit/FITC를 이용하여 유동-형광동소혼성화법(Flow-FISH)을 수행하였다. 동일한 수의 1차 MF 또는 정상적인 CB CD34$^+$ 세포를 마이크로원심분리 튜브에서 FITC-접합 펩타이드 핵산(PNA) 텔로미어 프로브가 없는 혼성화 용액의 존재 하에 또는 프로브를 포함하는 혼성화 용액에 재현탁시켰다. 튜브를 샘플 DNA가 변성되도록 10분 동안 82℃로 조정된 미리 가온된 가열 블록에 넣었다. 그 다음 프로브가 TTAGGG 텔로미어 반복부와 혼성화하도록 튜브를 실온(RT)에서 밤새 암실에 두었다. 혼성화에 이어 40℃에서 세척 용액으로 10분 혼성화 후 세척을 2회 수행하였다. 마지막 세척 단계 후, 세포를 CD34 및 CD38 mAb로 염색하고 유세포분석 전 DNA 용액과 함께 2 내지 3시간 동안 인큐베이션하였다. 각각의 샘플로부터의 CD34$^+$, CD34$^+$CD38$^-$ 및 CD34$^+$CD38$^+$ 세포의 텔로미어 형광 강도(TFI)를 다음과 같이 계산하였다: TFI= 프로브가 있는 FITC-PNA의 평균 형광 강도(MFI) - 프로브가 없는 FITC-PNA의 MFI. TFI가 더 높을수록, 텔로미어가 더 길다.

[0109] **Rux 및 이메텔스타트 단독 및 조합의 용량으로 MF 및 정상적인 CD34$^+$ 세포의 처리.** 시험관내 연구는, CB CD34$^+$ 세포의 수가 다양한 용량의 Rux(50 내지 500nM)로 처리 후 제한된 정도로만 감소된 반면, MF 비장 CD34$^+$ 세포의 절대 수는 용량 의존적 방식으로 감소되었음을 나타낸다. 150nM Rux를 사용하여 MF CD34$^+$ 세포 증식 및 CFU-GM 형성의 50% 저해를 달성하였다. 이러한 관찰 및 이메텔스타트의 시험관내 연구로부터의 결과를 기반으로 하여, 50nM의 Rux와 1.8μM의 이메텔스타트를 선택하여 이들 2가지 약물의 순차적 또는 동시 조합이 MF HSC/HPC에 대하여 부가적 또는 상승적 효과를 나타내는지 여부를 결정하였다. 도 **2**는 시험관내 조합 연구 설계의 개략도를 도시하고 도 **3**은 약물 처리 전략을 나타낸다. 간단히 말해서, CB(n=3) 또는 MF(JAK2V617F$^+$, n=3; JAK2V617F$^-$, n=4)(2.5×10^4/㎖) CD34$^+$ 세포를 Rux(50nM) 단독 존재 하에 3일 동안 또는 이메텔스타트(1.8uM) 단독 존재 하에 7일 동안(단기 처리) 또는 14일 동안(장기 처리) 50 ng/㎖ SCF, 100 ng/㎖ FLT-3 리간드(FLT-3L), 100 ng/㎖ TPO, 및 50 ng/㎖ IL-3(Gemini Bio-Products)을 보충한 무혈청 확장 배지(SFEM, StemCell Technologies)에서 인큐베이션하였다. 동시 조합 처리를 위해, CD34$^+$ 세포를 Rux 및 이메텔스타트에 3일 동안 노출시키고 세척하였

다. 그 다음 세포를 다시 이메텔스타트에 추가 4일 또는 11일 동안 노출시켰다. 순차적 조합 처리를 위해, $CD34^+$ 세포를 Rux 단독의 존재 하에 3일 동안 인큐베이션한 다음, 이메텔스타트 단독의 존재 하에 7일 또는 14일 동안 인큐베이션하였다. 이메텔스타트를 포함하는 3가지 처리 전략의 경우, 세포에 이메텔스타트를 총 3회 투약하였다. Rux 단독 처리 3일 후 및 이메텔스타트를 이용한 각각의 처리 7일 또는 14일 후, 세포를 계수하고 CD34, 계통 칵테일, 및 CD15 mAb로 염색한 다음 유세포분석으로 분석하였다. 총 생존 세포 수에 $CD34^+Lin^-$ 및 $CD15^+CD34^-$ 세포의 백분율을 곱함으로써 배양물에서 생성된 Lin^- $CD34^+$(표현형으로 정의된 HSC/HPC) 및 $CD15^+CD34^-$(골수성) 세포의 절대 수를 계산하였다. 추가적으로, MM 또는 비히클 단독을 첨가한 병행 배양을 수행하였다.

[0110] **HPC 분석.** 상기 배양물로부터 수확한 세포의 일부를 또한 제조업체의 지침(StemCell Technologies)에 따라 사이토카인 칵테일을 첨가한 메틸셀룰로스에서 분석하였다. 인큐베이션 12 내지 14일 후에 콜로니의 수를 계수하였다. 개별 CFU-GM 콜로니(20 내지 38개 콜로니/처리 그룹/환자)를 뽑고 중첩 대립유전자-특이적 PCR을 사용하여 *JAK2V617F*의 존재에 대해 분석하였다. 그 다음 $JAK2V617F^+$ CFU-GM의 백분율을 결정하였다.

[0111] **통계 분석.** 결과는 평균 ± SD로 기록되어 있다. 양측 스튜던트 *t* 테스트(two tailed Student's *t* test)를 사용하여 통계적 유의성을 결정하였다. 모든 *P* 값은 양측이었고, 0.05 미만의 *P* 값은 유의한 것으로 간주되었다.

[0112] **결과 및 논의**

[0113] **Rux와 조합된 이메텔스타트를 이용한 순차적 처리는 MF HSC 및 HPC에 대해 부가적 저해 활성을 나타내었다.** 도 **4** 내지 도 **5**에 나타낸 바와 같이, Rux 단독(50nM), 이메텔스타트 단독(1.8μM), 이들 약물 조합의 동시 또는 순차적 단기(도 **4**) 또는 장기(도 **5**) 중 어느 용량도 정상적인 표현형으로 정의된 CB HSC 및 기능적으로 정의된 HPC 생성 및 정상적인 골수 세포 생성의 수에 영향을 미치지 않았다. 이들 2가지 약물 단독 및 조합의 영향을 MF HSC/HPC에 대해 평가하였다. 도 **6** 내지 **7**에 나타낸 바와 같이, Rux 단독은 분석 가능한 HPC의 수(CFU-GM+BFU-E+CFU-GEMM, P=9.69E-06, 도 **6** 내지 **7, 패널 B**) 및 비장 MF $CD34^+$ 세포의 배양물에서 생성된 성숙한 골수 세포의 수(도 **6** 내지 **7, 패널 C**, P=0.001)를 감소시켰다. 그러나, 단기 이메텔스타트 단독 또는 단기 동시 또는 순차적 약물 조합 처리는 어느 것도 표현형으로 정의된 MF HSC, 생성된 기능적으로 정의된 HPC 및 골수 세포 생성의 수에 영향을 미치지 않았다. 대조적으로 50nM 용량의 Rux에 이어 1.8μM 용량의 이메텔스타트를 이용한 비장 MF $CD34^+$ 세포의 순차적인 장기 처리는 Lin^-CD34^+ 세포, 분석 가능한 HPC 및 성숙한 골수 세포의 수를 상당히 감소시켰다(도 **7**). 이와 같은 순차적 조합 처리는 MF Lin^-CD34^+ 세포(P=0.001 대 Rux 단독; P=0.059 대 이메텔스타트 단독, 도 **7, 패널 A**) 및 분석 가능한 HPC(P=0.02 대 Rux 단독; P=0.05 대 이메텔스타트 단독, 도 **7, 패널 B**)의 생성을 약물 단독 처리보다 훨씬 더 큰 정도로 억제하였다. 동일한 약물 조합을 이용한 순차적 장기 처리에 노출된 배양물에서 생성된 $CD15^+CD34^-$ 세포의 수는 Rux 단독 또는 이메텔스타트 단독의 존재 하에 배양물에서 생성된 것과 유사한 정도로 감소되었다(도 **6, 패널 C**, 도 **7, 패널 C**). 그러나, Lin^-CD34^+ 세포 및 분석 가능한 HPC에 대한 이와 같은 저해 효과는 동일한 약물 조합을 이용한 장기 동시 처리를 받은 배양물에서 관찰되지 않았다(도 **7**). 이러한 결과는 Rux에 이어 이메텔스타트를 이용한 순차적 처리가 표현형으로 정의된 MF HSC 및 기능적으로 정의된 MF HPC에 대해 부가적 저해 효과를 초래하지만 정상 대응물에는 영향을 미치지 않음을 나타낸다. 이와 같은 조합 처리가 돌연변이체 MF HPC에 선택적으로 영향을 미치는지 여부를 결정하기 위해, 생성된 개별 CFU-GM 콜로니를 선택하고 *JAK2V617F*의 존재에 대해 이들 콜로니의 유전자형을 분석하였다. 도 **8**에 나타낸 바와 같이, Rux 및 이메텔스타트를 이용한 SP7 $CD34^+$ 세포의 순차적 장기 조합 처리는 $JAK2V617F^+$ 골수 전구체의 백분율(비히클 단독: 94.2%; Rux→MM: 88.9%; Rux→이메텔스타트: 75%, 도 **8, 패널 A**) 및 절대 수(비히클 단독 대비: Rux→MM: 50.3%; Rux→이메텔스타트: 22.7%, 도 **8, 패널 B**) 모두에서 감소를 초래하였으며, 이는 심지어 이메텔스타트 단독 처리(비히클 단독 대비: 72.4%, 도 **8, 패널 B**) 또는 동시 조합 처리(비히클 단독 대비: 60.3%, 도 **8, 패널 B**)보다 훨씬 더 낮았다. $JAK2V617F^+$ 골수 전구체의 절대 수의 감소는 또한 다른 환자 세포에서도 보였다(Pt13, 비히클 단독에 대한 절대 수: Rux→MM: 97.5%; Rux→이메텔스타트: 44.1%, 도 **8, 패널 C**). 이러한 결과는 악성 MF HPC에 대한 부가적 저해 활성이 Rux에 이어 이메텔스타트를 이용한 순차적 처리에 의해 달성될 수 있음을 시사한다.

[0114] **이메텔스타트 및 Rux를 이용한 순차적 조합 처리는 MF SRC에 대해 부가적 저해 활성을 나타낸다.** 이메텔스타트

(10mg/kg) 및 Rux(45mg/kg)를 이용한 조합 처리가 CB 또는 MF $CD34^+$ 세포가 이식된 NSG 마우스를 이들 2가지 약물로 직접 처리함으로써 정상적 또는 MF HSC에 대해 부가적 효과를 나타내는지 여부의 평가를 수행하였다. 도 **9, 패널 A** 및 **D**는 이들 약물 단독 또는 조합으로 처리 후 CB $CD34^+$ 세포를 이식한 마우스의 골수에 존재하는 $hCD45^+$(도 **9, 패널 A**) 및 $hCD34^+$ 세포(도 **9, 패널 D**)의 FACS 플롯을 나타낸다. 이러한 처리는 정상적인 CB 이식편을 받은 수용체 마우스의 골수(도 **9, 패널 B, E**) 및 비장(도 **9, 패널 C, F**)에서 $hCD45^+$ 세포 키메라 현상 및 $hCD34^+$ 세포 생성 정도의 경미한 감소를 초래하지 않았거나 단지 경미한 감소를 초래하였다. 대조적으로, Pt5 유래의 비장 $CD34^+$ 세포를 이식한 마우스의 동일한 용량의 Rux 및 이메텔스타트를 이용한 동시 및 순차적 조합 처리는 약물 단독 처리와 비교하여 골수(도 **10, 패널 B**) 및 비장(도 **10, 패널 C**)에서 $hCD45^+$ 세포의 절대 수의 더 큰 감소를 초래하였다. 더욱이, 순차적 조합 처리는 동시 조합 처리보다 $hCD45^+$ 세포의 수에서 훨씬 더 큰 감소를 초래하였다(도 **10, 패널 B** 내지 **C**). 또한, Pt 5 $CD34^+$ 세포를 이식한 마우스의 골수에서 약물 단독 처리와 비교하여 $hCD34^+$ 세포의 절대 수의 더 큰 감소는 동시 조합 처리가 아닌 순차적 조합 처리에 의해 관찰되었다(도 **10, 패널 E**). Pt 5 유래의 이식편을 이식한 마우스의 비장에서 $hCD34^+$ 세포가 검출되지 않았으므로, 이식받은 마우스의 비장에서 $hCD34^+$ 세포에 대한 이러한 처리 효과를 평가할 수 없었다. 순차적 조합 처리에 의한 MF SRC의 고갈은 또한 다른 환자, 즉 Pt10 유래의 비장 $CD34^+$ 세포를 받은 마우스에서도 달성되었지만(도 **11**), 어느 하나의 약물 단독을 이용한 처리는 이 환자 유래의 MF SRC에 대해 제한적인 저해 효과를 나타내었다. 이러한 결과는 Rux에 이어 이메텔스타트의 용량을 이용하는 순차적 처리가 MF 장기 HSC를 고갈시키는 데 적어도 부가적 활성을 가진다는 것을 시사한다. 이러한 동일한 순차적 약물 스키마는 정상적인 HSC 기능에 영향을 미치지 않았다. 추가적으로, 도 **12A** 내지 **12B**에 나타낸 바와 같이, 각각의 약물의 용량을 이용하는 순차적 조합 처리는 동일한 용량(10mg/kg)의 이메텔스타트 단독을 받은 마우스와 비교하여 정상적(도 **12A**) 또는 MF 비장 $CD34^+$ 세포(도 **12B**)를 받은 마우스에서 유사한 체중 감소를 초래하였다. 종합적으로, 이러한 관찰은 Rux에 이어 이메텔스타트를 이용한 순차적 처리가 허용 가능한 독성 프로파일을 갖는 MF 줄기 세포를 제거할 수 있는 효과적인 치료 전략을 나타냄을 시사한다.

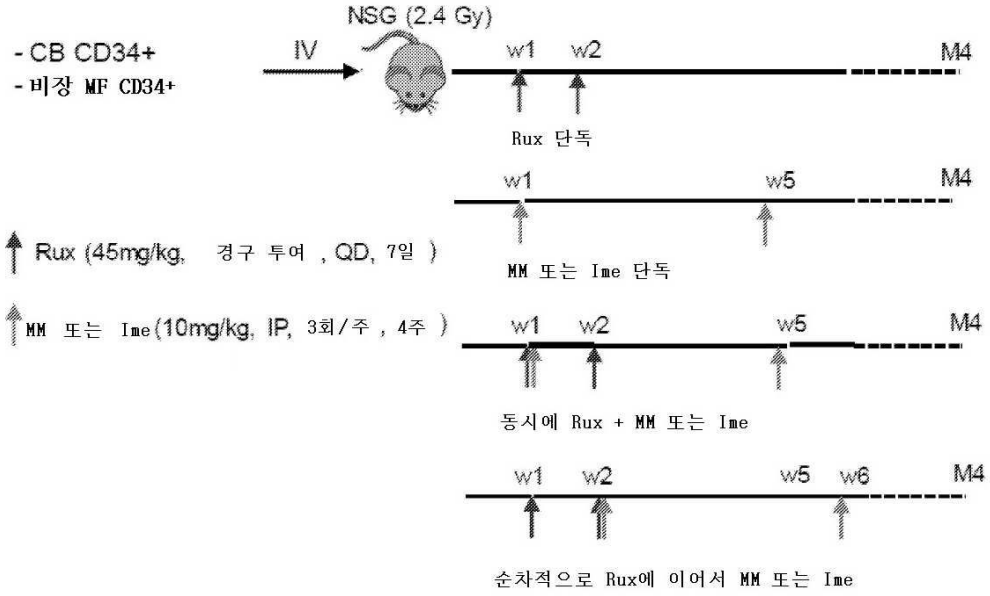
[0115] 전술한 발명이 이해의 명확성을 위해 예시 및 실시예에 의해 일부 상세하게 기재되었지만, 첨부된 청구범위의 사상 또는 범주를 벗어나지 않으면서 본 발명의 교시내용에 비추어 특정 변경 및 변형이 이루어질 수 있음이 당업자에게 용이하게 명백하다.

[0116] 따라서, 상기 내용은 단지 본 발명의 원리를 예시할 뿐이다. 당업자는 본 명세서에 명시적으로 기재되거나 나타내지 않았지만 본 발명의 원리를 구현하고 이의 사상 및 범주 내에 포함되는 다양한 배열을 고안할 수 있을 것임이 이해될 것이다. 또한, 본 명세서에 언급된 모든 예 및 조건부 언어는 주로 독자가 본 발명의 원리 및 본 발명자가 기술을 발전시키는 데 기여한 개념을 이해하는 데 도움을 주는 것으로 의도되며, 구체적으로 언급된 예 및 조건으로 제한되지 않는 것으로 해석되어야 한다. 더욱이, 본 명세서에서 본 발명의 원리, 양태, 및 실시형태뿐만 아니라, 이들의 구체적인 예를 언급하는 모든 진술은 이들의 구조적 및 기능적 등가물을 모두 포함하는 것으로 의도된다. 추가적으로, 이와 같은 등가물은 현재 알려진 등가물 및 미래에 개발될 등가물, 즉 구조에 관계없이 동일한 기능을 수행하는 개발된 임의의 요소를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 더욱이, 본 명세서에 개시된 어떤 것도 이와 같은 개시내용이 청구범위에 명시적으로 언급되었는지 여부에 관계없이 대중에게 헌납하는 것으로 의도되지 않는다.

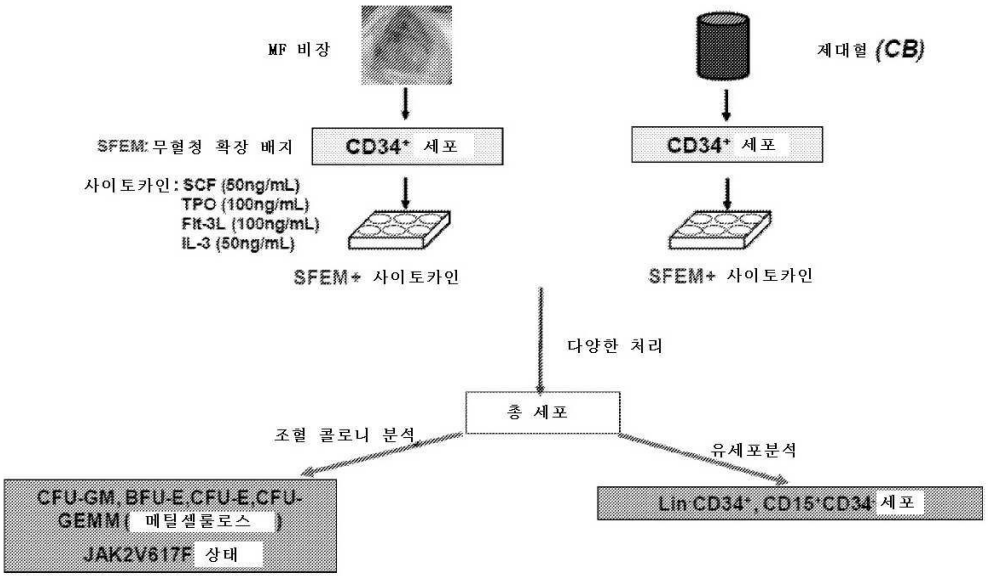
[0117] 따라서, 본 발명의 범주는 본 명세서에 나타내고 기재된 예시적인 실시형태로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 오히려, 본 발명의 범주 및 사상은 첨부된 청구범위에 의해 구현된다. 청구범위에서 35 U.S.C. § 112(f) 또는 35 U.S.C. § 112(6)은 "~를 위한 수단"이라는 정확한 어구 또는 "~를 위한 단계"라는 정확한 어구가 청구범위에서 이와 같은 특징부의 개시에서 언급될 때에만 청구범위에서 특징부에 대해 권리를 행사하는 것으로 명시적으로 정의하며; 이와 같은 정확한 어구가 청구범위의 특징부에 사용되지 않는 경우, 35 U.S.C. § 112(f) 또는 35 U.S.C. § 112(6)은 적용되지 않는다.

도면

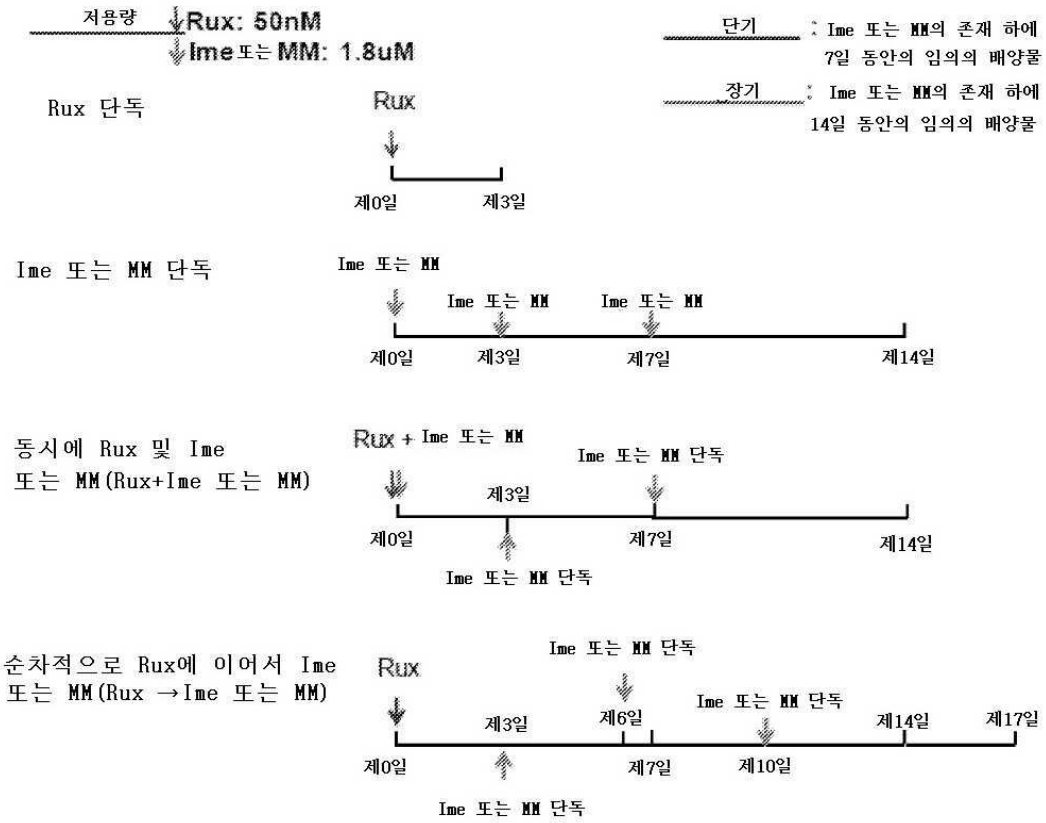
도면1


NSG (2.4 Gy)
- CB CD34+
- 비장 MF CD34+
IV
w1
w2
M4
Rux 단독
w1
w5
M4
Rux (45mg/kg, 경구 투여 , QD, 7일)
MM 또는 Ime 단독
MM 또는 Ime (10mg/kg, IP, 3회/주 , 4주)
w1
w2
w5
M4
동시에 Rux + MM 또는 Ime
w1
w2
w5
w6
M4
순차적으로 Rux에 이어서 MM 또는 Ime

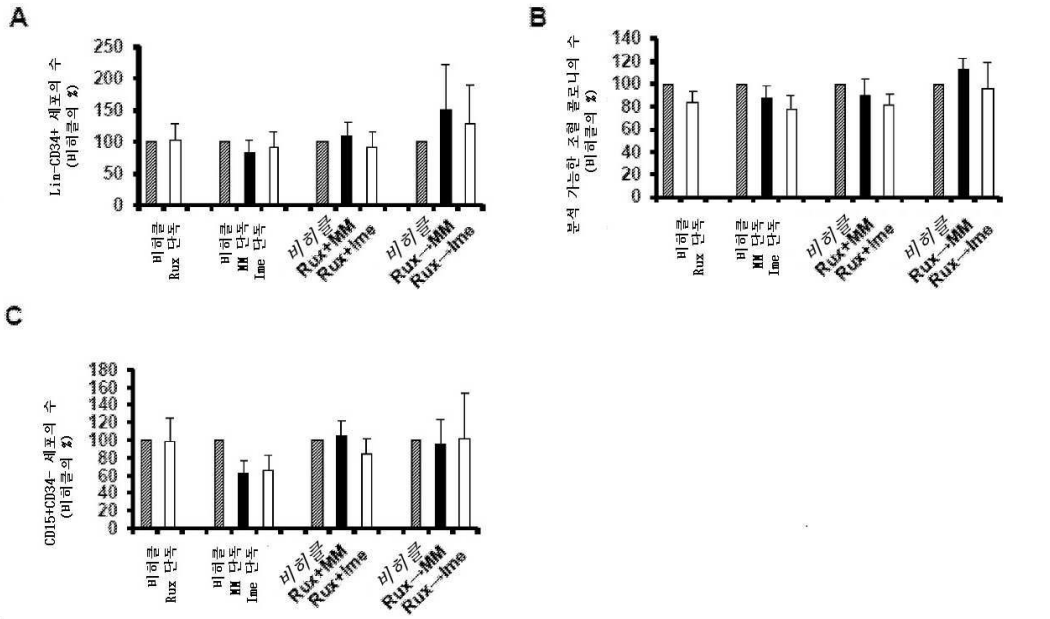
도면2


MF 비장
제대혈 (CB)
SFEM: 무혈청 확장 배지
CD34+ 세포
CD34+ 세포
사이토카인 : SCF (50ng/mL)
TPO (100ng/mL)
Flt-3L (100ng/mL)
IL-3 (50ng/mL)
SFEM+ 사이토카인
SFEM+ 사이토카인
다양한 처리
총 세포
조혈 콜로니 분석
유세포분석
CFU-GM, BFU-E, CFU-E, CFU-GEMM (메틸셀룰로스)
JAK2V617F 상태
Lin-CD34+, CD15+CD34- 세포

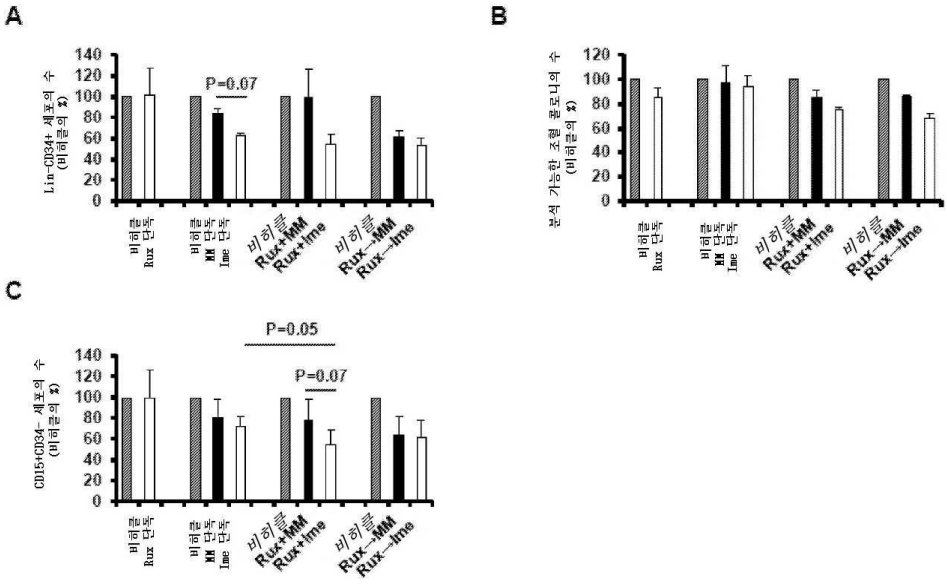
도면3


저용량
Rux: 50nM
Ime 또는 MM: 1.8uM
단기 : Ime 또는 MM의 존재 하에 7일 동안의 임의의 배양물
장기 : Ime 또는 MM의 존재 하에 14일 동안의 임의의 배양물
Rux 단독
Rux
제0일
제3일
Ime 또는 MM 단독
Ime 또는 MM
Ime 또는 MM
Ime 또는 MM
제0일
제3일
제7일
제14일
동시에 Rux 및 Ime 또는 MM(Rux+Ime 또는 MM)
Rux + Ime 또는 MM
Ime 또는 MM 단독
제3일
제0일
제7일
제14일
Ime 또는 MM 단독
순차적으로 Rux에 이어서 Ime 또는 MM(Rux →Ime 또는 MM)
Ime 또는 MM 단독
Rux
Ime 또는 MM 단독
제3일
제6일
제14일
제17일
제0일
제7일
제10일
Ime 또는 MM 단독

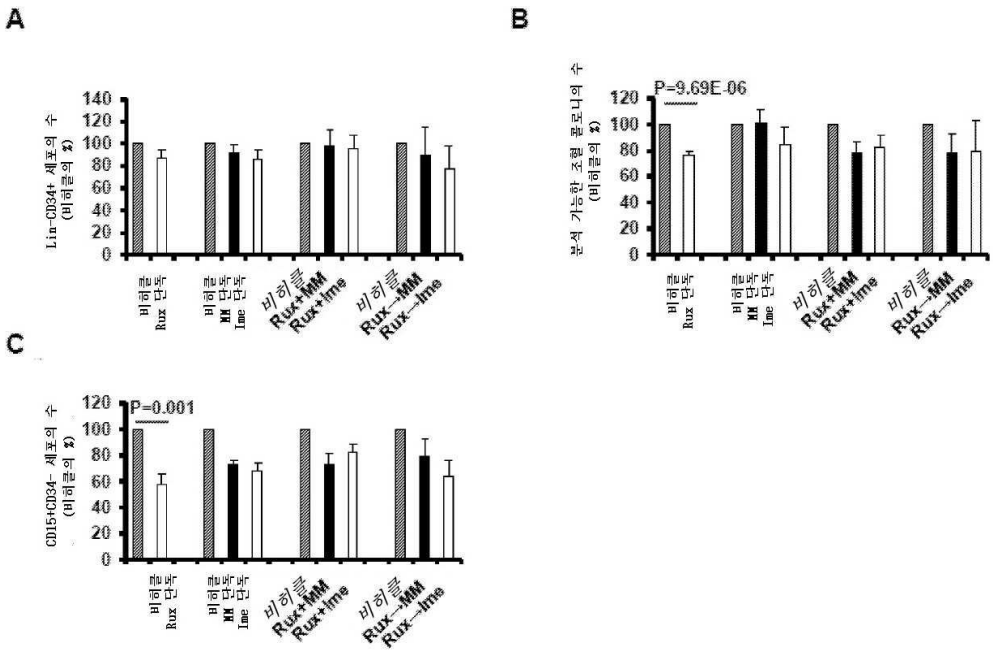
도면4


A
Lin-CD34+ 세포의 수 (비히클의 %)
250
200
150
100
50
0
비히클 Rux 단독
비히클 MM 단독 Ime 단독
비히클 Rux+MM Rux+Ime
비히클 Rux→MM Rux→Ime
B
분석 가능한 조혈 콜로니의 수 (비히클의 %)
140
120
100
80
60
40
20
0
비히클 Rux 단독
비히클 MM 단독 Ime 단독
비히클 Rux+MM Rux+Ime
비히클 Rux→MM Rux→Ime
C
CD15+CD34- 세포의 수 (비히클의 %)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
비히클 Rux 단독
비히클 MM 단독 Ime 단독
비히클 Rux+MM Rux+Ime
비히클 Rux→MM Rux→Ime

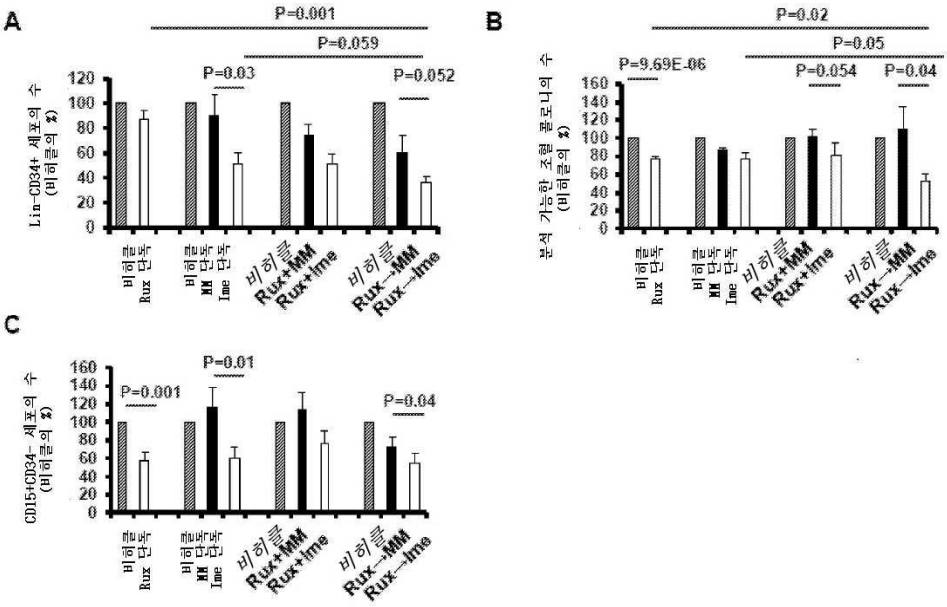
도면5


A
B
C
Lin-CD34+ 세포의 수 (비히클의 %)
분석 가능한 조혈 콜로니의 수 (비히클의 %)
CD15+CD34- 세포의 수 (비히클의 %)
P=0.07
P=0.05
P=0.07
비히클 Rux 단독
비히클 MM 단독 Ime 단독
비히클 Rux+MM Rux+Ime
비히클 Rux→MM Rux→Ime

도면6


A
B
C
Lin-CD34+ 세포의 수 (비히클의 %)
분석 가능한 조혈 콜로니의 수 (비히클의 %)
CD15+CD34- 세포의 수 (비히클의 %)
P=9.69E-06
P=0.001
비히클 Rux 단독
비히클 MM 단독 Ime 단독
비히클 Rux+MM Rux+Ime
비히클 Rux→MM Rux→Ime

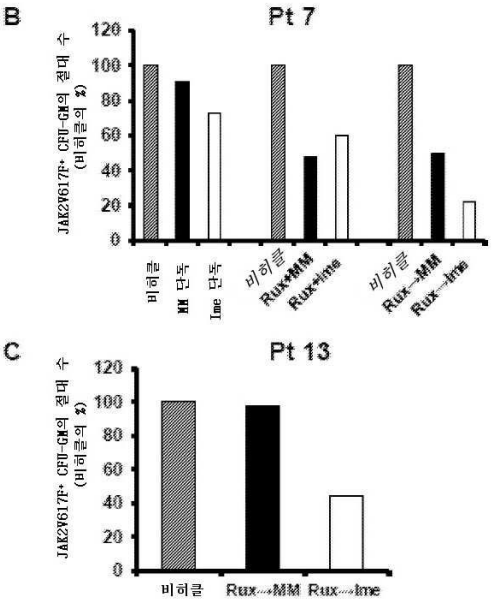
도면7



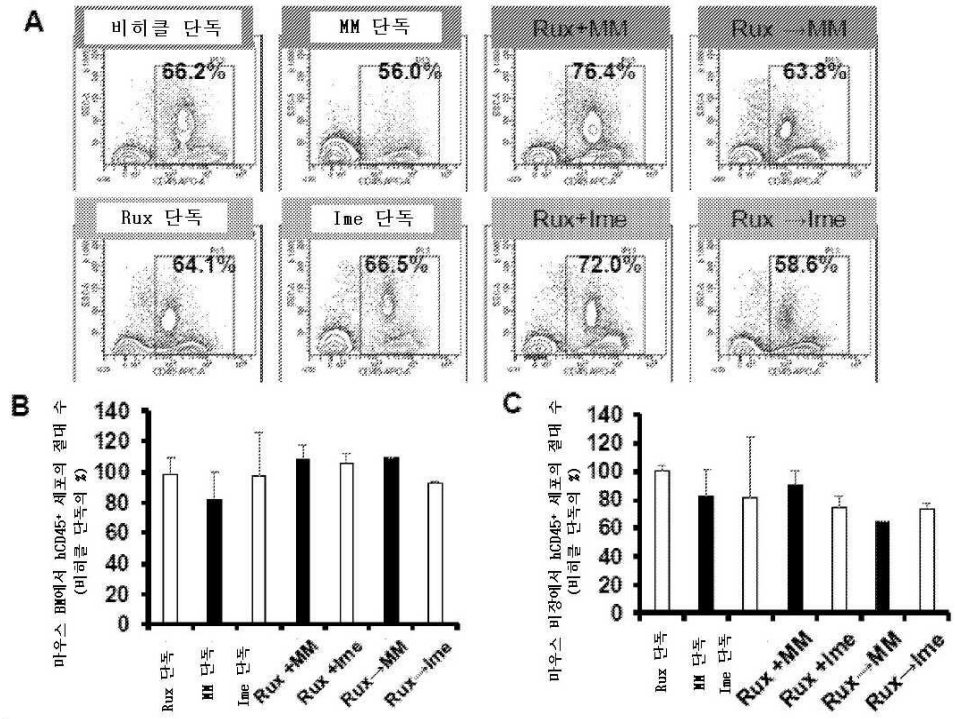
도면8

A

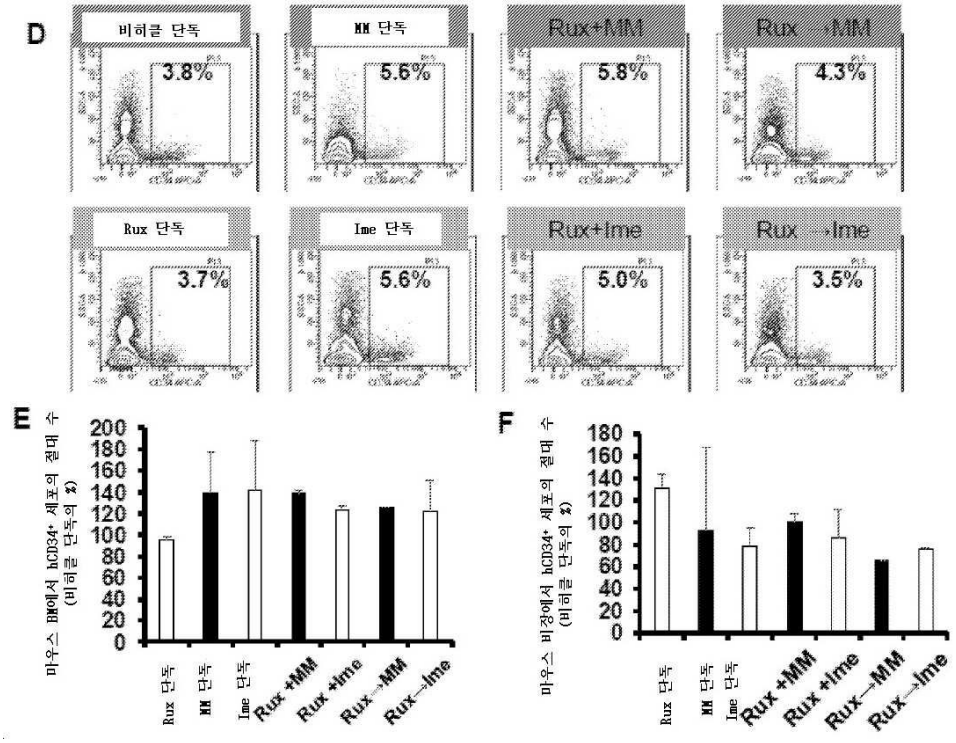
Pt#	처리	% JAK2V617F + CFU-GM
Pt 7	비히클 단독	65.7
	MM 단독 (14일)	86.5
	Ime 단독 (14일)	68.6
	Rux (3일)+MM (14일)	79.3
	Rux (3일)+Ime (14일)	81.1
	비히클 단독	94.2
	Rux (3일)→ MM (14일)	88.9
	Rux (3일)→ Ime (14일)	75
Pt 13	비히클 단독	93.8
	Rux (3일)→ MM (14일)	100
	Rux (3일)→ Ime (14일)	100



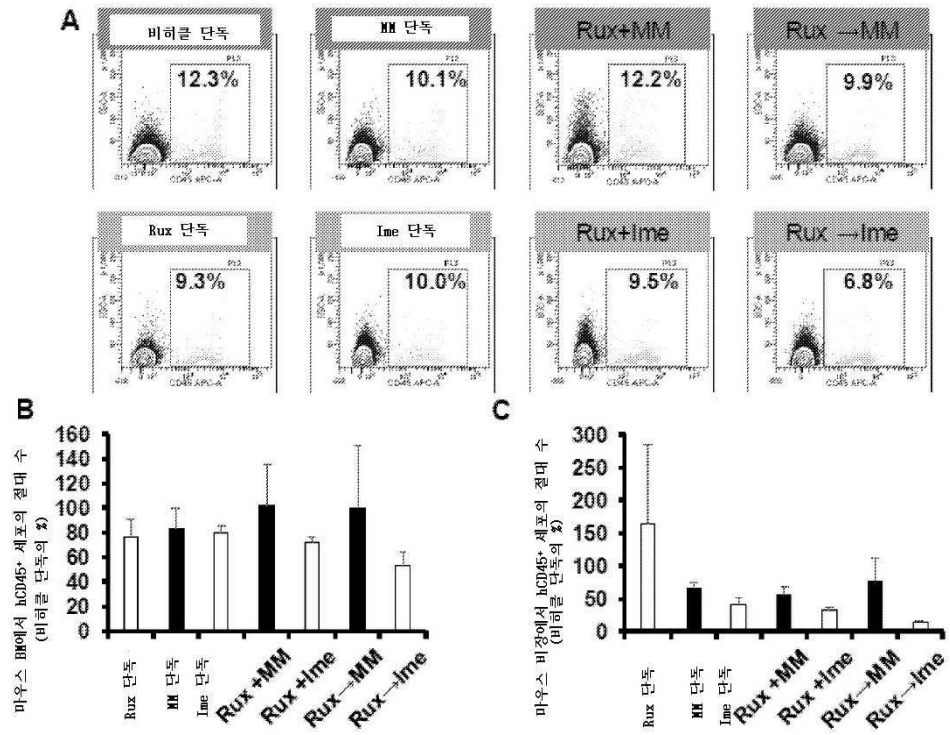
도면9ac


A
비히클 단독
66.2%
MM 단독
56.0%
Rux+MM
76.4%
Rux →MM
63.8%
Rux 단독
64.1%
Ime 단독
66.5%
Rux+Ime
72.0%
Rux →Ime
58.6%
B
마우스 BM에서 hCD45+ 세포의 절대 수 (비히클 단독의 %)
C
마우스 비장에서 hCD45+ 세포의 절대 수 (비히클 단독의 %)
Rux 단독
MM 단독
Ime 단독
Rux +MM
Rux +Ime
Rux→MM
Rux→Ime

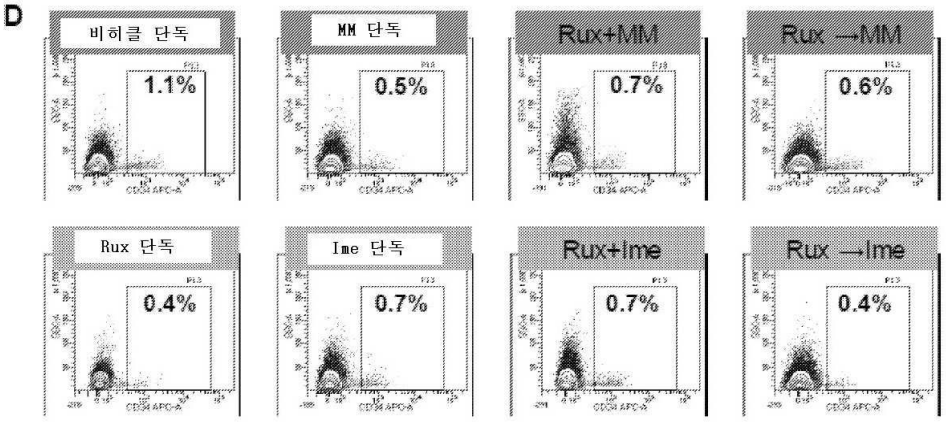
도면9df


D
비히클 단독
3.8%
MM 단독
5.6%
Rux+MM
5.8%
Rux →MM
4.3%
Rux 단독
3.7%
Ime 단독
5.6%
Rux+Ime
5.0%
Rux →Ime
3.5%
E
마우스 BM에서 hCD34+ 세포의 절대 수 (비히클 단독의 %)
F
마우스 비장에서 hCD34+ 세포의 절대 수 (비히클 단독의 %)
Rux 단독
MM 단독
Ime 단독
Rux +MM
Rux +Ime
Rux→MM
Rux→Ime

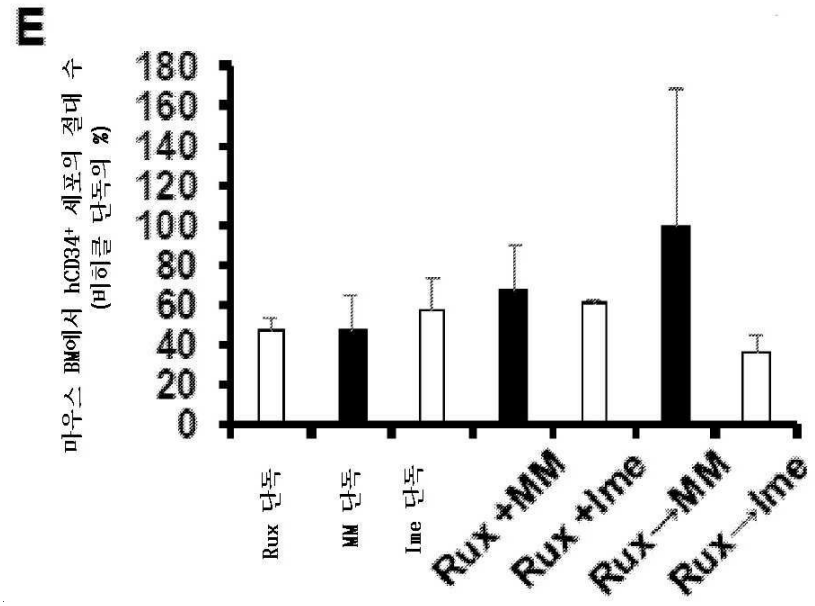
도면10ac



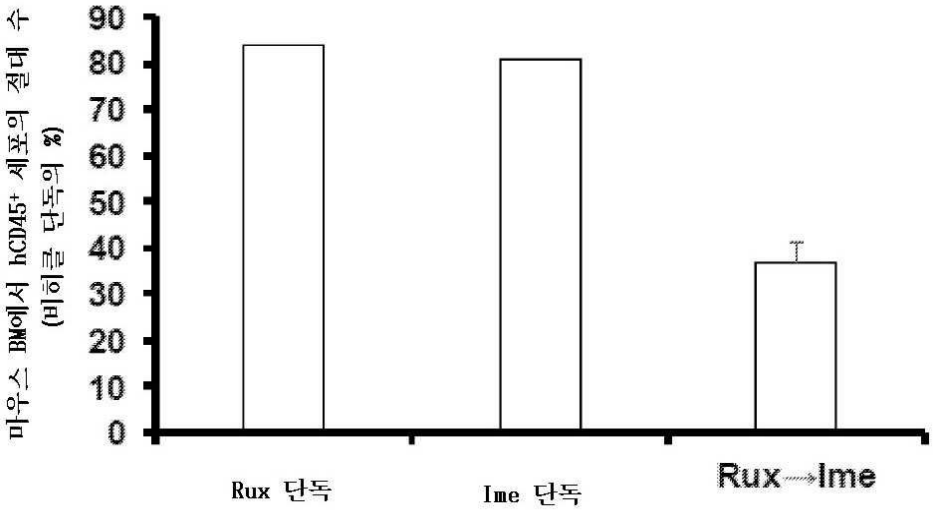
도면10d



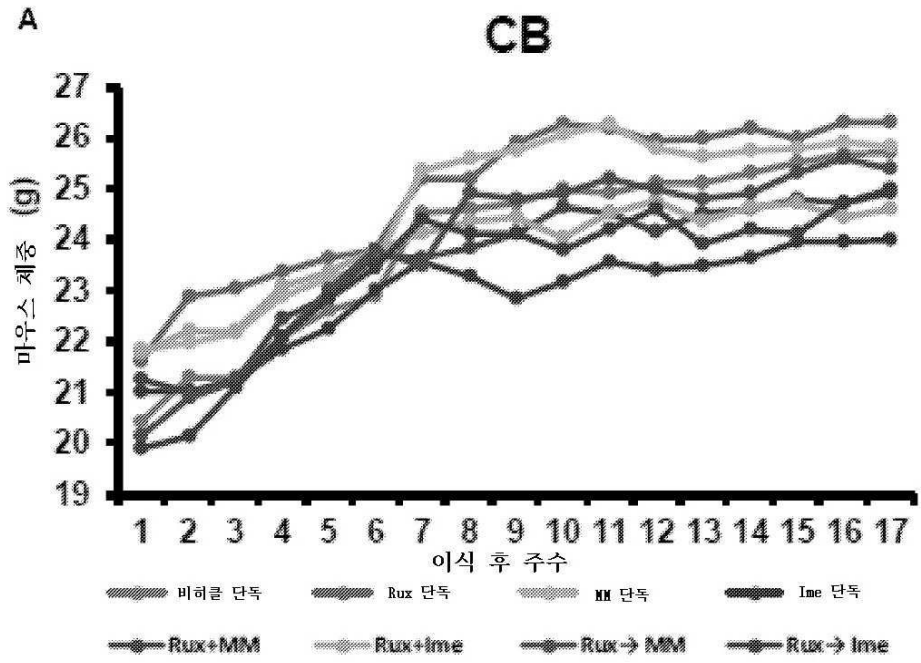
도면10e


E
마우스 BM에서 hCD34+ 세포의 절대 수
(비히클 단독의 %)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Rux 단독
MM 단독
Ime 단독
Rux +MM
Rux +Ime
Rux→MM
Rux→Ime

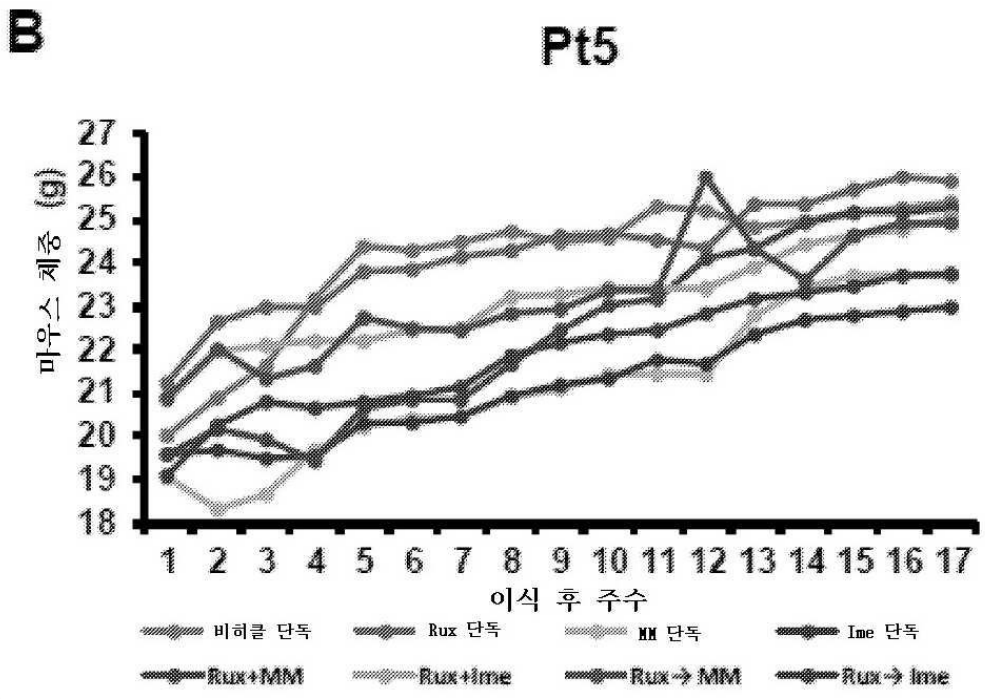
도면11


마우스 BM에서 hCD45+ 세포의 절대 수
(비히클 단독의 %)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Rux 단독
Ime 단독
Rux→Ime

도면12a



도면12b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Geron Corporation

<120> USE OF A JANUS KINASE INHIBITOR AND A TELOMERASE INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

<130> GERN-196WO

<140> PCT/US2020/058718

<141> 2020-11-03

<150> US 62/930,251

<151> 2019-11-04

<160> 24

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 554

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 1

ggguugcgga ggguggggccu gggaggggug guggccauuu uuugucuaac ccuaacugag 60

aagggcguag gcgccgugcu uuugcucccc gcgcgcuguu uuucucgcug acuuucagcg 120

ggcggaaaag ccucggccug ccgccuucca ccguucauuc uagagcaaac aaaaaauguc 180

agcugcuggc ccguucgccu cccggggacc ugcggcgggu cgccugccca gccccccgaac 240

cccgccugga gccgcggucg gcccggggcu ucuccggagg cacccacugc caccgcgaag 300

aguugggcuc ugucagccgc gggucucucg ggggcgaggg cgagguucac cguuucaggc 360

cgcaggaaga ggaacggagc gagucccgcc gcggcgcgau ucccugagcu gugggacgug 420

cacccaggac ucggcucaca caugcaguuc gcuuuccugu ugguggggggg aacgccgauc 480

gugcgcaucc gucacccccuc gccggcagug ggggcuugug aacccccaaa ccugacugac 540

ugggccagug ugcu 554

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 2

acatttttttg tttgctctag 20

<210> 3

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 3

gctctagaat gaacggtgga aggcggcagg 30

<210> 4

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 4

gtggaggcgg cagg 14

<210> 5

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 5

ggaaggcggc agg 13

<210> 6

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 6

gtggaaggcg gca 13

<210> 7

<211> 11

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 7

gtggaaggcg g 11

<210> 8

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 8

cggtggaagg cgg 13

<210> 9

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 9

acggtggaag gcg 13

<210> 10

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 10

aacggtggaa ggcggc 16

<210> 11

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 11

atgaacggtg gaaggcgg 18

<210> 12

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 12

tagggttaga caa 13

<210> 13

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 13

cagttagggt tag 13

<210> 14

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 14

tagggttaga ca 12

<210> 15

<211> 11

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 15

tagggttaga c 11

<210> 16

<211> 11

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 16

gttagggtta g 11

<210> 17

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 17

gttagggtta gac 13

<210> 18

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 18

gttagggtta gacaa 15

<210> 19

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 19

gggttagac 9

<210> 20

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 20

cagttaggg 9

<210> 21

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 21

cccttctcag tt 12

<210> 22

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 22

cgcccttctc ag 12

<210> 23

<211> 11

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 23

cuaacccuaa c 11

<210> 24

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 24

taggtgtaag caa 13