



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0045237  
(43) 공개일자 2017년04월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 39/395* (2006.01) *A61K 31/706* (2006.01)  
*A61K 31/7068* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A61K 39/3955* (2013.01)  
*A61K 31/706* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7006031

(22) 출원일자(국제) 2015년09월08일

심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 2017년03월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/048812

(87) 국제공개번호 WO 2016/040238

국제공개일자 2016년03월17일

(30) 우선권주장

62/047,463 2014년09월08일 미국(US)

(71) 출원인

셀진 코포레이션  
미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 애비뉴  
86

(72) 발명자

펜디, 아브데라힘  
스위스 풀리 3씨, 에비뉴 데 세리지에르  
레이저, 데이비드  
미국 펜실베니아주 19085 빌라노바 씨니 힐 로드  
101  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 광장리앤고

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체와 조합된 시티딘 유사체의 경우 제제를 사용한 질환 또는 장애를 치료하는 방법

### (57) 요 약

본 개시내용은 항-PD1/항-PDL1 항체(예를 들어, 펨브롤리주맙 또는 더발루맙)와 조합된 경우 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)에 의해 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 질환 또는 장애는 재발성 또는 불응성 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 난소암 또는 비소세포 폐암을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/7068* (2013.01)

*A61K 39/39558* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*C07K 16/2818* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2039/54* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

*C07K 2317/24* (2013.01)

*C07K 2317/76* (2013.01)

(72) 발명자

**바톤, 데보라**

미국 뉴저지주 07081 스피링필드 노스뷰 테라스

266

---

**베직, 데미어**

미국 뉴저지주 07302 저지 시티 파크 에비뉴 18 아  
파트 736

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물 및 치료학적 유효량의 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체를 상기 대상체에게 주기적으로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 경구로 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 고형 종양인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 혈액학적 장애인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 난소암 또는 비소세포 폐암인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 재발성 또는 불응성인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 질환 또는 장애를 가지는 상기 대상체는 이전의 치료에 반응하지 않던, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 이전의 치료는 주사용 저메틸화 작용제(hypomethylating agent)인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 8

제6항에 있어서, 상기 이전의 치료는 백금 기반 섭생인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 9

제4항에 있어서, 상기 난소암은 상피 난소암인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 상피 난소암은 재발성 상피 난소암인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 항-PD1 단클론성 항체는 인간화 단클론성 IgG4 항체인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 인간화 단클론성 IgG4 항체는 펜브롤리주맙, MK-3475, 피딜리주맙, 니볼루맙(BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538)인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 상기 항-PDL1 단클론성 항체는 인간화 단클론성 IgG1 항체인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 IgG1 항체는 BMS-936559, 아테졸리주맙(MPDL3280A) 또는 더발루맙(MEDI4736)인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 상기 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 상기 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 21일 주기에서 연속 14일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 상기 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 7일, 이어서 나머지의 연속 21일 동안 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 1일에 또는 28일 주기에서 7일 및 21일에 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 8일 및 21일에 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 20**

제1항에 있어서, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 21일 주기에서 1일에 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 21**

제1항에 있어서, 상기 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되고, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 7일 및 21일에 투여되거나, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 1일에 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 22**

제1항에 있어서, 상기 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되고, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 8일 및 21일에 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 23**

제1항에 있어서, 상기 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 21일 주기에서 연속 14일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되고, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 21일

주기에서 1일에 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 24

제1항에 있어서, 상기 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물 및 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 25

제1항에 있어서, 상기 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 50mg, 약 100mg, 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg, 약 500mg 또는 약 600mg의 양으로 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 26

제1항에 있어서, 상기 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 상기 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 약 100mg, 150mg 또는 200mg의 양으로 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 28

제1항에 있어서, 상기 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 캡슐, 정제 또는 캐플릿의 형태인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 29

제1항에 있어서, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 비경구로 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 30

제1항에 있어서, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 1,500mg 또는 매일 약 1mg/kg, 약 2mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 6mg/kg, 약 7mg/kg, 약 8mg/kg, 약 9mg/kg, 약 10mg/kg, 약 11mg/kg, 약 12mg/kg, 약 13mg/kg, 약 14mg/kg, 약 15mg/kg, 약 16mg/kg, 약 17mg/kg, 약 18mg/kg, 약 19mg/kg 또는 약 20mg/kg의 양으로 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 1일에 매일 약 1,500mg, 또는 28일 주기에서 7일 및 21일에 약 10mg/kg의 양으로 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 32

제30항에 있어서, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 8일 및 21일에 약 10mg/kg의 양으로 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 33

제30항에 있어서, 상기 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 21일 주기에서 1일에 약 10mg/kg의 양으로 투여되는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

#### 청구항 34

제21항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 골수이형성 증후군 또는 급성 골수성 백혈병인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 35**

제22항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 골수이형성 증후군 또는 급성 골수성 백혈병인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 36**

제23항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 난소암 또는 비소세포 폐암인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 상기 난소암은 상피 난소암인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 38**

제1항에 있어서, 치료학적 유효량의 추가적인 활성제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 39**

제1항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001]

항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체와 조합된 시티딘 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 경구 제제를 사용한 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 상기 방법에서 사용될 수 있는 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체와 조합된 시티딘 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 경구 제제가 또한 본 명세서에 제공된다.

**배경기술**

[0002]

암은 주요 전세계 공중 건강 문제이고, 미국에서만 2005년에 대략 570,000명의 암 관련 사망이 예상되었다. 예를 들어, 문헌[Jemal *et al.*, *CA Cancer J. Clin.* 55(1):10-30 (2005)]을 참조한다. 많은 종류의 암이 의학 문헌에 기재되어 있다. 예는 혈액, 골, 폐(예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 대장, 유방, 전립선, 난소, 뇌 및 장의 암을 포함한다. 암의 발생률은 일반 집단이 노화하고 새로운 형태의 암이 발생하면서 계속해서 증가한다. 암을 가지는 대상체를 치료하기 위한 효과적인 치료에 대한 계속적인 수요가 존재한다.

[0003]

급성 골수성 백혈병 또는 급성 비림프구성 백혈병(acute nonlymphocytic leukemia; ANLL)으로 또한 공지된 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia; AML)은 골수에 축적되고 정상 혈액 세포의 생성을 방해하는 비정상 백혈구의 신속한 성장을 특징으로 하는 혈액 세포의 골수성 세포주의 암이다. AML은 성인에 영향을 미치는 가장 흔한 급성 백혈병이고, 이의 발생률은 연령에 따라 증가한다.

[0004]

골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome; MDS)은 조혈 줄기 세포 장애의 다양한 그룹을 의미한다. MDS는 미국에서 대략 40,000명 내지 50,000명의 사람 및 유럽에서 유럽에서 75,000명 내지 85,000명의 사람에게 영향을 미친다. MDS는, 비효과적인 혈액 세포 생성으로부터 생긴, 손상된 형태 및 성숙을 가지는 세포 골수(이상골수세포형성), 말초 혈액 혈구감소증 및 급성 백혈병으로의 진행의 다양한 위험을 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 문헌[*The Merck Manual* 953 (17th ed. 1999); List *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 8:1424 (1990)]을 참조한다.

[0005]

MDS는 골수, 적혈구 및 거핵세포 시리즈에서의 이형성 변화를 포함하는 하나 이상의 조혈 계통에서의 이형성 변화의 존재로 인해 함께 그룹화된다. 이들 변화는 3개의 계통 중 하나 이상에서 혈구감소증을 발생시킨다. MDS에 의해 영향을 받은 환자는 빈혈, 백혈구감소증(감염) 및/또는 혈소판감소증(출혈)과 관련된 합병증을 발생시킬 수 있다. MDS를 가지는 환자 중 약 10% 내지 약 70%가 급성 백혈병을 발전시킬 수 있다. MDS의 초기 병기에서, 혈구감소증의 주요 원인은 증가한 프로그래밍된 세포 사멸(아폽토시스)이다. 질환이 진행되면서, 백혈병 세포의 증식은 건강한 골수를 제압할 수 있다. 질환 과정은 다르고, 몇몇 사례는 무통성 질환으로서 거동하고, 다른 사례는 AML 형질전환을 신속하게 발생시키는 임상 과정에 의해 공격적으로 거동한다. 더 높은 MDS를 가지는 대부

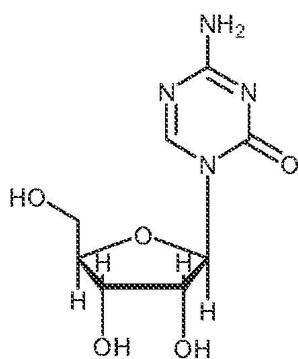
분의 사람들은 결국 골수 부전을 경험한다. 50% 이하의 MDS 환자들이 AML로 진행하기 전에 감염 또는 출혈과 같은 합병증에 쓰러진다.

[0006] 1차 및 2차 MDS는 환자의 이전 병력을 고려함으로써 정의되고, 화학치료제에 의한 이전의 치료, 방사선치료 또는 독성 물질에 대한 적절한 노출은 원발성 MDS로부터 속발성 MDS(sMDS)를 기술하는 인자이다. 세포유전학적으로, 2개의 그룹 사이의 하나의 차이는 비정상 핵형의 복잡함이고; 단일 염색체 변형체는 원발성 MDS에 통상적이지만, 다수의 변화가 속발성 장애에서 가장 흔히 관찰된다. 몇몇 약물은 특정 표적, 예컨대 17p에 대한 하이드록스유레아 및 11q23 및 21q22에 대한 토포아이소머라제 저해제를 가질 수 있다. MDS의 악성 세포에서의 유전적 변화는 개연성 있는 종양 억제자 유전자를 포함하는 유전적 재료를 주로 소실시킨다.

[0007] 국제 혈액학자 그룹인 프랑스-미국-영국(French-American-British; FAB) 협력 기관은 MDS를 5개의 하위그룹으로 분류하여서, 급성 골수성 백혈병으로부터 이들을 구별시켰다. 예를 들어, 문헌[*The Merck Manual* 954 (17th ed. 1999); Bennett J. M., et al., *Ann. Intern. Med.*, 103(4): 620-5 (1985); 및 Besa E. C., *Med. Clin. North Am.* 76(3): 599-617 (1992)]을 참조한다. 환자의 골수 세포에서 기초하는 삼계통 이형성 변화가 모든 아형에서 발견된다. MDS의 병리생물학, 소정의 MDS 분류 시스템 및 MDS를 치료하고 관리하는 특정한 방법에 관한 정보가 이용 가능하다. 예를 들어 미국 특허 제7,189,740호(2007년 3월 13일에 등록)(본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)을 참조한다. 재발성 또는 불응성 MDS를 치료하기 위한 큰 수요가 존재한다.

[0008] 뉴클레오사이드 유사체는 바이러스 감염 및 암의 치료를 위해 임상에서 사용되었다. 대부분의 뉴클레오사이드 유사체는 항대사물질로서 분류된다. 이들이 세포에 진입한 후, 뉴클레오사이드 유사체는 뉴클레오사이드 5'-모노-포스페이트, 다이-포스페이트 및 트라이-포스페이트로 연속하여 인산화된다.

[0009] 아자시티딘, AZA 또는 4-아미노-1- $\beta$ -D-리보퓨라노실-1,3,5-트라이아진-2(1H)-온으로 또한 공지된 5-아자시티딘(국립 서비스 센터(National Service Center) 지침 NSC-102816; CAS 등록 번호 320-67-2)은 약물 생성물 비다자(VIDAZA)(등록상표)로 현재 판매된다. 5-아자시티딘은 뉴클레오사이드 유사체, 더 구체적으로 시티딘 유사체이다. 5-아자시티딘은 시티딘인 이의 관련 천연 뉴클레오사이드의 길항제이다. 5-아자시티딘 및 5-아자-2'-데옥시시티딘(데시타빈으로 또한 공지됨, 데옥시시티딘의 유사체)은 또한 데옥시시티딘의 길항제이다. 이들 시티딘 유사체 및 이의 관련 천연 뉴클레오사이드 사이의 구조 차이는 탄소 대신에 사이토신 고리의 5 위치에서의 질소의 존재이다. 5-아자시티딘은 분자식  $C_8H_{12}N_4O_5$ , 몰당 244.21그램의 분자량 및 하기 구조를 가지는 것으로 정의될 수 있다:



5-아자시티딘

[0010] 시티딘 유사체의 유형의 다른 구성원은 예를 들어 1- $\beta$ -D-아라비노퓨라노실사이토신(사이타라빈 또는 ara-C); 5-아자-2'-데옥시시티딘(데시타빈 또는 5-아자-CdR); 슈도아이소시티딘(psi ICR); 5-플루오로-2'-데옥시시티딘(FCdR); 2'-데옥시-2',2'-다이플루오로시티딘(챔시타빈); 5-아자-2'-데옥시-2',2'-다이플루오로시티딘; 5-아자-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘; 1- $\beta$ -D-리보퓨라노실-2(1H)-페리미디논(제불라린(Zebularine)); 2',3'-다이데옥시-5-플루오로-3'-티아시티딘(엠트리바(Emtriva)); 2'-사이클로로시티딘(안시타빈(Ancitabine)); 1- $\beta$ -D-아라비노퓨라노실-5-아자사이토신(파자라빈(Fazarabine) 또는 ara-AC); 6-아자시티딘(6-아자-CR); 5,6-다이하이드로-5-아자시티딘(dH-아자-CR);  $N^4$ -펜틸옥시카보닐-5'-데옥시-5-플루오로시티딘(카페시타빈(Capecitabine));  $N^4$ -옥타데실-사이타라빈; 및 엘라이딘산 사이타라빈을 포함한다.

[0012] 복제 DNA로의 이의 혼입 후, 5-아자시티딘 또는 5-아자-2'-데옥시시티딘은 DNA 메틸전환효소와 공액 복합체를

형성한다. DNA 메틸전환효소는 신생 DNA 메틸화 및 복제 DNA의 딸 DNA 가닥에서 확립된 메틸화 패턴을 재생을 담당한다. 5-아자시티딘 또는 5-아자-2'-데옥시시티딘에 의한 DNA 메틸전환효소의 저해는 DNA 하이포메틸화를 발생시켜서, 정상 세포 사이를 조절, 분화 및 사멸에 관여한 유전자의 재발현에 의해 형태학적으로 이형성인 미숙 조혈 세포 및 암 세포에 대한 정상 기능을 복원한다. 이들 시티딘 유사체의 세포독성 효과는, 정상 세포 성장 조절 기전에 더 이상 반응하지 않는, 암 세포를 포함하는 빠르게 분열하는 세포의 사멸을 발생시킨다. 5-아자-2'-데옥시시티딘과 달리 5-아자시티딘은 또한 RNA로 혼입한다. 아자시티딘의 세포독성 효과는 DNA, RNA 및 단백질 합성의 저해, RNA 및 DNA로의 혼입 및 DNA 손상 경로의 활성화를 포함하는 다수의 기전으로부터 생길 수 있다.

[0013] 5-아자시티딘 및 5-아자-2'-데옥시시티딘은 임상 실험에서 시험되었고, 예컨대 MDS, AML, 만성 골수성 백혈병 (chronic myelogenous leukemia; CML), 급성 림프구성 백혈병(ALL) 및 비호지킨 림프종(NHL) 등의 치료에서 상당한 항종양 활성을 나타냈다. 예를 들어, 문헌[Aparicio *et al.*, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 3(4): 627-33 (2002)]을 참조한다. 5-아자시티딘은 MDS의 치료를 위해 NCI 스폰서 실험을 받았고, MDS의 모든 FAB 아형을 치료하는 데 승인되었다. 예를 들어, 문헌[Kornblith *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 20(10): 2441-2452 (2002); Silverman *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 20(10): 2429-2440 (2002)]을 참조한다. 5-아자시티딘은 이의 세포독성 활성 및 DNA 메틸전환효소의 이의 저해를 통해 AML에 대한 형질전환을 감소시킴으로써 MDS의 천연 과정을 변경할 수 있다. III상 연구에서, 피하로 투여된 5-아자시티딘은 고위험 MDS를 가지는 대상체에서 생존 및 AML 형질전환 또는 사망의 시간을 상당히 연장시켰다. 예를 들어, 문헌[P. Fenaux *et al.*, *Lancet Oncol.*, 2009, 10(3):223-32; Silverman *et al.*, *Blood* 106(11): Abstract 2526 (2005)]을 참조한다.

[0014] 종양 특이적 항원을 코딩하는 유전자의 후성적 침묵화, 항원 처리 및 제시 기계 및 염증촉진 사이토카인 및 케모카인은 세포독성이하 농도의 하이포메틸화 약물, 예컨대 5-아자-시티딘 또는 5-아자-2'-데옥시시티딘(DAC)(아자시티딘 조사자 브로셔)에 의한 종양 세포의 처리에 의해 시험관내 반전될 수 있다. 유방암, 결장암 및 상피 난소암(EOC) 세포주의 패널에 걸친 아자 치료에 반응한 유전자 발현 변화가 기재되어 있다. 317개의 면역원성유발 유전자를 포함하는 AZA Immune(AIM) 유전자 서명이 정의되었다. 패널에서 나타난 3개의 종양 유형 중에서, EOC 세포주는, 면역 반응 경로 및 항원 제시 유전자를 활성화하는, 아자 치료에 대한 가장 흔하고 뚜렷한 AIM 반응을 가졌다(Li, 2014).

[0015] 신생 형질전환의 과정장을 제어하는 데 있어서 면역 감시의 온전한 기능의 중요성은 널리 공지되어 있다. 종양 세포에 대한 PD-L1(프로그래밍된 사멸-리간드 1)의 높은 발현은 난소암종을 포함하는 다양한 암 유형에서 불량한 예후 및 생존과 상관되는 것으로 발견되었다(Hamanishi, 2007). 전임상 데이터는 난소암에서 실행 가능한 표적으로서 PD-1(프로그래밍된 사멸-1 또는 프로그래밍된 세포 사멸-1) 경로를 제안한다(Maine, 2014; Duraiswamy 2013). EOC에서의 PD-1/PD-L1 저해에 대한 임상 데이터는 제한되지만, 항-PD-L1 항체 BMS-936559의 1상 연구에서, EOC를 가지는 17명의 환자 중 1명은 객관적인 반응을 가졌다(Brahmer, 2012).

[0016] T 세포에서의 PD-1 수용체 또는 종양 세포에서의 이의 리간드(PD-L1)에 저항된 항체에 의한 면역 관문의 저해는 흑색종 및 비소세포 폐암을 포함하는 다수의 종양에서 유망한 항종양 활성을 나타냈다(Johnson, 2014; Robert 2014).

[0017] MK-3475 및 케이트루다(Keytruda)로 또한 공지된 펩브롤리주맙은 잠재적 면역강화 활성을 가지는 인간 세포 표면 수용체 PD-1에 저항된 인간화 단클론성 IgG4 항체이다. 투여 시, 펩브롤리주맙은 활성화 T 세포의 표면에서 발현된 저해 신호전달 수용체인 PD-1에 결합하고, 종양 세포에 대한 T 세포 매개 면역 반응의 활성화를 발생시키는, 리간드에 의한 PD-1에 대한 결합 및 활성화를 차단한다. PD-1에 대한 리간드는 항원 제시 세포(antigen presenting cell; APC)에서 발현되고 소정의 암 세포에서 과발현된 PD-L1 및 APC에서 주로 발현된 PD-L2를 포함한다. 활성화 PD-1은 PI3K/Akt 경로의 억제를 통해 T 세포 활성화를 부정적으로 조절한다.

[0018] 암(경구 또는 혈액성) 및 혈액학적 장애, 특히 치료학적 치료 후에 재발하거나 치료학적 치료 전에 불응성인 장애의 치료를 위한 상당한 충족되지 않은 수요가 여전히 존재한다. 예를 들어, 백금 기반 섭생 후 재발한 EOC 및 주사용 저메틸화 작용제에 의한 치료에 반응하지 않은 MDS 또는 AML은 상당한 충족되지 않은 수요이다.

### 발명의 내용

[0019] 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물과, 본 명세서에 제공된 모든 방법에서 사용될 수 있는 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체를 포함하는 하나 이상의 추가적인 치료제(들)의 조합이 본 명세서에 제공된다.

- [0020] 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하기 위한 방법에서 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되고, 화합물은 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물이고, 상기 방법은 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 치료학적 유효량 및 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체의 치료학적 유효량을 대상체에게 주기적으로 투여하는 단계를 포함하고, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 경구로 투여된다.
- [0021] 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물과, 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하거나 조절하기 위한 모든 방법에서 사용될 수 있는 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체를 포함하는 하나 이상의 추가적인 치료제(들)의 조합이 본 명세서에 제공된다. PD-1 저해제를 포함하는 하나 이상의 추가적인 치료제(들)와 조합된 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘), 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물을 사용하여 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하거나 조절하기 위한 방법이 본 명세서에 제공된다. 무엇보다도 비정상 세포 증식과 관련된 장애, 혈액학적 장애 및 면역 장애를 포함하는 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하거나 조절하기 위한 PD-1 저해제를 포함하는 하나 이상의 추가적인 치료제(들)와 조합된, 시티딘 유사체 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물을 사용하는 방법이 또한 제공된다. 소정의 실시형태에서, 질환 또는 장애는 암이다. 일 실시형태에서, 암은 재발성 또는 불응성이다. 일 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 특정한 실시형태에서, 암은 재발성 또는 불응성 고형 종양이다. 구체적인 실시형태에서, 암은 무엇보다도 난소암 또는 폐암이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 혈액암 또는 림프암이다. 구체적인 실시형태에서, 암은 AML이다. 훨씬 또 다른 실시형태에서, 혈액학적 장애는 MDS이다.
- [0022] 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체는 본 명세서에 제공된 경구 제형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)으로 제제화된다. 일 실시형태에서, 시티딘 유사체는 이를 필요로 하는 대상체에게 경구로 투여된다. 일 실시형태에서, 시티딘 유사체는 연장된 시간의 기간 동안 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, 시티딘 유사체는 주기적으로(예를 들어, 1일 이상의 투약, 이어서 휴지 기간) 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, 시티딘 유사체는 다수의 투약 사이클에 걸쳐 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0023] 소정의 실시형태에서, PD-1 저해제는 항-PD-1 항체이다. 일 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체이다. 일 실시형태에서, 항체는 인간화 항체이다. 특정한 실시형태에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 펜브롤리주맙이다.
- [0024] 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체는 경구로 또는 비경구로 투여된다. 바람직한 실시형태에서, 시티딘 유사체는 경구로 투여된다. 특정한 실시형태에서, 5-아자시티딘은 경구로 투여된다. 일 실시형태에서, 추가적인 치료제는 경구로 또는 비경구로 투여된다. 일 실시형태에서, 시티딘 유사체는 하나 이상의 추가적인 치료제(들)와 동일한 경로를 통해 투여된다. 일 실시형태에서, 시티딘 유사체는 하나 이상의 추가적인 치료제(들)와 상이한 경로를 통해 투여된다(예를 들어, 하나는 경구로 투여되고, 다른 하나는 비경구로 투여됨).
- [0025] 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체 및/또는 하나 이상의 추가적인 치료제(들)(항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체(이들로 제한되지는 않음)를 포함)는 특정한 투약 사이클로 투여된다.
- [0026] 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 치료학적 유효량 및 항-PD1 단클론성 항체의 치료학적 유효량을 대상체에게 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법으로서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 경구로 투여된다.
- [0027] 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 치료학적 유효량 및 항-PDL1 단클론성 항체의 치료학적 유효량을 대상체에게 주기적으로 투여하는 단계를 포함하는 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법으로서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 경구로 투여된다.
- [0028] 소정의 실시형태에서, 질환 또는 장애는 고형 종양 또는 혈액학적 장애이다. 구체적인 실시형태에서, 질환 또는 장애는 MDS, AML, 난소암 또는 비소세포 폐암이다. 소정의 실시형태에서, 난소암은 상피 난소암이다. 소정의 실시형태에서, 상피 난소암은 재발성 상피 난소암이다. 소정의 실시형태에서, 질환 또는 장애는 재발성 또는 불응성이다. 소정의 실시형태에서, 질환 또는 장애를 가지는 대상체는 이전의 치료에 반응하지 않았다. 소정의 실시형태에서, 이전의 치료는 주사용 저메틸화 작용제(hypomethylating agent)를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 이전의 치료는 백금 기반 섭생을 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 질환 또는 장애는 주사용 저메틸화 작용제에 의한 이전의 치료에 반응하지 않은 MDS 또는 AML이다. 또 다른 구체적인 실시형태에서, 질환 또는 장애는 백금 기반 섭생에 의한 치료 후 재발한 EOC 또는 비소세포 폐암이다.

- [0029] 소정의 실시형태에서, 항-PD1 단클론성 항체는 인간화 단클론성 IgG4 항체이다. 일 실시형태에서, 인간화 단클론성 IgG4 항체는 펜브롤리주맙이다.
- [0030] 소정의 실시형태에서, 항-PDL1 단클론성 항체는 인간화 단클론성 IgG1 항체이다. 일 실시형태에서, 인간화 단클론성 IgG1 항체는 더발루맙이다.
- [0031] 일 실시형태에서, 항-PD1 단클론성 항체는 펜브롤리주맙, MK-3475, 피딜리주맙, 니볼루맙(BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538)이다.
- [0032] 일 실시형태에서, 항-PDL1 단클론성 항체는 BMS-936559, 아테졸리주맙(MPDL3280A) 또는 더발루맙(MEDI4736)이다.
- [0033] 일 실시형태에서, 항-PDL1 단클론성 항체는 더발루맙(MEDI4736)이다.
- [0034] 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여된다. 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 21일 주기에서 연속 14일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여된다.
- [0035] 소정의 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 7일 및 21일에 투여된다. 소정의 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 8일 및 21일에 투여된다. 소정의 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 1일에 투여된다. 소정의 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 21일 주기에서 1일에 투여된다.
- [0036] 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되고, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기의 7일 및 21일에 투여된다. 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되고, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 8일 및 21일에 투여된다. 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되고, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기의 1일에 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 질환 또는 장애는 MDS 또는 AML이다. 더 구체적인 실시형태에서, MDS 또는 AML은 재발성 또는 불응성이다. 특정한 실시형태에서, MDS 또는 AML은 주사용 저메틸화 작용제에 의한 치료에 반응하지 않는다.
- [0037] 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 21일 주기에서 연속 14일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되고, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 21일 주기의 1일에 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 질환 또는 장애는 난소암 또는 폐암이다. 더 구체적인 실시형태에서, 난소암은 상피 난소암 또는 재발성 또는 불응성 상피 난소암이다. 또 다른 더 구체적인 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐암 또는 재발성 또는 불응성 비소세포 폐암이다. 특정한 실시형태에서, 상피 난소암 또는 비소세포 폐암은 백금 기반 치료 이후 재발한다.
- [0038] 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 약 25mg, 약 50mg, 약 75 mg, 약 100mg, 약 150mg, 약 200mg, 약 250mg, 약 300mg, 약 350mg, 약 400mg, 약 500mg 또는 약 600mg의 양으로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 50mg, 약 100mg, 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg, 약 500mg 또는 약 600mg의 양으로 투여된다.
- [0039] 또 다른 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 600mg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 500mg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 400mg의 양으로 투여된다. 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 300mg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 200mg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 100mg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 50mg의 양으로 투여된다. 소정의 실시형태에서,

5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 1회 투여된다. 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 투여된다. 일 실시형태에서, 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 약 200mg, 약 150mg 또는 약 100mg의 양으로 투여된다. 일 실시형태에서, 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 약 200mg의 양으로 투여된다. 일 실시형태에서, 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 약 150mg의 양으로 투여된다. 일 실시형태에서, 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 약 100mg의 양으로 투여된다.

[0040] 소정의 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 비경구로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 약 0.5mg/kg(대상체의 체중의 킬로그램당 약 0.5mg의 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체), 약 1mg/kg, 약 2mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 6mg/kg, 약 7mg/kg, 약 8mg/kg, 약 9mg/kg, 약 10mg/kg, 약 11mg/kg, 약 12mg/kg, 약 13mg/kg, 약 14mg/kg, 약 15mg/kg, 약 16mg/kg, 약 17mg/kg, 약 18mg/kg, 약 19mg/kg 또는 약 20mg/kg의 양으로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 20mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 19mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 18mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 17mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 16mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 15mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 14mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 13mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 12mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 11mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 10mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 9mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 8mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 7mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 6mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 약 5mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 4mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 3mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 2mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 1mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 0.5mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 1,500mg의 양으로 정맥내로 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 1일에 매일 약 1,500mg의 양으로 투여된다. 특정한 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 1일에, 28일 주기에서 7일 및 21일에, 또는 28일 주기에서 8일 및 21일에 매일 약 10mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 특정한 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 1일에 매일 약 10mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 특정한 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 7일 및 21일에 매일 약 10mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 특정한 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 8일 및 21일에 매일 약 10mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 특정한 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 7일 및 21일에 매일 약 5mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD1 단클론성 항체는 펌브롤리주맙이고, 30분 i.v. 점적주사로서 투여된다.

[0041] 일 실시형태에서, 항-PD1 단클론성 항체는 MK-3475이고, 30분 i.v. 점적주사로서 투여된다.

[0042] 일 실시형태에서, 항-PD1 단클론성 항체는 피딜리주맙이고, 30분 i.v. 점적주사로서 투여된다.

[0043] 일 실시형태에서, 항-PD1 단클론성 항체는 니볼루맙(BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538)이고, 30분 i.v. 점적주사로서 투여된다.

[0044] 일 실시형태에서, 항-PDL1 단클론성 항체는 아테졸리주맙(MPDL3280A)이고, 30분 i.v. 점적주사로서 투여된다.

[0045] 일 실시형태에서, 항-PDL1 단클론성 항체는 더발루맙(MEDI4736)이고, 30분 i.v. 점적주사로서 투여된다. 일 실

시형태에서, 더발루맙(MEDI4736)은 단일 1500mg IV 점적주사로서 각각의 28일 치료 사이클의 1일에 투여된다.

[0046] 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 캡슐, 정제 또는 캐플릿의 형태이다.

[0047] 소정의 실시형태에서, 상기 방법은 치료학적 유효량의 추가적인 활성제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0048] 구체적인 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0049] 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체는 5-아자시티딘이다. 다른 실시형태에서, 시티딘 유사체는 5-아자-2'-데옥시시티딘(데시타빈 또는 5-아자-CdR)이다. 훨씬 다른 실시형태에서, 시티딘 유사체는 예를 들어: 1-β-D-아라비노퓨라노실사이토신(사이타라빈 또는 ara-C); 슈도아이소시티딘(psi ICR); 5-플루오로-2'-데옥시시티딘(FCdR); 2'-데옥시-2',2'-다이플루오로시티딘(챔시타빈); 5-아자-2'-데옥시-2',2'-다이플루오로시티딘; 5-아자-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘; 1-β-D-리보퓨라노실-2(1H)-페리미디논(제불라린); 2',3'-다이데옥시-5-플루오로-3'-티아시티딘(эмтр리바); 2'-사이클로시티딘(안시타빈); 1-β-D-아라비노퓨라노실-5-아자사이토신(파자라빈 또는 ara-AC); 6-아자시티딘(6-아자-CR); 5,6-다이하이드로-5-아자시티딘(dH-아자-CR); N4 펜틸옥시카보닐-5'-데옥시-5-플루오로시티딘(카페시타빈); N4 옥타데실-사이타라빈; 엘라이딘산 사이타라빈; 또는 이들의 유도체 또는 관련 유사체이다.

[0050] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 시티딘 유사체를 포함하는 단일 단위 제형인 조성물을 제공한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 비장용 코팅된 조성물을 제공한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 비장용 코팅을 포함하는 정제인 조성물을 제공한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 시티딘 유사체를 포함하는 정제인 조성물을 제공한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 시티딘 유사체를 포함하는 캡슐인 조성물을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 단일 단위 제형은 임의적으로 하나 이상의 부형제를 추가로 함유한다. 소정의 실시형태에서, 정제는 임의적으로 하나 이상의 부형제를 추가로 함유한다. 다른 실시형태에서, 캡슐은 임의적으로 하나 이상의 부형제를 추가로 함유한다. 소정의 실시형태에서, 조성물은 경구 투여 시 API의 속방 방출을 수행하는 정제이다. 다른 실시형태에서, 조성물은 실질적으로 위에서 API의 제어 방출을 수행하는 정제이다. 다른 실시형태에서, 조성물은 실질적으로 위 및 상부 장에서 API의 제어 방출을 수행하는 정제이다. 소정의 실시형태에서, 조성물은 경구 투여 시 API의 속방 방출을 수행하는 캡슐이다. 다른 실시형태에서, 조성물은 실질적으로 위 및 상부 장에서 API의 제어 방출을 수행하는 캡슐이다. 특정한 실시형태에서, 정제는 시티딘 유사체를 포함하는 약물 코어를 함유하고, 임의적으로 약물 코어의 코팅을 추가로 함유하고, 코팅은 수성 용매, 예컨대 물, 또는 비수성 용매 등, 예컨대 애탄을 등을 사용하여 약물 코어에 도포된다.

[0051] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 예를 들어, 암, 비정상 세포 증식과 관련된 장애, 고형 종양, 혈액학적 장애, 또는 면역 장애를 포함하는 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하거나 조절하기 위해 본 명세서에 제공된 제제를 사용하는 방법을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체의 제제는 무엇보다도 암; 또는 혈액학적 장애, 예컨대 MDS, AML, 모든, CML, NHL, 백혈병, 림프종, 또는 다발성 골수종 등; 또는 대장, 유방, 난소, 위장관계, 신장, 방광, 폐(예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 고환, 전립선, 위, 췌장, 간, 두경부, 뇌, 피부 또는 골의 고형 종양, 예컨대, 육종, 흑색종, 암종, 또는 암 등을 치료하거나 예방하거나 조절하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 경구로 투여된다. 특정한 실시형태에서, 암은 방광, 난소, 췌장, 폐, 대장, 두경부, 유방 또는 피부의 암이다. 특정한 실시형태에서, 암은 방광, 난소, 췌장, 폐, 또는 대장의 암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 불용성이다. 소정의 실시형태에서, 암은 재발성이다. 소정의 실시형태에서, 암은 전이성이다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체의 제제는 면역 장애를 치료하거나 예방하거나 조절하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 경구로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 경구 제제는 이를 필요로 하는 대상체에서 상승적 치료학적 효과를 제공하기 위해 하나 이상의 치료제와 동시투여된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 경구 제제는 이를 필요로 하는 대상체에서 재감작화 효과를 제공하기 위해 하나 이상의 치료제와 동시투여된다. 동시투여된 물질은 본 명세서에 기재된 바와 같은 암 치료제일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 동시투여된 물질(들)은 예를 들어 경구로 또는 주사로 투약될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 및/또는 동시투여된 물질(들)은 주기적으로 투약될 수 있다.

[0052] 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘을 함유하는 정제 및 암, 비정상 세포 증식과 관련된 장애, 또는 혈액학적 장애를 치료하기 위해 정제를 만들고 사용하기 위한 방법이 본 명세서에 제공된다. 소정의 실시형태에서, 정제는 임의적으로 하나 이상의 부형제, 예컨대 유동화제, 희석제, 활택제, 촉색제, 봉괴제, 과립화제, 결합제, 종합체 및/또는 코팅제 등을 추가로 함유한다. 본 명세서에 제공된 소정의 제제를 제조하는 데 유용한 성분의 예

는 예를 들어, 문헌[Etter 등의 미국 특허 출원 공보 제2008/0057086호(출원 번호 11/849,958호)](본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0053] 소정의 실시형태에서, NSCLC를 가지는 대상체에게 하나 이상의 시티딘 유사체를 투여함으로써 예를 들어 비소폐암(NSCLC)을 포함하는 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하거나 조절하기 위해 본 명세서에 제공된 제제를 사용하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 소정의 실시형태에서, 상기 방법은 표피양 또는 편평 세포 암종, 대세포 암종, 선암, 선편평상피암종, 다형성 암종, 육종 또는 육종성 요소, 유암종 종양, 타액선의 암종 및 미분화 암종(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 소정의 유형의 NSCLC를 치료하거나 예방하거나 조절하는 것을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 상기 방법은 NSCLC를 가지는 대상체에서 잠재 암종, 병기 0, 병기 IA, 병기 IB, 병기 IIA, 병기 IIB, 병기 IIIA, 병기 IIIB 및 병기 IV(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 NSCLC의 소정의 병기를 치료하거나 예방하거나 조절하는 것을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 상기 방법은 특정한 NSCLC 세포 유형을 가지는 대상체에서 NSCLC를 치료하거나 조절하는 것을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체는 5-아자시티딘(아자시티딘)이다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체는 5-아자-2'-데옥시시티딘(데시타빈)이다. 소정의 실시형태에서, 상기 방법은 2개 이상의 활성제를 동시투여하는 것을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 활성제는 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체이다. 소정의 실시형태에서, 활성제는 펌브롤리주맙, MK-3475, 피딜리주맙, 니볼루맙(BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538)이다. 소정의 실시형태에서, 활성제는 BMS-936559, 아테졸리주맙(MPDL3280A) 또는 더발루맙(MEDI4736)이다. 소정의 실시형태에서, 상기 방법은 수술, 화학치료, 면역치료, 표적치료 및 방사선 치료로부터 선택된 하나 이상의 치료와 함께 본 명세서에 제공된 방법 중 하나 이상을 사용하여 NSCLC를 치료하거나 예방하거나 조절하는 것을 포함한다.

[0054] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 NSCLC를 가지는 대상체에서 A549, H1975, H23, H460 및/또는 H1299(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 소정의 NSCLC 세포 유형을 치료하는 방법을 제공한다. 특정한 방법은 NSCLC를 가지는 대상체에서 A549, H1975, H23, H460 및/또는 H1299(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 적어도 하나의 NSCLC 세포 유형의 존재를 확인하는 것을 포함한다. 특정한 방법은 A549, H1975, H23, H460 및/또는 H1299(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 하나 이상의 NSCLC 세포 유형을 치료하기 위해 NSCLC를 가지는 대상체에게 하나 이상의 시티딘 유사체를 투여하는 것을 포함한다. 특정한 방법은 A549, H1975, H23, H460 및/또는 H1299(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 하나 이상의 NSCLC 세포 유형을 치료하기 위해 NSCLC를 가지는 대상체에게 5-아자시티딘을 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에 특정한 실시형태는 대상체에게 5-아자시티딘을 투여함으로써 NSCLC를 가지는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, NSCLC는 A549, H1975, H23, H460 및 H1299로부터 선택된 세포 유형을 포함한다.

[0055] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 (1) 편평 세포 암종, 예컨대 유두상, 투명 세포, 소세포 및 세포모양 암종(이들로 제한되지는 않음); (2) 선암, 예컨대 선방, 유두상, 세기관지 암종(비점액성, 점액성, 혼합 점액성 및 비점액성 또는 부정형 세포 유형), 뮤신을 가지는 고형 선암, 혼합 아형을 가지는 선암 및 다른 변이체, 예컨대 널리 분화된 태아 선암, 점액성(콜로이드) 선암, 점액성 낭샘암종, 시그넷 고리 선암 및 투명 세포 선암(이들로 제한되지는 않음); (3) 대세포 암종, 예컨대 대세포 신경내분비 암종, 조합 대세포 신경내분비 암종, 세포모양 암종, 림프상피종 유사 암종, 투명 세포 암종 및 육종양 표현형을 가지는 대세포 암종(이들로 제한되지는 않음); (4) 선편평상피암종; (5) 다형성 암종, 육종, 또는 육종성 요소, 예컨대 방추 및/또는 거대 세포를 가지는 암종, 방추 세포 암종, 거대 세포 암종, 암육종 및 폐 아세포종(이들로 제한되지는 않음); (6) 유암종 종양, 예컨대 정형 유암종 및 비정형 유암종(이들로 제한되지는 않음); (7) 타액선의 암종, 예컨대 점액표피양 암종 및 선양 낭성 암종(이들로 제한되지는 않음); 및 (8) 미분화 암종(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 NSCLC의 소정의 유형을 치료하거나 예방하거나 조절하는 방법을 제공한다. 본 명세서에 특정한 실시형태는 NSCLC를 가지는 대상체에서 원발성 종양, 림프절 및/또는 원격 전이에서 NSCLC를 치료하거나 예방하거나 조절하는 방법을 제공한다. 본 명세서에 특정한 실시형태는 수술로 절제된 NSCLC, 국소로 또는 구역으로 진전된 NSCLC 및/또는 원격 전이성 NSCLC를 가지는 대상체에서 NSCLC를 치료하는 방법을 제공한다.

[0056] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 특히 치료학적 유효량의 5-아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 상기 조성물은 대상체에 대한 경구 투여 후 실질적으로 위에서 5-아자시티딘을 방출한다. 추가의 실시형태는 속방형 조성물이고/이거나; 장용 코팅을 가지지 않고/않거나(즉, 비장용 코팅); 정제이고/이거나; 캡슐이고/이거나; 본 명세서에 개시된 임의의 부형제로부터 선택된 부형제를 추가로 포함하고; 투과 증대제를 추가로 포함하고/하거나; d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글라이콜 1000 숙시네이트를 추가로 포함하고/하거나; 제제의 전체 중량에 대해 약 2중량%으로 제제에서 투과 증대제를 추가로 포함하고/하거나; 본질적으로 시티딘 테아미나제 저해제를 함유하지 않고; 본질적으로 테트라하이드로유리딘을 함유하지 않고/않거나; 적어도 약 40mg의 5-아자시

티딘의 양을 가지고/가지거나; 적어도 약 400mg의 5-아자시티딘의 양을 가지고/가지거나; 적어도 약 1000mg의 5-아자시티딘의 양을 가지고/가지거나; 대상체에 대한 경구 투여 후 적어도 약 200ng-시간/ml의 곡선 하 면적 값을 달성하고/하거나; 대상체에 대한 경구 투여 후 적어도 약 400ng-시간/ml의 곡선 하 면적 값을 달성하고/하거나; 대상체에 대한 경구 투여 후 적어도 약 100ng/ml의 최대 혈장 농도를 달성하고/하거나; 대상체에 대한 경구 투여 후 적어도 약 200ng/ml의 최대 혈장 농도를 달성하고/하거나; 대상체에 대한 경구 투여 후 약 90분 미만의 최대 혈장 농도의 시간을 가지고/가지거나; 대상체에 대한 경구 투여 후 약 60분 미만의 최대 혈장 농도의 시간을 가지는, 상기 언급된 조성물을 제공한다.

[0057] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 실질적으로 위에서 5-아자시티딘을 방출하고, 경구 투여 후 적어도 약 200ng-시간/ml의 곡선 하 면적 값을 달성하는 치료학적 유효량의 5-아자시티딘을 포함하는 경구 투여를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0058] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 실질적으로 위에서 5-아자시티딘을 방출하고, 경구 투여 후 적어도 약 400ng-시간/ml의 곡선 하 면적 값을 달성하는 치료학적 유효량의 5-아자시티딘을 포함하는 경구 투여를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0059] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 실질적으로 위에서 5-아자시티딘을 방출하고, 경구 투여 후 적어도 약 100ng/ml의 최대 혈장 농도를 달성하는 치료학적 유효량의 5-아자시티딘을 포함하는 경구 투여를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0060] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 실질적으로 위에서 5-아자시티딘을 방출하고, 경구 투여 후 적어도 약 200ng/ml의 최대 혈장 농도를 달성하는 치료학적 유효량의 5-아자시티딘을 포함하는 경구 투여를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0061] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 실질적으로 위에서 5-아자시티딘을 방출하고, 경구 투여 후 예를 들어 약 6시간 미만, 약 5시간 미만, 약 4시간 미만, 약 3시간 미만, 약 2.5시간 미만, 약 2시간 미만, 약 1.5시간 미만, 약 1시간 미만, 약 45분 미만 또는 약 30분 미만의 최대 혈장 농도를 달성하는 치료학적 유효량의 5-아자시티딘을 포함하는 경구 투여를 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 구체적인 실시형태에서, 식품의 존재는 전체 노출 및/또는 최대 혈장 농도의 시간에 영향을 미칠 수 있다(예를 들어, 연장할 수 있다).

[0062] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 실질적으로 위에서 5-아자시티딘을 방출하고, 경구 투여 후 약 60분 미만의 최대 혈장 농도를 달성하는 치료학적 유효량의 5-아자시티딘을 포함하는 경구 투여를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0063] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 단일 단위 제형, 정제, 또는 캡슐로서 임의의 상기 언급된 조성물을 제공한다.

[0064] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 특히 치료학적 유효량의 5-아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 비정상 세포 증식과 연관된 질환을 가지는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 조성물은 대상체에 대한 경구 투여 후 실질적으로 위에서 5-아자시티딘을 방출한다. 본 명세서에서 추가의 실시형태는 질환이 골수이형성 증후군이고/이거나; 질환이 급성 골수성 백혈병인 상기 언급된 방법을 제공하고/하거나; 상기 방법은 본 명세서에 개시된 임의의 추가적인 치료제로부터 선택된 추가적인 치료제를 이를 필요로 하는 대상체에게 동시투여하는 단계를 추가로 포함하고/하거나; 상기 조성물은 속방형 조성물이고/이거나; 상기 조성물은 장용 코팅을 가지지 않고/않거나; 상기 조성물은 투과 증대제를 추가로 포함하고/하거나; 상기 조성물은 투과 증대제 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글라이콜 1000 숙시네이트를 추가로 포함하고/하거나; 상기 조성물은 제제의 전체 중량에 대해 약 2중량%로 제제에서 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글라이콜 1000 숙시네이트를 추가로 포함하고/하거나; 상기 방법은 시티딘 테아미나제 저해제와 시티딘 유사체의 동시 투여를 추가로 포함하지 않고/않거나; 상기 조성물은 단일 단위 제형이고/이거나; 상기 조성물은 정제이고/이거나; 상기 조성물은 캡슐이고/이거나; 상기 조성물은 본 명세서에 개시된 임의의 부형제로부터 선택된 부형제를 추가로 포함하고/하거나; 5-아자시티딘의 양은 적어도 약 40mg이고/이거나; 5-아자시티딘의 양은 적어도 약 400mg이고/이거나; 5-아자시티딘의 양은 적어도 약 1000mg이고/이거나; 상기 방법은 대상체에 대한 경구 투여 후 적어도 약 200ng-시간/ml의 곡선 하 면적 값을 달성하고/하거나; 상기 방법은 대상체에 대한 경구 투여 후 적어도 약 400ng-시간/ml의 곡선 하 면적 값을 달성하고/하거나; 상기 방법은 대상체에 대한 경구 투여 후 적어도 약 100ng/ml의 최대 혈장 농도를 달성하고/하거나; 상기 방법은 대상체에 대한 경구 투여 후 적어도 약 200ng/ml의 최대 혈장 농도를 달성하고/하거나; 상기 방법은 대상체에 대한 경구 투여 후 약 90분 미만의 최대 혈장 농도의

시간을 달성하고/하거나; 상기 방법은 대상체에 대한 경구 투여 후 약 60분 미만의 최대 혈장 농도의 시간을 달성하는, 상기 언급된 방법을 제공한다.

[0065] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 특히 치료학적 유효량의 5-아자시티딘을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 상기 조성물은 비정상 세포 증식과 연관된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 것이고, 상기 조성물은 경구 투여를 위해 제조되고, 상기 조성물은 실질적으로 위에서 5-아자시티딘을 방출하도록 제조된다. 본 명세서에서 추가의 실시형태는 약 40mg, 약 400mg 또는 약 1000mg의 5-아자시티딘의 양을 가지고/가지거나; 경구 투여 후 적어도 약 200ng-시간/ml 또는 400ng-시간/ml의 곡선 하 면적 값을 달성하도록 제조되고/되거나; 경구 투여 후 적어도 약 100ng/ml 또는 200ng/ml의 곡선 하 면적 값을 달성하도록 제조되고/되거나; 투여된 후 약 60분s 또는 90분 미만의 최대 혈장 농도의 시간을 달성하도록 제조되고/되거나; 속방형 조성물의 형태로 제조되고/되거나; 본 명세서에 개시된 임의의 추가적인 치료제로부터 선택된 추가적인 치료제와 조합되어 경구 투여에 제조되고/되거나; 골수이형성 증후군 또는 급성 골수성 백혈병을 치료하기 위한 것이고/것이거나; 투파 중대체를 추가로 포함하고/하거나; 투파 중대체 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글라이콜 1000 숙시네이트를 추가로 포함하고/하거나; 단일 단위 제형이고/이거나; 정제 또는 캡슐이고/이거나; 본 명세서에 개시된 임의의 부형제로부터 선택된 부형제를 추가로 포함하는, 상기 언급된 조성물을 제공한다.

[0066] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 특히 비정상 세포 증식과 연관된 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 5-아자시티딘의 용도를 제공하고, 상기 조성물은 실질적으로 위에서 5-아자시티딘을 방출하도록 제조된다. 본 명세서에서 추가의 실시형태는 질환이 골수이형성 증후군 또는 급성 골수성 백혈병이고/이거나; 5-아자시티딘의 양이 본 명세서에 개시된 임의의 양으로부터 선택되고/되거나; 상기 조성물인 속방형에 대해 제조된, 상기 언급된 용도를 제공한다. 추가의 실시형태는 특히 약제학적 본 명세서에 제공된 조성물을 투여함으로써 본 명세서에 제공된 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 치료는 대상체의 개선된 생존을 발생시킨다.

### 도면의 간단한 설명

[0067] 도 1은 경구용 5-아자시티딘/펩브롤리주맙 연구 흐름을 도시한다.

도 2는 투약 섭생을 도시한다.

도 3은 I상 설계의 흐름 다이어그램을 도시한다.

도 4는 II상 설계의 흐름 다이어그램을 도시한다.

도 5는 연구의 다음 단계의 흐름 다이어그램을 도시한다.

도 6은 안전성 실행 단계 연구 설계를 도시한다.

도 7은 치료 단계 연구 설계를 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0068] 달리 정의되지 않은 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당해 분야의 당업자가 보통 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 인용된 모든 공보 및 특허는 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

#### A. 정의

[0069] 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 바대로, 부정 관사 "일" 및 "하나" 및 정관사 "이"는, 문맥이 달리 표시하지 않는 한 복수 지칭 및 단수 지칭을 의미한다.

[0070] 용어 "약" 또는 "대략"은, 부분적으로 어떻게 값이 측정 또는 결정되는지에 따라 달라지는, 당해 분야의 당업자에 의해 결정되는 바와 같은, 특정한 값에 대한 허용 오차를 의미한다. 소정의 실시형태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3 또는 4의 표준 편차 내를 의미한다. 소정의 실시형태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 소정의 값 또는 범위의 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1% 또는 0.05% 내를 의미한다.

[0071] 본 명세서에서 사용되는 바대로, 달리 기재되지 않은 한, 용어 "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 질환 또는 장애, 또는 질환 또는 장애와 연관된 하나 이상의 징후의 근절 또는 경감을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 상

기 용어는 이러한 질환 또는 장애를 가지는 대상체에 대한 하나 이상의 예방제 또는 치료제의 투여로부터 생긴 질환 또는 장애의 확산 또는 악화를 최소화하는 것을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 용어는 특정한 질환의 징후의 발병 후 하나 이상의 추가적인 활성제(들)의 존재 또는 부재 하의 본 명세서에 제공된 화합물 또는 제형의 투여를 의미한다.

[0073] 본 명세서에 사용되는 바대로, 달리 기재되지 않은 한, 용어 "예방한다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 징후의 발병, 재발 또는 확산의 예방을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 상기 용어는 징후의 발병 전에, 특히 본 명세서에 제공된 질환 또는 장애의 위험에 있는 대상체에 대한 하나 이상의 다른 추가적인 활성제(들)의 존재 또는 부재 하의 본 명세서에 제공된 화합물 또는 제형에 의한 치료 또는 이의 투여를 의미한다. 상기 용어는 특정한 질환의 징후의 저해 또는 감소를 포함한다. 질환의 가족성 병력을 가지는 대상체는 특히 소정의 실시형태에서 예방 섭생에 후보자이다. 또한, 징후의 재발의 병력을 가지는 대상체는 또한 예방에 대한 잠재적 후보자이다. 이와 관련하여, 용어 "예방"은 용어 "예방 치료"와 상호교환되어 사용될 수 있다.

[0074] 본 명세서에 사용되는 바대로, 달리 기재되지 않은 한, 용어 "조절한다", "조절하는" 및 "조절"은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 징후의 예방 또는 이의 진행을 느리게 하거나 확산시키거나 악화시키는 것을 의미한다. 대개, 대상체가 예방제 및/또는 치료제로부터 유래한 유리한 효과는 질환 또는 장애의 치유를 발생시키지 않는다. 이와 관련하여, 용어 "조절하는"은 질환의 재발을 예방하거나 최소화하고자 하는 시도로 특정한 질환을 겪는 대상체를 치료하는 것을 포함한다.

[0075] 본 명세서에 사용되는 바대로, 특정한 약제학적 조성물의 투여에 의한 특정한 장애의 징후의 경감은, 영구적 또는 일시적이든, 지속적이든 또는 순간적이든, 조성물의 투여에 기여하거나 이와 연관될 수 있는 임의의 완화를 의미한다.

[0076] 본 명세서에 사용되는 바대로, 달리 기재되지 않은 한, 용어 화합물의 "치료학적 유효량" 및 "유효량"은 질환 또는 장애의 치료 또는 관리에서 치료학적 이익을 제공하거나, 질환 또는 장애와 연관된 하나 이상의 징후를 자연시키거나 최소화하기에 충분한 양을 의미한다. 화합물의 "치료학적 유효량" 및 "유효량"은 질환 또는 장애의 치료 또는 관리에서 치료학적 이익을 제공하는, 단독의 또는 하나 이상의 다른 물질(들)과 조합된, 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료학적 유효량" 및 "유효량"은 전체 치료를 개선하거나, 질환 또는 장애의 징후 또는 원인을 감소시키거나 회피하거나, 또 다른 치료제의 치료학적 효율을 증대시키는 양을 포함할 수 있다.

[0077] 본 명세서에 사용되는 바대로, 달리 기재되지 않은 한, 화합물의 "예방학적 유효량"은 질환 또는 장애를 예방하거나, 이의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방학적 유효량은 질환의 예방에서 예방학적 이익을 제공하는, 단독의 또는 하나 이상의 다른 물질(들)과 조합된, 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방학적 유효량"은 전체 예방을 개선하거나, 또 다른 예방제의 예방 효율을 증대시키는 양을 포함할 수 있다.

[0078] "종양"은, 본 명세서에 사용되는 바대로, 악성 또는 양성 및 모든 전암성 및 암성 세포 및 조직이든, 모든 신생 세포 성장 및 증식을 의미한다. "신생"은, 본 명세서에 사용되는 바대로, 비정상 조직 성장을 발생시키는, 악성 또는 양성이든, 조절이상인 또는 비조절된 세포 성장의 임의의 형태를 의미한다. 따라서, "신생 세포"는 조절이상인 또는 비조절된 세포 성장을 가지는 악성 및 양성 세포를 포함한다.

[0079] 용어 "암" 및 "암성"은 통상적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유류에서의 생리학적 상태를 기술한다. 암의 예는 혈행성(예를 들어, 림프종, 백혈병) 및 고형 종양을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0080] 본 명세서에 사용되는 바대로, 달리 기재되지 않은 한, 용어 "증식성" 장애 또는 질환은 다세포 유기체에 해로움(즉, 불편함 또는 감소한 기대 수명)을 발생시키는 다세포 유기체에서의 세포의 하나 이상의 하위세트의 원치 않는 세포 증식을 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에 사용되는 바대로, 증식성 장애 또는 질환은 신생 장애 및 다른 증식성 장애를 포함한다.

[0081] 본 명세서에 사용되는 바대로, 달리 기재되지 않은 한, 용어 "재발성"은 치료가 암 세포의 복귀를 가진 후 암의 관해를 가지는 대상체에서의 상황을 의미한다.

[0082] 본 명세서에 사용되는 바대로, 달리 기재되지 않은 한, 용어 "불응성" 또는 "내성"은 심지어 강한 치료가 신체에서 잔류 암 세포를 가진 후에 대상체에서의 상황을 의미한다.

[0083] 용어 "조성물", "제제" 및 "제형"은, 본 명세서에 사용되는 바대로(표시된 것 경우, 특정한 양의) 특정한 성분(들) 및 특정한 양(들)의 특정한 성분(들)의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생긴 임의의 생성물

(들)을 포함하는 조성물을 포함하도록 의도된다. "약제학적" 또는 "약제학적으로 허용 가능한"이란, 조성물, 제제 또는 제형 내의 임의의 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)가 다른 성분(들)과 상용성이고, 이의 수혜자에게 해롭지 않다는 것을 의미한다. 달리 표시되지 않은 한, 용어 "조성물", "제제" 및 "제형"은 본 명세서에서 상호교환되어 사용된다.

[0084] 용어 "속방형"은, 본 명세서에 제공된 조성물, 제제 또는 제형과 관련하여 본 명세서에 사용될 때, 조성물, 제제 또는 제형이 경구 투여 후 위를 지나 조성물, 제제 또는 제형으로부터 API 중 일부 또는 전부의 공간적 및/ 또는 시간적 방출을 지연시키도록 작용하는 성분(예를 들어, 코팅)을 포함하지 않는다는 것을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 속방형 조성물, 제제 또는 제형은 경구 투여 후 실질적으로 위에서 API를 방출하는 것이다. 구체적인 실시형태에서, 속방형 조성물, 제제 또는 제형은 지연 방출이 아닌 것이다. 구체적인 실시형태에서, 속방형 조성물, 제제 또는 제형은 장용 코팅을 포함하지 않는 것이다.

[0085] 용어 "장용 코팅되지 않은" 및 "비장용 코팅은," 본 명세서에서 사용될 때, 위(예를 들어, 장)를 지나 활성 성분(들)을 방출하도록 의도되는 코팅을 포함하지 않는 약제학적 조성물, 제제 또는 제형을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 장용 코팅되지 않은 조성물, 제제 또는 제형은 실질적으로 위에서 활성 성분(들)을 방출하도록 설계된다.

[0086] 용어 "실질적으로 위에서"는, 본 명세서에 제공된 조성물, 제제 또는 제형과 관련하여 본 명세서에 사용될 때, 시티딘 유사체 중 적어도 약 99%, 적어도 약 95%, 적어도 약 90%, 적어도 약 85%, 적어도 약 80%, 적어도 약 75%, 적어도 약 70%, 적어도 약 65%, 적어도 약 60%, 적어도 약 55%, 적어도 약 50%, 적어도 약 45%, 적어도 약 40%, 적어도 약 35%, 적어도 약 30%, 적어도 약 25%, 적어도 약 20%, 적어도 약 15%, 또는 적어도 약 10%가 위에서 방출된다는 것을 의미한다. 용어 "위에서 방출된" 및 관련 용어는, 본 명세서에 사용되는 바대로, 시티딘 유사체가 위에 걸친 세포에 의해 흡수되거나 이를 통과하기에 이용 가능하게 되고 이후 신체에 이용 가능하게 되는 과정을 의미한다.

[0087] 용어 "대상체"는 본 명세서에서 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 마우스 등을 포함하는 동물, 예컨대 포유류(이들로 제한되지는 않음)를 포함하도록 정의된다. 구체적인 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0088] 용어 "동시투여" 및 "조합된"은 특정한 시간 기간 내에 동시에, 함께 또는 순차적으로 2개 이상의 치료제의 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, 물질은 동시에 세포에서 또는 대상체의 신체에서 존재하거나 동시에 이들의 생물학적 또는 치료학적 효과를 발휘한다. 일 실시형태에서, 치료제는 동일한 조성물 또는 단위 제형에 있다. 다른 실시형태에서, 치료제는 별개의 조성물 또는 단위 제형에 있다. 소정의 실시형태에서, 제1 물질은 제2 치료제의 투여와 동시에 또는 이에 후속하여(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 후) 전에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전) 투여될 수 있다.

[0089] 용어 "용매화물"은 용질 중 하나 이상의 분자, 예를 들어 본 명세서에 제공된 화합물 및 화학량론적 또는 비화학량론적 양으로 존재하는 용매의 하나 이상의 분자에 의해 형성된 복합체 또는 응집체를 의미한다. 적합한 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올 및 아세트산을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 용매는 약학적으로 허용된다. 일 실시형태에서, 복합체 또는 응집체는 결정질 형태이다. 또 다른 실시형태에서, 복합체 또는 응집체는 비결정질 형태이다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예는 반수화물, 1수화물, 2수화물, 3수화물, 4수화물 및 5수화물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0090] 용어 "동위원소 조성물"은 소정의 원자 위치에 존재하는 각각의 동위원소의 양을 의미하고, "천연 동위원소 조성물"은 소정의 원자 위치에 대해 천연 발생 동위원소 조성물 또는 풍부도를 의미한다. 이의 천연 동위원소 조성물을 함유하는 원자 위치는 또한 "비풍부"로 본 명세서에 언급될 수 있다. 달리 지정되지 않은 한, 본 명세서에 언급된 화합물의 원자 위치는 그 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것으로 의도된다. 예를 들어, 달리 언급되지 않은 한, 위치가 구체적으로 "H" 또는 "수소"로서 설계될 때, 위치는 이의 천연 동위원소 조성물에서 수소를 가지는 것으로 이해된다.

[0091] 용어 "동위원소상 풍부한"은 그 원자의 천연 동위원소 조성물 이외의 동위원소 조성물을 가지는 원자 위치를 의미한다. "동위원소상 풍부한"은 그 원자의 천연 동위원소 조성물 이외의 동위원소 조성물을 가지는 적어도 하나

의 원자 위치를 함유하는 화합물을 또한 언급할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바대로, "아이소토포로그"는 동위원소상 풍부한 화합물이다.

[0092] 용어 "동위원소 풍부"는 그 원자의 천연 동위원소 조성물 대신에 분자에서 소정의 원자 위치에서 특정한 동위원소의 양의 혼입의 백분율을 의미한다. 예를 들어, 소정의 위치에서의 1%의 중수소 풍부는 소정의 샘플에서의 분자의 1%가 기재된 위치에서의 중수소를 함유한다는 것을 의미한다. 중수소의 천연 발생 분포가 약 0.0156%이므로, 비풍부 출발 물질을 사용하여 합성된 화합물에서의 임의의 위치에서의 중수소 풍부도는 약 0.0156%이다.

[0093] 용어 "동위원소 풍부 인자"는 동위원소 조성과 기재된 동위원소의 천연 동위원소 조성 사이의 비율을 의미한다.

[0094] 본 명세서에 제공된 화합물과 관련하여, 특정한 원자 위치가 중수소 또는 "D"를 가지는 것으로 설계될 때, 그 위치에서의 중수소의 풍부도는 0.015%인 중수소의 천연 풍부도를 실질적으로 넘는 것으로 이해된다. 중수소를 가지는 것으로 설계된 위치는 통상적으로 각각의 설계된 중수소 위치에서 특정한 실시형태에서 적어도 1000(15% 중수소 혼입), 적어도 2000(30% 중수소 혼입), 적어도 3000(45% 중수소 혼입), 적어도 3500(52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000(60% 중수소 혼입), 적어도 4500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000(75% 중수소 혼입), 적어도 5500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6600(99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 혼입)의 최소 동위원소 풍부 인자를 가진다.

[0095] 본 명세서에 제공된 화합물의 동위원소 풍부 및 동위원소 풍부 인자는 예를 들어 질량 분광법, 핵 자기 공명 분광학 및 결정학을 포함하는 당해 분야의 당업자에게 공지된 종래의 분석 방법을 이용하여 결정될 수 있다.

## B. 시티딘 유사체

### 1. 개요

[0098] 경구 투여 시 실질적으로 위에서 API를 방출하는 시티딘 유사체를 포함하는 제형, 약제학적 제제 및 조성물이 본 명세서에 제공된다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체는 5-아자시티딘이다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체는 5-아자-2'-데옥시시티딘(데시타빈 또는 5-아자-CdR)이다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체는 예를 들어 1- $\beta$ -D-아라비노퓨라노실사이토신(시타라빈 또는 ara-C); 슈도아이소-시티딘(psi ICR); 5-플루오로-2'-데옥시시티딘(FCdR); 2'-데옥시-2',2'-다이플루오로시티딘(џ립시타빈); 5-아자-2'-데옥시-2',2'-다이플루오로시티딘; 5-아자-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘; 1- $\beta$ -D-리보퓨라노실-2(1H)-페리미디논(제불라린); 2',3'-다이데옥시-5-플루오로-3'-티아시티딘(엠트리바); 2'-사이클로로시티딘(안시타빈); 1- $\beta$ -D-아라비노퓨라노실-5-아자사이토신(파자라빈 또는 ara-AC); 6-아자시티딘(6-아자-CR); 5,6-다이하이드로-5-아자시티딘(dH-아자-CR); N<sup>4</sup>-펜틸옥시-카보닐-5'-데옥시-5-플루오로시티딘(카페시타빈); N<sup>4</sup>-옥타데실-사이타라빈; 엘라이딘산 사이타라빈; 또는 시티딘 유사체 및 지방산을 포함하는 공액 화합물(예를 들어, 아자시티딘-지방산 접합체, 예컨대 CP-4200(Clavis Pharma ASA) 또는 WO 2009/042767에 개시된 화합물, 예컨대 아자-C-5'-페트로셀라드산 에스터 또는 아자-C-5'-페트로스엘라이딘산 에스터(이들로 제한되지는 않음))이다.

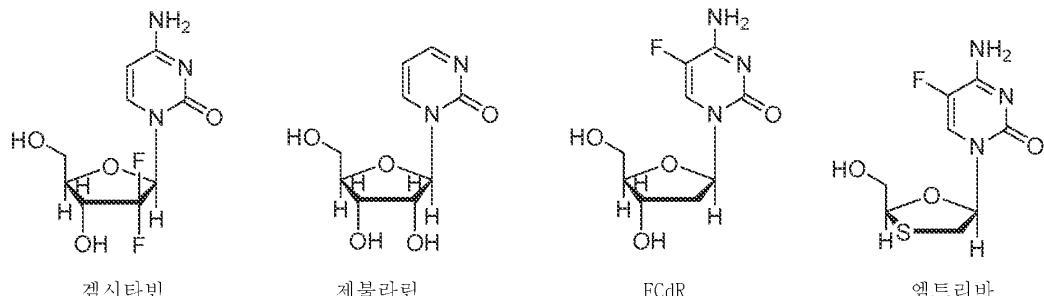
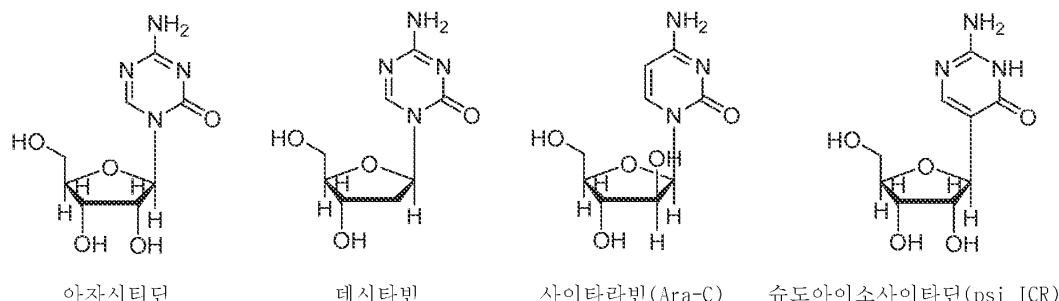
[0099] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체는 시티딘 유사체의 에스터화 유도체, 예컨대 5-아자시티딘의 에스터화 유도체 등을 포함한다. 특정한 실시형태에서, 에스터화 유도체는 시티딘 유사체 분자에서 하나 이상의 위치에서 에스터 모이어티(예를 들어, 아세틸기)를 함유하는 시티딘 유사체이다. 에스터화 유도체는 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체의 에스터화 유도체는 시티딘 유사체의 프로드럭으로서 작용하여서, 예를 들어 에스터화 유도체의 투여 후, 유도체는 생체내 탈아세틸화되어 시티딘 유사체를 생성한다. 본 명세서에 특정한 실시형태는 양호한 물리적-화학적 및 치료학적 특성을 보유하는 2',3',5'-트라이아세틸-5-아자시티딘(TAC)을 제공한다. 예를 들어, 국제 공보 제WO 2008/092127호(국제 출원 제PCT/US2008/052124호); Ziembra, A.J., et al., "Development of Oral Demethylating Agents for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome" (Abstract No. 3369), In: *Proceedings of the 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*; 2009 Apr. 18-22; Denver, Co. Philadelphia (PA): AACR; 2009(둘 다 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)를 참조한다.

[0100] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체는 시티딘 또는 데옥시시티딘과 구조적으로 관련되고, 시티딘 또는 데옥시시티딘의 작용을 기능적으로 모방하고/하거나 길항하는 임의의 화합물을 포함한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체의 염, 공결정, 용매화물(예를 들어, 수화물), 복합체, 프로드럭, 전구체, 대사물질 및/또는 다른 유도체를 제공한다. 예를 들어, 특정한 실시형태는 5-아자시티

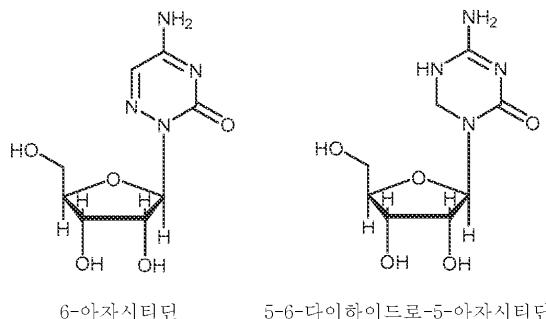
딘의 염, 공결정, 용매화물(예를 들어, 수화물), 복합체, 전구체, 대사물질 및/또는 다른 유도체를 제공한다. 소정의 실시형태는 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체의 염, 공결정, 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 복합체가 아닌 시티딘 유사체를 제공한다. 예를 들어, 특정한 실시형태는 비이온화, 비용매화화(예를 들어, 무수), 비착제화 형태의 5-아자시티딘을 제공한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 본 명세서에 제공된 2개 이상 시티딘 유사체의 혼합물을 제공한다.

본 명세서에 제공된 시티딘 유사체는 본 명세서에 언급된 또는 달리 문현에서 이용 가능한 합성 방법 및 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 5-아자시티딘을 합성하기 위한 특정한 방법은 예를 들어 미국 특허 제 7,038,038호 및 이것 내에 언급된 참고문헌(각각은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 교시되어 있다. 5-아자시티딘은 또한 Celgene Corporation(셀젠크코포레이션)(뉴저지주 워렌)으로부터 구입 가능하다. 본 명세서에 제공된 다른 시티딘 유사체는 당해 분야의 당업자에게 이용 가능한 이전에 개시된 합성 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

소정의 실시형태에서, 예시적인 시티딘 유사체는 하기 제공된 구조를 가진다:



卷之三



6-아자시티딘 5-6-다이하이드로-5-아자시티딘

## 2. 동위원소상 풍부한 시티딘 유사체

본 명세서에 특정한 실시형태는 동위원소상 풍부한 시티딘 유사체, 이의 프로드럭, 이의 합성 중간체 및 이의 대사물질을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에서 구체적인 실시형태는 동위원소상 풍부한 5-아자시티딘을 제공한다.

약동학("PK"), 약력학("PD") 및 독성 프로필을 개선하기 위한 의약품의 동위원소 풍부(예를 들어, 중수소화)는 몇몇 종류의 약물에 의해 이전에 입증되어 있다. 예를 들어, 문헌[Lijinsky *et. al.*, *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky *et. al.*, *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold *et. al.*, *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon *et. al.*, *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello *et. al.*, *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately *et. al.*, *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade, D., *Chem. Biol. Interact.* 117:

191 (1999)]을 참조한다.

[0109] 임의의 특정한 이론에 구속되지 않으면서, 약물의 동위원소 풍부는 예를 들어 (1) 원치 않는 대사물질을 감소시키거나 제거하고/하거나; (2) 모 약물의 반감기를 증가시키고/시키거나; (3) 원하는 효과를 달성하는 데 필요한 용량의 수를 감소시키고/시키거나; (4) 원하는 효과를 달성하는 데 필요한 용량의 양을 감소시키고/시키거나; (5) 형성되는 경우라면 활성 대사물질의 형성을 증가시키고/시키거나; (6) 특정한 조직에서 해로운 대사물질의 생성을 감소시키고/시키거나, 조합 치료가 의도되든 아니든 조합 치료를 위한 더 효과적인 약물 및/또는 더 안전한 약물을 생성하도록 사용될 수 있다.

[0110] 이의 동위원소의 하나에 대한 원자의 대체는 화학 반응의 반응 속도의 변화를 대개 생성시킬 수 있다. 이 현상은 역학 동위원소 효과(Kinetic Isotope Effect; "KIE")로 공지되어 있다. 예를 들어, C-H 결합이 화학 반응에서 속도 결정 단계(즉, 최고 전이 상태 에너지를 가지는 단계) 동안 파괴되는 경우, 그 수소에 대한 중수소의 치환은 반응 속도를 감소시킬 것이고, 과정은 느려질 것이다. 이 현상은 중수소 역학 동위원소 효과(Deuterium Kinetic Isotope Effect; "DKIE")로 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Foster *et al.*, *Adv. Drug Res.*, vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, pp. 79-88 (1999)]을 참조한다.

[0111] DKIE의 규모는 C-H 결합이 파괴된 소정의 반응과 중수소가 수소에 대해 치환된 동일한 반응의 속도 사이의 비율로서 표현될 수 있다. DKIE는 약 1(동위원소 효과 없음) 내지 매우 큰 수, 예컨대 50 이상의 범위일 수 있어서, 그 반응이 중수소가 수소에 대해 치환될 때 50배 이상 느려질 수 있다는 것을 의미한다. 특정한 이론에 구속되지 않으면서, 높은 DKIE 값은 부분적으로 불확실성 원칙의 결과인 터널링(tunneling)으로 공지된 현상으로 인한 수 있다. 터널링은 수소 원자의 적은 질량에 기인하고, 양성자를 포함하는 전이 상태가 필요한 활성화 에너지의 부재에서 때때로 형성할 수 있기 때문에 발생한다. 중수소가 수소보다 더 많은 질량을 가지므로, 이것은 통계학적으로 이의 현상을 겪을 훨씬 더 낮은 확률을 가진다.

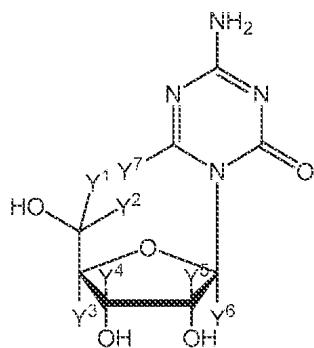
[0112] 삼중수소("T")는 조사, 융합 반응기, 중성자 발생자 및 방사성 의약품에서 발견되는 수소의 방사능 동위원소이다. 삼중수소는 핵에서 2개의 중성자를 가지고 3에 가까운 원자 중량을 가지는 수소 원자이다. 이것은 가장 흔히 T<sub>2</sub>O로서 발견되는 매우 낮은 농도의 환경에서 자연히 발생한다. 삼중수소는 천천히 붕괴하고(반감기 = 12.3년), 인간 피부의 외부 충을 투과할 수 없는 낮은 에너지 베타 입자를 방출한다. 내부 노출은 이 동위원소와 연관된 주요 위험이지만, 이것은 상당한 건강 위험을 부여하기에 많은 양으로 입수되어야 한다. 중수소와 비교하여, 위험한 수준에 도달하기 전에 더 적은 양의 삼중수소가 소모되어야 한다. 수소에 대한 삼중수소("T")의 치환은 중수소보다 훨씬 더 강한 결합을 발생시키고, 숫자상 더 큰 동위원소 효과를 제공한다.

[0113] 유사하게, 탄소에 대한 <sup>13</sup>C 또는 황에 대한 <sup>34</sup>S, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S 또는 <sup>36</sup>S, 질소에 대한 <sup>15</sup>N 및 산소에 대한 <sup>17</sup>O 또는 <sup>18</sup>O (이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 다른 원소에 대한 동위원소의 치환은 유사한 역학 동위원소 효과를 발생시킬 수 있다.

[0114] 동물 신체는 이의 순환계로부터 외래 물질, 예컨대 치료제를 제거할 목적을 위해 다양한 효소를 발현한다. 이러한 효소의 예는 신장 배설을 위해 이 외래 물질과 반응하여 이것을 더 극성인 중간체 또는 대사물질로 변환시키기 위한 사이토크롬 P450 효소("CYPs"), 에스터라제, 프로테아제, 리덕타제, 탈수소효소 및 모노아민 옥시다제를 포함한다. 약제학적 화합물의 가장 흔한 대사 반응의 몇몇은 탄소-산소(C-O) 또는 탄소-탄소(C-C) 파이-결합에 대한 탄소-수소(C-H) 결합의 산화를 수반한다. 생성된 대사물질은 생리학적 조건 하에 안정 또는 불안정할 수 있고, 모 화합물에 대해 실질적으로 상이한 약동학적, 약물학적 및 급성 및 장기간 독성 프로필을 가질 수 있다. 많은 약물의 경우, 이러한 산화는 신속하다. 그 결과, 이 약물은 대개 다수의 또는 높은 일일 용량의 투여를 요한다.

[0115] 본 명세서에 제공된 화합물의 소정의 위치에서의 동위원소 풍부는 천연 동위원소 조성물을 가지는 유사한 화합물과 비교하여 본 명세서에 제공된 화합물의 약동학적, 약물학적 및/또는 독성학적 프로필에 영향을 미치는 검출 가능한 KIE를 생성할 수 있다. 일 실시형태에서, 중수소 풍부는 대사 동안 C-H 결합 절단의 부위에서 수행된다.

[0116] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 중수소 풍부한 5-아자시티딘 유사체를 제공하고, 5-아자시티딘 분자에서 하나 이상의 수소(들)는 중수소에 의해 동위원소상 풍부하다. 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물이 본 명세서에 제공된다:



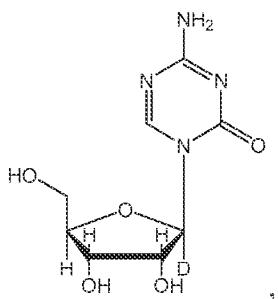
(I)

[0117]

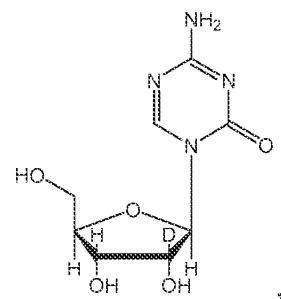
[0118] 식 중, 하나 이상의 Y 원자(들)(즉,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$  및  $Y^7$ )는 중수소에 의해 동위원소상 풍부한 수소(들)이고, 임의의 남은 Y 원자(들)는 비풍부 수소 원자(들)이다. 특정한 실시형태에서, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 표시된 Y 원자(들)는 중수소에 의해 동위원소상 풍부한 수소(들)이고, 임의의 남은 Y 원자(들)는 비풍부 수소(들)이다.

[0119]

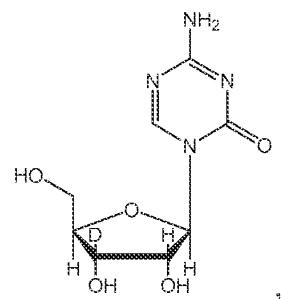
소정의 실시형태에서, 화합물(I)의 리보스 모이어티에서의 하나 이상의 Y 원자는 중수소 풍부하다. 특정한 예는 하기 화합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않고, 여기서 라벨 "D"는 중수소 풍부한 원자 위치, 즉 소정의 화합물을 포함하는 샘플이 중수소의 친연 풍부도를 초과하는 표시된 위치(들)에서 중수소 풍부를 가진다는 것을 나타낸다:



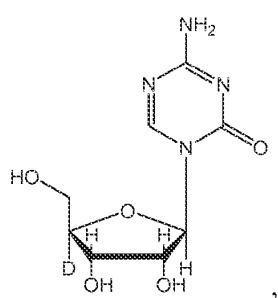
I-1



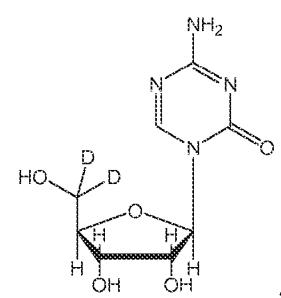
I-2



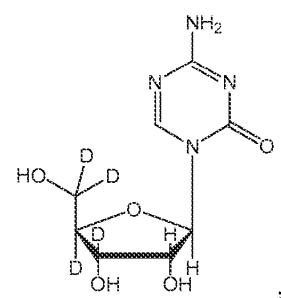
I-3



I-4



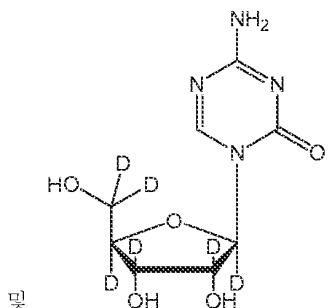
I-5



I-6

[0120]

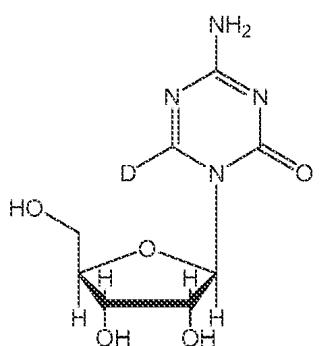
[0121]



I-7

[0122]

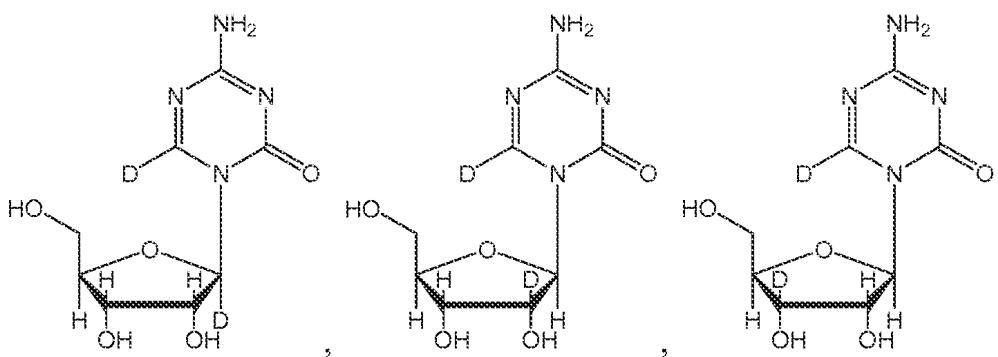
소정의 실시형태에서, 화합물(I)의 5-아자사이토신 모이어티에서의 Y 원자는 중수소 풍부하다. 특정한 예는 하기 화합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않고, 여기서 라벨 "D"는 중수소 풍부한 원자 위치, 즉 소정의 화합물을 포함하는 샘플이 중수소의 천연 풍부도를 초과하는 표시된 위치(들)에서 중수소 풍부를 가진다는 것을 나타낸다:



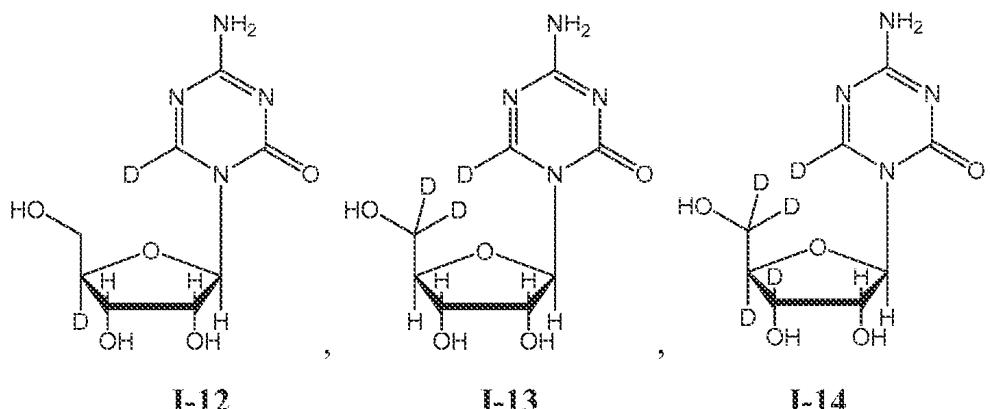
I-8

[0124]

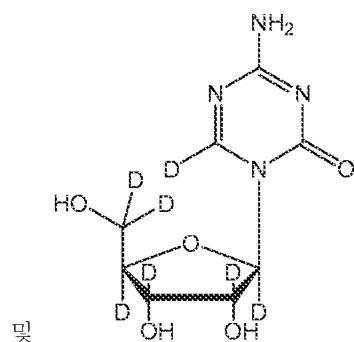
소정의 실시형태에서, 화합물(I)의 리보스 모이어티에서의 하나 이상의 Y 원자 및 5-아자사이토신 모이어티에서의 Y 원자는 중수소 풍부하다. 특정한 예는 하기 화합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않고, 여기서 라벨 "D"는 중수소 풍부한 원자 위치, 즉 소정의 화합물을 포함하는 샘플이 중수소의 천연 풍부도를 초과하는 표시된 위치(들)에서 중수소 풍부를 가진다는 것을 나타낸다:



[0126]



[0127]



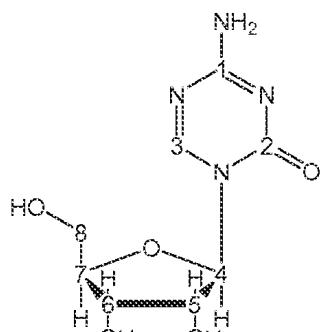
L-15

[0128]

하나 이상의 중수소(들)가 생리학적 조건 하에 수소와 교환 가능할 수 있는 것으로 이해된다.

[0130]

본 명세서에서 소정의 실시형태는 5-아자시티딘의 탄소-13 풍부한 유사체를 제공하고, 5-아자시티딘 분자에서의 하나 이상의 탄소(들)는 탄소-13에 의해 동위원소상 풍부하다. 소정의 실시형태에서, 하기 화학식 (II)의 화합물이 본 명세서에 제공된다:



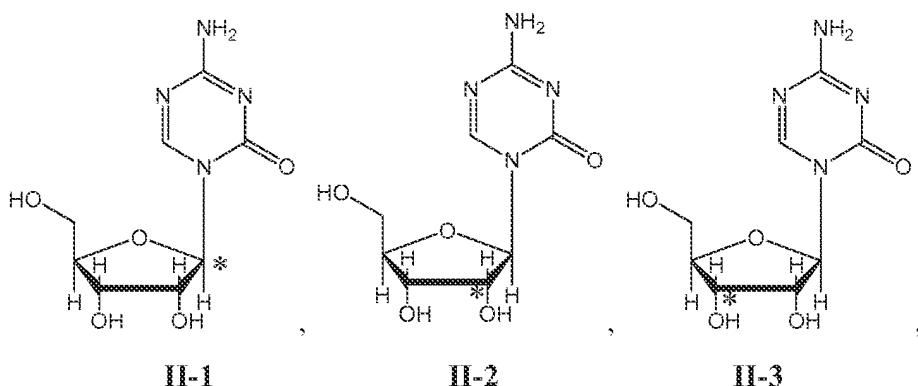
三

[0131]

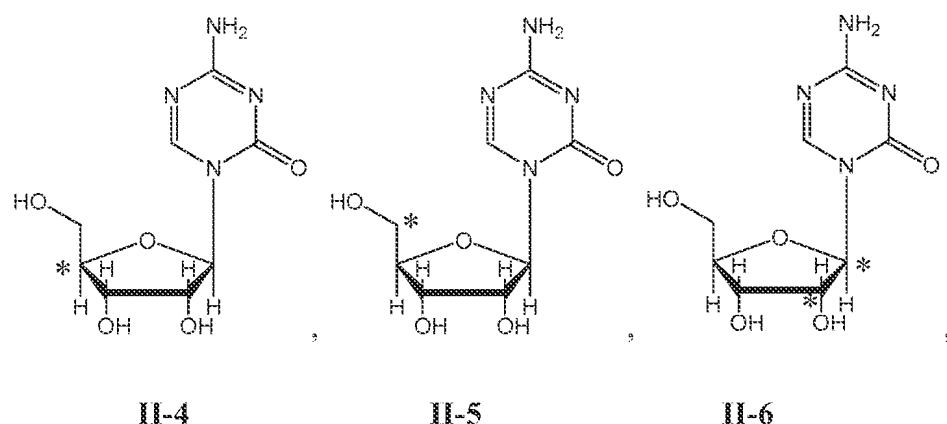
식 중, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 중 하나 이상은 탄소-13에 의해 동위원소상 풍부하고, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개의 임의의 남은 원자(들)는 비풍부 탄소 원자(들)이다. 특정한 실시형태에서, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개의 탄소 원자(들)(즉, 원자 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8)는 탄소-13에 의해 동위원소상 풍부하고, 임의의 남은 탄소 원자(들)는 비풍부하다.

[0133]

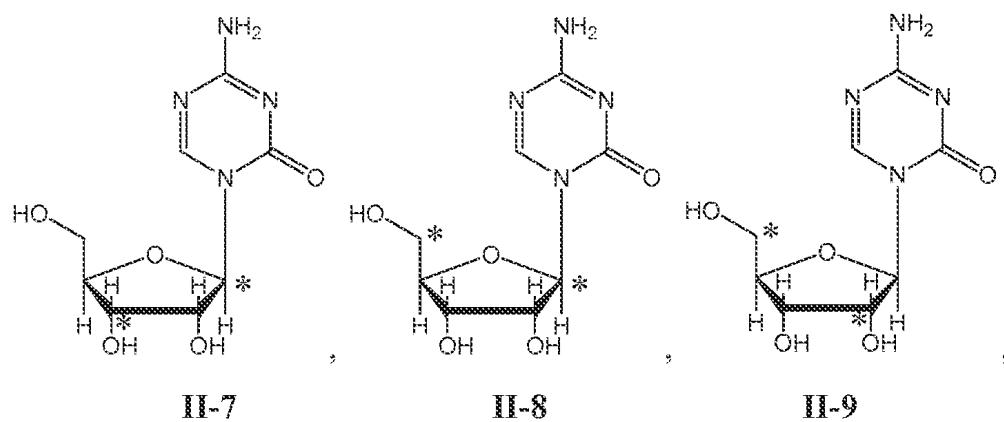
소정의 실시형태에서, 화합물(II)의 리보스 모이어티의 하나 이상의 탄소 원자(들)는 탄소-13에 의해 풍부하다. 특정한 예는 하기 화합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않고, 여기서 별표(\*)는 탄소-13 풍부한 원자 위치, 즉 소정의 화합물을 포함하는 샘플이 탄소-13의 천연 풍부도를 초과하는 표시된 위치(들)에서 탄소-13 풍부를 가진다는 것을 나타낸다:



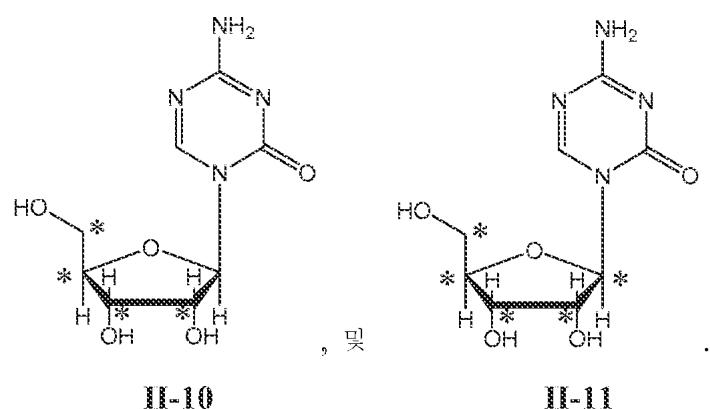
[0134]



[0135]



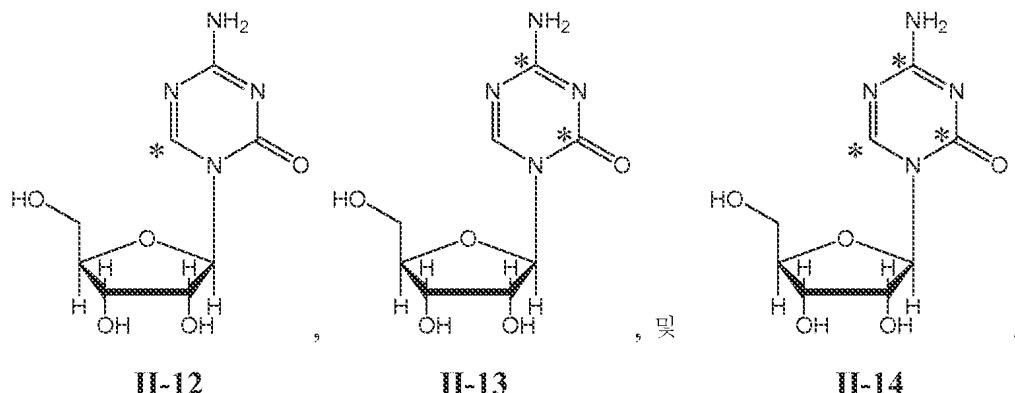
[0136]



[0137]

소정의 실시형태에서, 화합물(II)의 5-아자사이토신 모이어티의 하나 이상의 탄소 원자(들)는 탄소-13에 의해 풍부하다. 특정한 예는 하기 화합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않고, 여기서 별표 "\*"는 탄소-13 풍부한

원자 위치, 즉 소정의 화합물을 포함하는 샘플이 탄소-13의 천연 풍부도를 초과하는 표시된 위치(들)에서 탄소-13 풍부를 가진다는 것을 나타낸다:



[0139]

[0140] 소정의 실시형태에서, 리보스 모이어티에서의 하나 이상의 탄소 원자 및 화합물(II)의 5-아자사이토신 모이어티에서의 하나 이상의 탄소 원자는 탄소-13에 의해 풍부하고, 즉 리보스 모이어티에 대한 탄소-13 풍부 및 아자시토신 모이어티에 대한 탄소-13 풍부의 임의의 조합이 본 명세서에 포함된다.

[0141]

소정의 실시형태에서, 하나 이상의 수소(들)는 중수소(들)에 의해 풍부하고, 하나 이상의 탄소(들)는 탄소-13에 의해 풍부하고, 즉 중수소 풍부 및 5-아자시티딘의 탄소-13 풍부의 임의의 조합이 본 명세서에 포함된다.

[0142]

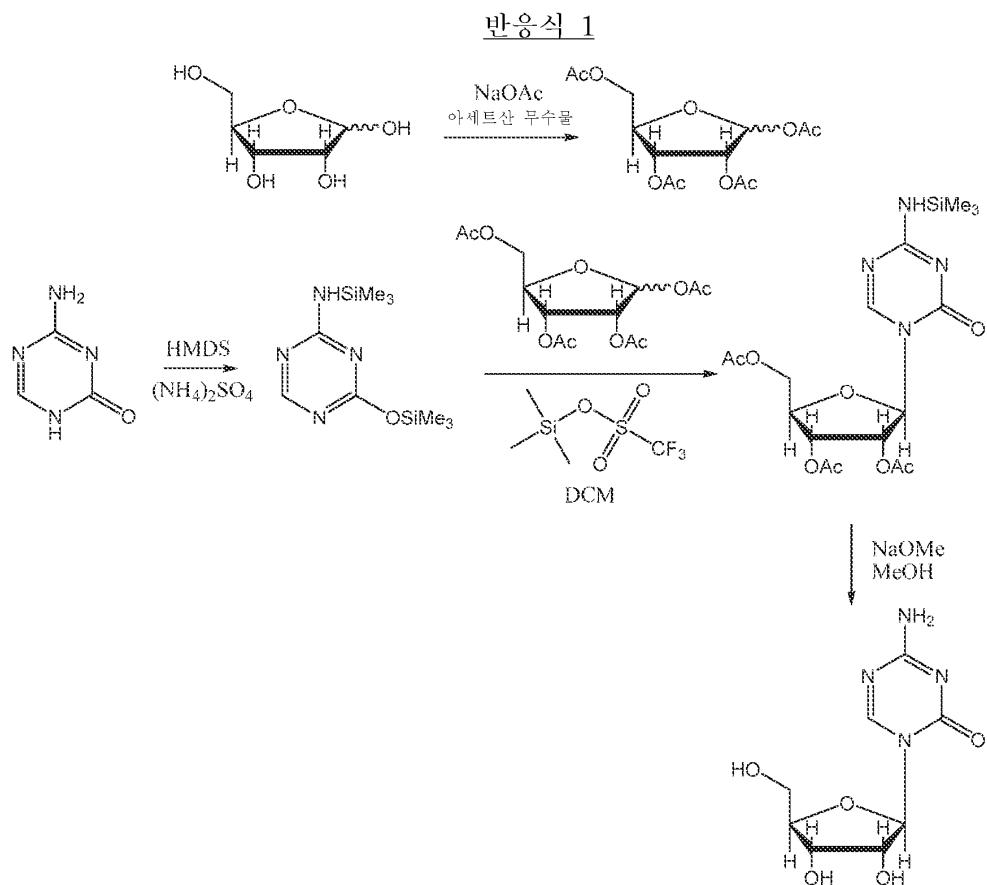
### 3. 동위원소상 풍부한 시티딘 유사체의 합성

[0143]

본 명세서에 기재된 화합물은 당해 분야의 당업자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 특정한 화합물은 당해 분야의 당업자에게 공지된 표준 합성 유기 화학 기법을 이용하여 합성된다. 몇몇 실시형태에서, 5-아자시티딘의 합성을 위한 공지된 절차를 사용하고, 시약, 출발 물질, 전구체 또는 중간체 중 하나 이상은 하나 이상의 중수소 풍부한 시약, 출발 물질, 전구체 또는 중간체 및/또는 하나 이상의 탄소-13 풍부한 시약, 출발 물질, 전구체 또는 중간체(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 하나 이상의 동위원소로 풍부한 시약, 출발 물질, 전구체 또는 중간체에 의해 대체된다. 동위원소상 풍부한 시약, 출발 물질, 전구체 또는 중간체는 상업적으로 이용 가능하거나, 당해 분야의 당업자에게 공지된 일상적 화학 반응에 의해 제조될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 경로는 미국 특허 제7,038,038호(본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 개시된 것에 기초한다.

[0144]

소정의 실시형태에서, 적합한 동위원소상 풍부한 출발 물질, 예컨대 중수소 풍부한 리보스, 중수소 풍부한 5-아자사이토신, 탄소-13 풍부 리보스 및/또는 탄소-13 풍부 5-아자사이토신은 상응하는 중수소 및/또는 탄소-13 풍부한 5-아자시티딘(반응식 1 참조)을 제조하기 위해 하기 일반 반응식에서 출발 물질로서 이용될 수 있다. 미국 특허 제7,038,038호에서의 절차에 따라, 5-아자사이토신은 실릴화 5-아자사이토신이 되도록 헥사메틸다이실라잔(HMDS)에 의해 처리된다. 테트라아세틸-D-리보스는 문헌[Brown *et al.*, Biochemical Preparations, 1955, 4, 70-76]에서의 절차에 따라 D-리보스를 아세트산 무수물에서의 아세트산나트륨과 반응시킴으로써 제조된다. 실릴화 5-아자사이토신은 TMS-트리플레이트의 존재 하에 테트라아세틸-D-리보스에 커플링되고, 생성된 보호된 5-아자시티딘은 메탄을 중의 나트륨 메톡사이드에 의해 처리되어 5-아자시티딘을 생성한다. 미국 특허 제7,038,038호를 참조한다.



[0145]

[0146]

몇몇 실시형태에서, 5-아자시티딘의 리보스 부분에서의 하나 이상의 수소 위치는 중수소에 의해 풍부하다. 이러한 5-아자시티딘 유사체는 상업용 공급원으로부터 구입되거나 문현 절차에 따라 제조된 적합한 중수소 풍부한 리보스로부터 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 중수소 풍부한 리보스 출발 물질의 특정한 예는 표 1에 기재된 하기 화합물을 포함하지만 이들로 제한되지는 않고, 이 화합물은 상응하는 중수소 풍부한 5-아자시티딘 유사체로 전환될 수 있다.

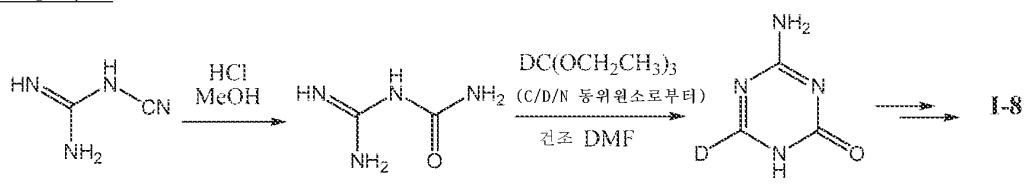
## 표 1

| 출발 물질  | 구조 | 공급원/참조문헌  | 5-아자시티딘 |
|--|----|---|---------|
|  |    |   | 생성물     |
| D- $\bar{r}$ ]보스-1-D                         |    | 캠브릿지 아이소토프 랩.<br>(Cambridge Isotope Lab.)                       | I-1     |
| D- $\bar{r}$ ]보스-2-D                         |    | 캠브릿지 아이소토프 랩.   | I-2     |
| D- $\bar{r}$ ]보스-3-D                         |    | 오미크론 바이오케미컬즈. 인크.<br>(Omicron Biochemicals, Inc.)               | I-3     |
| D- $\bar{r}$ ]보스-4-D                         |    | 오미크론 바이오케미컬즈. 인크.   | I-4     |
| D- $\bar{r}$ ]보스-<br>5,5'-D <sub>2</sub>     |    | 오미크론 바이오케미컬즈. 인크.   | I-5     |
| D- $\bar{r}$ ]보스-<br>3,4,5,5'-D <sub>4</sub> |    | 문헌[J. Am. Chem. Soc. 1996,<br>118, 7929-7940]에서의 절차에<br>따라 제조됨. | I-6     |

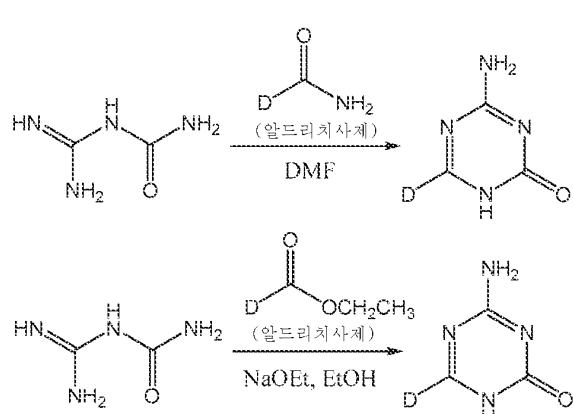
[0147]

[0148] 다른 실시형태에서, 5-아자시티딘의 5-아자사이토신 고리에서의 수소 위치는 중수소에 의해 풍부하다. 이러한 5-아자시티딘 유사체는 반응식 1에 따라 예를 들어 중수소화 5-아자사이토신으로부터 제조될 수 있다. 중수소화 5-아자사이토신은 반응식 2에 도시된 바와 같은 예를 들어 적합한 중수소화 시약으로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Grundmann *et al.*, Chem. Ber. 1954, 87, 19-24; Piskala *et al.*, in Zorbach and Tipson (eds.) Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, Vol. 1, Wiley Interscience, New York, 1968, 107-108; Piskala, Collect. Czech. Chem. Comm. 1967, 32, 3966-3976]을 참조한다.

## 반응식 2



5-아자시토신을 제조하기 위한 대안적인 조건:



[0149]

[0150]

다른 실시형태에서, 5-아자사이토신 고리에서의 수소 위치 및 5-아자시티딘의 리보스 부분에서의 하나 이상의 수소 위치 둘 다는 중수소에 의해 풍부화된다. 이러한 5-아자시티딘 유사체는 중수소화 5-아자사이토신에 의한 적합한 중수소화 리보스 출발 물질의 커플링인 예를 들어 반응식 1 후 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물 I-9, I-10, I-11, I-12, I-13 및 I-14는 표 1에 기재된 상응하는 중수소화 리보스 출발 물질 및 반응식 2에 따라 제조된 중수소화 5-아자사이토신으로부터 제조될 수 있다.

[0151]

몇몇 실시형태에서, 5-아자시티딘의 리보스 부분에서의 하나 이상의 탄소 원자는 탄소-13에 의해 풍부화된다. 이러한 5-아자시티딘 유사체는 상업용 공급원으로부터 구입되거나 문헌 절차에 따라 제조된 적합한 탄소-13 풍부 리보스로부터 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 탄소-13 풍부 리보스 출발 물질의 특정한 예는 표 2에 기재된 하기 화합물을 포함하지만 이들로 제한되지는 않고, 이 화합물은 상응하는 탄소-13 풍부 5-아자시티딘 유사체로 전환될 수 있다. (별표 "\*"는 탄소-13 풍부한 원자 위치를 나타낸다)

표 2

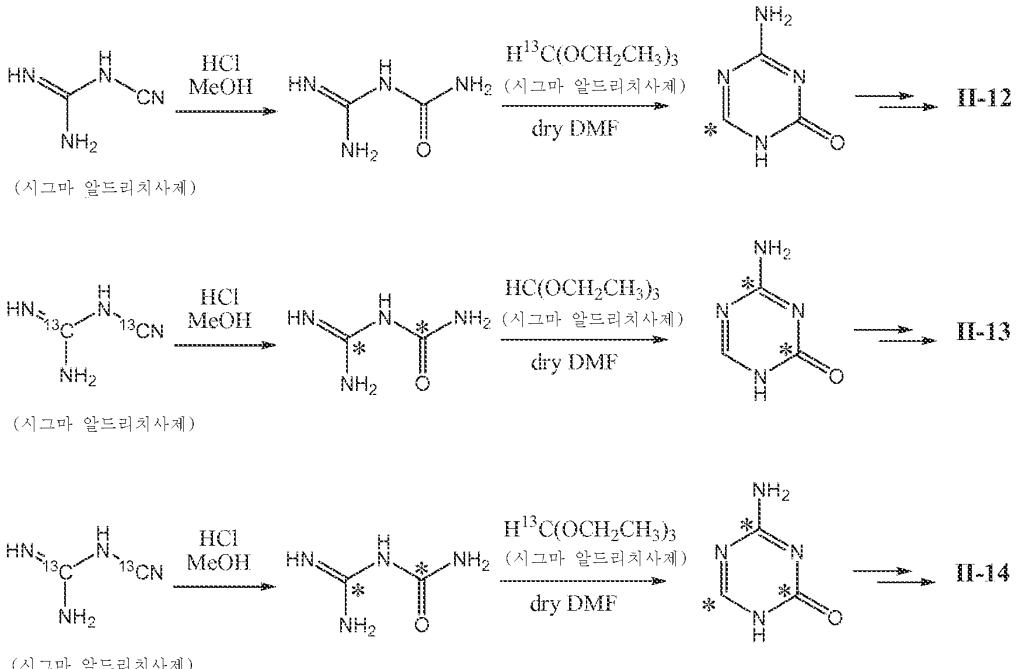
| 출발 물질   | 구조 | 공급원/참조문헌                    | 5-아자시티딘<br>생성물 |
|---|----|-----------------------------|----------------|
| D-리보스-1-<br><sup>13</sup> C                       |    | 시그마 알드리치<br>(Sigma Aldrich) | II-1           |
| D-리보스-2-<br><sup>13</sup> C                       |    | 시그마 알드리치                    | II-2           |
| D-리보스-3-<br><sup>13</sup> C                       |    | 오미크론 바이오케미컬즈.<br>인크.        | II-3           |
| D-리보스-4-<br><sup>13</sup> C                       |    | 오미크론 바이오케미컬즈.<br>인크.        | II-4           |
| D-리보스-5-<br><sup>13</sup> C                       |    | 캡브릿지 아이소토프 랩.               | II-5           |
| D-리보스-<br>1,2- <sup>13</sup> C <sub>2</sub>       |    | 시그마 알드리치                    | II-6           |
| D-리보스-<br>1,3- <sup>13</sup> C <sub>2</sub>       |    | 오미크론 바이오케미컬즈.<br>인크.        | II-7           |
| D-리보스-<br>1,5- <sup>13</sup> C <sub>2</sub>       |    | 오미크론 바이오케미컬즈.<br>인크.        | II-8           |
| D-리보스-<br>2,5- <sup>13</sup> C <sub>2</sub>       |    | 오미크론 바이오케미컬즈.<br>인크.        | II-9           |
| D-리보스-<br>2,3,4,5- <sup>13</sup> C <sub>4</sub>   |    | 시그마 알드리치                    | II-10          |
| D-리보스-<br>1,2,3,4,5- <sup>13</sup> C <sub>5</sub> |    | 캡브릿지 아이소토프 랩.               | II-11          |

[0152]

[0153]

다른 실시형태에서, 5-아자사이토신 고리에서의 하나 이상의 탄소 원자는 탄소-13에 의해 풍부화된다. 이러한 5-아자시티딘 유사체는 반응식 1에 따라 탄소-13 풍부 5-아자사이토신으로부터 제조될 수 있다. 탄소-13 풍부화 5-아자사이토신 중간체는 반응식 3에 도시된 바와 같은 적합한 탄소-13 풍부화 시약으로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Grundmann *et al.*, *Chem. Ber.* 1954, 87, 19-24; Piskala *et al.*, in *Zorbach and Tipson (eds.) Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, Vol. 1, Wiley Interscience, New York, 1968, 107-108; Piskala, *Collect. Czech. Chem. Comm.* 1967, 32, 3966-3976]을 참조한다.

### 반응식 3



[0154]

[0155]

다른 실시형태에서, 5-아자사이토신 고리에서의 하나 이상의 탄소 위치 및 5-아자시티딘의 리보스 부분에서의 하나 이상의 탄소 위치는 탄소-13에 의해 풍부화된다. 이러한 5-아자시티딘 유사체는 적합한 탄소-13 풍부 5-아자사이토신에 의한 적합한 탄소-13 풍부 리보스 출발 물질의 커플링인 반응식 1 후 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 표 2에 기재된 탄소-13 풍부 리보스 출발 물질 및 반응식 3에 따라 제조된 탄소-13 풍부 5-아자사이토신으로부터 제조될 수 있다.

[0156]

상기 기재된 경로 및 방법은 중수소 풍부 및 탄소-13 풍부 둘 다를 가지는 5-아자시티딘의 아이소토폴로그(isotopologue)를 제공하도록 변형될 수 있다.

[0157]

### C. 약제학적 제제

[0158]

#### 1. 개요

[0159]

본 명세서에서 실시형태는 하나 이상의 시티딘 유사체, 예를 들어 5-아자시티딘 및 임의적으로 투과 증대제를 포함하는 약제학적 제제 및 조성물을 포함하고, 상기 제제 및 조성물은 경구 투여를 위해 제조된다. 특정한 실시형태에서, 상기 제제 및 조성물은 실질적으로 위에서 시티딘 유사체의 방출을 위해 제조된다. 구체적인 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예를 들어 5-아자시티딘 및 약제학적 제제 및 조성물은 비정상 세포 증식과 연관된 질환 및 장애를 치료하기 위해 사용되고, 시티딘 유사체, 제제 및 조성물은 바람직하게는 실질적으로 위에서 시티딘 유사체의 방출을 위해 경구 투여를 위해 제조된다. 특정한 실시형태는 본 명세서에 제공된 바와 같은 특정한 의학 적응증을 치료하기 위한 약제학적 제제 및 조성물의 제조를 위한 하나 이상의 시티딘 유사체, 예를 들어 5-아자시티딘의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체를 포함하는 약제학적 제제 및 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에서 시티딘 유사체의 경구 전달을 위해 의도된다. 경구 전달 포맷은 정제, 캡슐, 캐플릿, 용액, 혼탁액 및 시럽을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않고, 캡슐화되거나 되지 않을 수 있는 복수의 과립, 비드, 분말 또는 펠렛을 또한 포함할 수 있다. 이러한 포맷은 시티딘 유사체를 함유하는 "약물 코어"라고 본 명세서에서 또한 언급될 수 있다.

[0160]

본 명세서에 특정한 실시형태는 정제 또는 캡슐인 고체 경구 제형을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 제제는 시티딘 유사체를 포함하는 정제이다. 소정의 실시형태에서, 제제는 시티딘 유사체를 포함하는 캡슐이다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 정제 또는 캡슐은 임의적으로 하나 이상의 부형제, 예컨대 유동화제, 희석제, 활택제, 착색제, 붕괴제, 과립화제, 결합제, 중합체 및 코팅제 등을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 제제는 속방형 정제이다. 소정의 실시형태에서, 제제는 예를 들어 실질적으로 위에서 API를 방출하는 제어 방출 정제이다. 소정의 실시형태에서, 제제는 경질 젤라틴 캡슐이다. 소정의 실시형태에서, 제제는 연질 젤라틴 캡슐이다. 소정의 실시형태에서, 캡슐은 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 캡슐이다. 소정의 실시형태에서, 제제는 속방형 캡슐이다. 소정의 실시형태에서, 제제는 예를 들어 실질적으로 위에서 API를 방출하는 속방 또는 제어 방출 캡슐이다. 소정의 실시형태에서, 제제는 투여 후 입에서 실질적으로 분해되는 빠르게 붕괴하는 정제이다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 실시형태는 비정상 세포 증식과 연관된 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 시티딘 유사체, 예를 들어 5-아자시티딘의 용도를 포괄하고, 조성물은 경구 투여를 위해 제조된다.

[0161]

## 2. 본 명세서에 제공된 소정의 제형의 성능

[0162]

소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등을 포함하는 제제는 경구 투여 시 API의 속방 방출을 수행한다. 특정한 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등을 포함하는 제제는 치료학적 또는 예방학적 유효량의 시티딘 유사체(및 임의적으로 하나 이상의 부형제)를 포함하고, 경구 투여 시 API의 속방 방출을 수행한다.

[0163]

소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등을 포함하는 제제는 경구 투여 시 실질적으로 위에서 API의 제어 방출을 수행한다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등을 포함하는 제제는 치료학적 또는 예방학적 유효량의 시티딘 유사체 및 실질적으로 위에서 시티딘 유사체를 방출할 수 있는 약물 방출 제어 성분을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 매트릭스(예를 들어, 중합체 매트릭스)는 시티딘 유사체의 방출을 제어하기 위해 제제에서 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 코팅 및/또는 웰은 실질적으로 위에서 시티딘 유사체의 방출을 제어하기 위해 제제에서 사용될 수 있다.

[0164]

소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등을 포함하는 제제는 경구 투여 시 실질적으로 위에서 API를 방출한다. 소정의 실시형태에서, 제제는 경구 투여 시 시티딘 유사체의 속방 방출을 수행한다. 소정의 실시형태에서, 제제는 임의적으로 약물 방출 제어 성분을 추가로 포함하고, 약물 방출 제어 성분은 시티딘 유사체의 방출이 실질적으로 위에서 발생하도록 조정된다. 특정한 실시형태에서, 약물 방출 제어 성분은 시티딘 유사체의 방출이 속방이고 실질적으로 위에서 발생하도록 조정된다. 특정한 실시형태에서, 약물 방출 제어 성분은 시티딘 유사체의 방출이 유지되고 실질적으로 위에서 발생하도록 조정된다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등을 포함하는 제제는 실질적으로 위에서 API를 방출하고, 후속하여 경구 투여 시장에서 API의 나머지를 방출한다.

[0165]

숙련된 실행자가 약물이 대상체의 위장관에서 방출되는지를 결정할 수 있는 방법은 당해 분야에 공지되어 있고, 다른 방법 중에서 위장관의 관련 부분에서 유체를 모의하는 생체 관련 매질에서 시험하는 예를 들어, 섬광조영술 연구를 포함한다.

[0166]

본 명세서에 특정한 실시형태는 동일한 시티딘 유사체의 SC 용량과 비교하여 제제가 경구로 투여된 대상체에서 특정한 노출을 달성하는 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 포함하는 약제학적 제제(예를 들어, 속방형 경구 제제 및/또는 실질적으로 위에서 API를 방출하는 제제)를 제공한다. 특정한 실시형태는 SC 용량과 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 약 100%의 노출을 달성하는 경구 제제를 제공한다.

[0167]

소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등을 포함하는 제제(예를 들어, 속방형 경구 제제 및/또는 실질적으로 위에서 API를 방출하는 제제)는 제제에서의 시티딘 유사체의 소정의 백분율이 경구 투여 시 전신으로 생체 이용가능하게 만든다. 소정의 실시형태에서, 대상체가 제제가 경구로 투여된 후, 제제에서의 시티딘 유사체는 위에서 실질적으로 흡수되고, 전신 노출을 통해 신체로 이용 가능해진다. 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체를 포함하는 제제의 경구 생체이용률은 제제에서의 시티딘 유사체의 전체 양의 예를 들어 약 1% 초과, 약 5% 초과, 약 10% 초과, 약 15% 초과, 약 20% 초과, 약 25% 초과, 약 30% 초과, 약 35% 초과, 약 40% 초과, 약 45% 초과, 약 50% 초과, 약 55% 초과, 약 60% 초과, 약 65% 초과, 약 70% 초과,

약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과 또는 약 100%이다.

[0168] 속련된 실행자가 대상체에서의 약물 제제의 경구 생체이용률을 평가할 수 있는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 이러한 방법은 최대 혈장 농도("Cmax"), 최대 혈장 농도의 시간("Tmax"), 또는 곡선 하 면적("AUC") 결정(이들로 제한되지는 않음)과 같은 소정의 투약 관련 매개변수의 비교를 포함한다.

[0169] 본 명세서에 특정한 실시형태는 제제가 경구로 투여된 대상체(예를 들어, 인간)에서 특정한 AUC 값(예를 들어, AUC(0-t) 또는 AUC(0-8))을 달성하는 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 포함하는 약제학적 제제(예를 들어, 속방형 경구 제제 및/또는 실질적으로 위에서 API를 방출하는 제제)를 제공한다. 특정한 실시형태는 적어도 약 25ng-시간/ml, 적어도 약 50ng-시간/ml, 적어도 약 75ng-시간/ml, 적어도 약 100ng-시간/ml, 적어도 약 150ng-시간/ml, 적어도 약 200ng-시간/ml, 적어도 약 250ng-시간/ml, 적어도 약 300ng-시간/ml, 적어도 약 350ng-시간/ml, 적어도 약 400ng-시간/ml, 적어도 약 450ng-시간/ml, 적어도 약 500ng-시간/ml, 적어도 약 550ng-시간/ml, 적어도 약 600ng-시간/ml, 적어도 약 650ng-시간/ml, 적어도 약 700ng-시간/ml, 적어도 약 750ng-시간/ml, 적어도 약 800ng-시간/ml, 적어도 약 850ng-시간/ml, 적어도 약 900ng-시간/ml, 적어도 약 950ng-시간/ml, 적어도 약 1000ng-시간/ml, 적어도 약 1100ng-시간/ml, 적어도 약 1200ng-시간/ml, 적어도 약 1300ng-시간/ml, 적어도 약 1400ng-시간/ml, 적어도 약 1500ng-시간/ml, 적어도 약 1600ng-시간/ml, 적어도 약 1700ng-시간/ml, 적어도 약 1800ng-시간/ml, 적어도 약 1900ng-시간/ml, 적어도 약 2000ng-시간/ml, 적어도 약 2250ng-시간/ml, 또는 적어도 약 2500ng-시간/ml의 AUC 값을 달성하는 경구 제제를 제공한다. 특정한 실시형태에서, AUC 결정은 투약 후 동물 또는 인간 지원자의 혈액 샘플로부터 얻은 시간-농도 약동학적 프로필로부터 얻어진다.

[0170] 본 명세서에 특정한 실시형태는 제제가 경구로 투여된 대상체에서 특정한 최대 혈장 농도("Cmax")를 달성한 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 포함하는 약제학적 제제(예를 들어, 속방형 경구 제제 및/또는 실질적으로 위에서 API를 방출하는 제제)를 제공한다. 특정한 실시형태는 적어도 약 25ng/ml, 적어도 약 50ng/ml, 적어도 약 75ng/ml, 적어도 약 100ng/ml, 적어도 약 150ng/ml, 적어도 약 200ng/ml, 적어도 약 250ng/ml, 적어도 약 300ng/ml, 적어도 약 350ng/ml, 적어도 약 400ng/ml, 적어도 약 450ng/ml, 적어도 약 500ng/ml, 적어도 약 550ng/ml, 적어도 약 600ng/ml, 적어도 약 650ng/ml, 적어도 약 700ng/ml, 적어도 약 750ng/ml, 적어도 약 800ng/ml, 적어도 약 850ng/ml, 적어도 약 900ng/ml, 적어도 약 950ng/ml, 적어도 약 1000ng/ml, 적어도 약 1100ng/ml, 적어도 약 1200ng/ml, 적어도 약 1300ng/ml, 적어도 약 1400ng/ml, 적어도 약 1500ng/ml, 적어도 약 1600ng/ml, 적어도 약 1700ng/ml, 적어도 약 1800ng/ml, 적어도 약 1900ng/ml, 적어도 약 2000ng/ml, 적어도 약 2250ng/ml, 또는 적어도 약 2500ng/ml의 시티딘 유사체의 Cmax를 달성한 경구 제제를 제공한다.

[0171] 본 명세서에 특정한 실시형태는 제제가 경구로 투여된 대상체에서 특정한 최대 혈장 농도("T<sub>max</sub>")의 시간을 달성한 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 포함하는 약제학적 제제(예를 들어, 속방형 경구 제제 및/또는 실질적으로 위에서 API를 방출하는 제제)를 제공한다. 특정한 실시형태는 약 10분 미만, 약 15분 미만, 약 20분 미만, 약 25분 미만, 약 30분 미만, 약 35분 미만, 약 40분 미만, 약 45분 미만, 약 50분 미만, 약 55분 미만, 약 60분 미만, 약 65분 미만, 약 70분 미만, 약 75분 미만, 약 80분 미만, 약 85분 미만, 약 90분 미만, 약 95분 미만, 약 100분 미만, 약 105분 미만, 약 110분 미만, 약 115분 미만, 약 120분 미만, 약 130분 미만, 약 140분 미만, 약 150분 미만, 약 160분 미만, 약 170분 미만, 약 180분 미만, 약 190분 미만, 약 200분 미만, 약 210분 미만, 약 220분 미만, 약 230분 미만 또는 약 240분 미만의 시티딘 유사체의 T<sub>max</sub>를 달성한 경구 제제를 제공한다. 특정한 실시형태에서, T<sub>max</sub> 값은 제제가 경구로 투여된 시간으로부터 측정된다.

[0172] 본 명세서에 특정한 실시형태는 경구 제형이 장용 코팅을 가지는 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 제공한다. 특정한 실시형태는 기공을 가지는 투과성 또는 부분적으로 투과성(예를 들어, "누수")인 장용 코팅을 제공한다. 특정한 실시형태에서, 투과성 또는 부분적으로 투과성인 장용 코팅 정제는 실질적으로 위에서 속방형 방식으로 5-아자시티딘을 방출한다.

### 3. 본 명세서에 제공된 소정의 제형의 설계

[0173] 예를 들어, 실질적으로 위에서의 방출을 위해 경구 투여 시 소정의 시티딘 유사체, 예를 들어 5-아자시티딘의 흡수 및/또는 효율적인 전달을 최대화하도록 설계된 제형이 본 명세서에 제공된다. 따라서, 본 명세서에서 소정의 실시형태는 예를 들어 실질적으로 위에서 경구 투여 시 API의 속방 방출을 위해 설계된 약제학적 부형제를 사용한 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등의 경구 제형을 제공한다. 특정한 속방형 제제는 특정한 양의 시티딘 유사체 및 임의적으로 하나 이상의 부형제를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 제제는 속방형 정제 또는 속

방형 캡슐(예컨대, 예를 들어 HPMC 캡슐)일 수 있다.

[0175] 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체를 포함하는 본 명세서에 제공된 제제(예를 들어, 속방형 경구 제제 및/또는 실질적으로 위에서 API를 방출하는 제제)를 제조하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제제는 예를 들어 관련 논문에 기재된 바대로 약제학적 제제의 분야에서 당해 분야의 당업자에게 공지된 종래의 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2000); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); Gibson, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, CRC Press (2001)]을 참조한다.

[0176] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제제(예를 들어, 속방형 경구 제제, 실질적으로 위에서 API를 방출하는 제제, 또는 실질적으로 입에서 용해되는 빠르게 붕괴하는 제제)는 특정한 양의 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등을 포함한다. 특정한 실시형태에서, 제제에서의 시티딘 유사체의 특정한 양은 예를 들어 약 10mg, 약 20mg, 약 40mg, 약 60mg, 약 80mg, 약 100mg, 약 120mg, 약 140mg, 약 160mg, 약 180mg, 약 200mg, 약 220mg, 적어도 약 240mg, 약 260mg, 약 280mg, 약 300mg, 약 320mg, 약 340mg, 약 360mg, 약 380mg, 약 400mg, 약 420mg, 약 440mg, 약 460mg, 약 480mg, 약 500mg, 약 600mg, 약 700mg, 약 800mg, 약 900mg, 약 1000mg, 약 1100mg, 약 1200mg, 약 1300mg, 약 1400mg, 약 1500mg, 약 1600mg, 약 1700mg, 약 1800mg, 약 1900mg, 약 2000mg, 약 2100mg, 약 2200mg, 약 2300mg, 약 2400mg, 약 2500mg, 약 3000mg, 약 4000mg 또는 약 5000mg이다. 특정한 실시형태에서, 제제에서의 시티딘 유사체의 특정한 양은 예를 들어 적어도 약 10mg, 적어도 약 20mg, 적어도 약 40mg, 적어도 약 60mg, 적어도 약 80mg, 적어도 약 100mg, 적어도 약 120mg, 적어도 약 140mg, 적어도 약 160mg, 적어도 약 180mg, 적어도 약 200mg, 적어도 약 220mg, 적어도 약 240mg, 적어도 약 260mg, 적어도 약 280mg, 적어도 약 300mg, 적어도 약 320mg, 적어도 약 340mg, 적어도 약 360mg, 적어도 약 380mg, 적어도 약 400mg, 적어도 약 420mg, 적어도 약 440mg, 적어도 약 460mg, 적어도 약 480mg, 적어도 약 500mg, 적어도 약 600mg, 적어도 약 700mg, 적어도 약 800mg, 적어도 약 900mg, 적어도 약 1000mg, 적어도 약 1100mg, 적어도 약 1200mg, 적어도 약 1300mg, 적어도 약 1400mg, 적어도 약 1500mg, 적어도 약 1600mg, 적어도 약 1700mg, 적어도 약 1800mg, 적어도 약 1900mg, 적어도 약 2000mg, 적어도 약 2100mg, 적어도 약 2200mg, 적어도 약 2300mg, 적어도 약 2400mg, 적어도 약 2500mg, 적어도 약 3000mg, 적어도 약 4000mg 또는 적어도 약 5000mg이다.

[0177] 소정의 실시형태에서, 제제는 정제이고, 정제는 표준, 분야 인정 정제 처리 절차 및 장비를 사용하여 제조된다. 소정의 실시형태에서, 정제를 형성하는 방법은, 단독의 또는 하나 이상의 부형제, 예컨대 담체, 첨가제, 중합체 등과 조합된, 시티딘 유사체를 포함하는 분말화, 결정질 및/또는 과립 조성물의 직접 압축이다. 소정의 실시형태에서, 직접 압축에 대한 대안으로서, 정제는 습식 과립화 또는 건식 과립화 공정을 사용하여 제조될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 정제는 축축한 또는 달리 다루기 쉬운 재료로 시작하여 압축보다는 성형된다. 소정의 실시형태에서, 압축 및 과립화 기법을 사용한다.

[0178] 소정의 실시형태에서, 제제는 캡슐이고, 캡슐은 표준, 분야 인정 캡슐 처리 절차 및 장비를 사용하여 제조된다. 소정의 실시형태에서, 연질 젤라틴 캡슐이 제조될 수 있고, 캡슐은 시티딘 유사체 및 식물성 오일 또는 비수성, 수흔화성 재료, 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜 등의 혼합물을 함유한다. 소정의 실시형태에서, 경구 분체 담체, 예컨대 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨, 감자 전분, 옥수수 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로스 유도체 또는 젤라틴과 조합되어 시티딘 유사체의 과립을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐이 제조될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 젤라틴 및 소량의 가소제, 예컨대 글라이세롤을 포함하는 캡슐 조성물로부터 경질 젤라틴 캡슐 셀이 제조될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 젤라틴에 대한 대안으로서, 캡슐 셀은 탄수화물 재료로 제조될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 캡슐 조성물은 필요한 바대로 중합체, 착색제, 향료 및 불투명화제를 추가적으로 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 캡슐은 HPMC를 포함한다.

[0179] 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등의 제제는 시티딘 유사체의 상당한 가수분해 분해를 발생시키지 않으면서 수성 용매를 사용하여 제조된다. 특정한 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등의 제제는 제제에서의 시티딘 유사체의 상당한 가수분해 분해를 발생시키지 않으면서 수성 용매를 사용하여 약물 코어에 도포된 코팅을 함유하는 정제이다. 소정의 실시형태에서, 물은 약물 코어를 코팅하기 위한 용매로서 사용된다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체의 경구 제형은 수성 용매를 사용하여 약물 코어에 도포된 필름 코트를 함유하는 정제이다. 특정한 실시형태에서, 물은 필름 코팅을 위한 용매로서 사용된다. 특정한 실시형태에서, 시티딘 유사체를 함유하는 정제는 약제학적 조성물의 분해를 실행하지 않으면서 수성 용매를 사용하여 필름 코팅된다. 특정한 실시형태에서, 물은 약제학적 조성물의 분해를 실행하지 않으면서 필름 코팅 용매로서 사용된다. 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘 및 수성 필름 코팅을 포함하는 경구 제형은 경구 전달 시

속방 약물 방출을 수행한다. 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘 및 수성 필름 코팅을 포함하는 경구 제형은 경구 투여 시 상부 위장관, 예를 들어 위로 제어 약물 방출을 수행한다. 특정한 실시형태에서, 수성 기반 필름 코팅을 가지는 정제는 API로서 5-아자시티딘을 포함한다.

[0180] 소정의 실시형태에서, a) 특정한 양의 시티딘 유사체; b) 실질적으로 상부 위장관, 예를 들어 위에서 시티딘 유사체의 방출을 제어하기 위한 약물 방출 제어 성분; 및 c) 임의적으로 하나 이상의 부형제를 포함하는, 실질적으로 위에서 시티딘 유사체를 방출하는 시티딘 유사체의 경구 투여를 위한 제어 방출 약제학적 제제가 본 명세서에 제공된다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형은 약제학적 조성물 및 임의적인 부형제를 포함하는 약물 코어를 포함하는 제어 방출 정제 또는 캡슐로서 제조된다. 임의적으로, "시일 코트" 또는 "쉘"이 적용된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체를 포함하는 본 명세서에 제공된 제제는 치료학적 유효량의 시티딘 유사체, 경구 투여 시 실질적으로 위에서 시티딘 유사체의 방출을 제어하는 약물 방출 제어 성분 및 임의적으로 하나 이상의 부형제를 포함하는 제어 방출 정제 또는 캡슐이다.

[0181] 특정한 실시형태는 제제의 위 보유 및 실질적으로 위에서 중합체 매트릭스로부터 시티딘 유사체의 지속 방출을 수행하기 위해 위액에 노출 시 팽윤하는 중합체 매트릭스인 약물 방출 제어 성분을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 이러한 제제는 제조 동안 적합한 중합체 매트릭스로 시티딘 유사체의 혼입에 의해 제조될 수 있다. 이러한 제제의 예는 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Shell 등의 미국 특허 공보 제2002/0051820호(출원 제09/990,061호); Shell 등의 미국 특허 공보 제2003/0039688호(출원 제10/045,823호); Gusler 등의 미국 특허 공보 제2003/0104053호(출원 제10/029,134호)](이들 각각은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)을 참조한다.

[0182] 소정의 실시형태에서, 약물 방출 제어 성분은 약물 함유 코어를 둘러싼 쉘을 포함할 수 있고, 쉘은 예를 들어 코어로부터의 시티딘 유사체의 확산을 허용하고, 위에 보유된 크기로 위액에 대한 노출 시 팽윤함으로써 제제의 위 보유를 촉진함으로써 코어로부터 시티딘 유사체를 방출한다. 소정의 실시형태에서, 이러한 제제는 약물 코어를 형성하기 위해 시티딘 유사체 및 하나 이상의 부형제의 혼합물을 처음에 압축하거나, 쉘을 형성하기 위해 약물 코어에 대해 또 다른 분말화 혼합물을 압축하거나, 적합한 재료로 제조된 캡슐 쉘에 의해 약물 코어를 둘러싸면서 제조될 수 있다. 이러한 제제의 예는 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Berner 등의 미국 특허 공보 제2003/0104062호 출원 제10/213,823호)](본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)을 참조한다.

[0183] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 제공하고, 제형은 종래의 장용 코팅에서 기공을 함유한다. 특정한 실시형태에서, 시티딘 유사체의 경구 제형은 기공을 가지는 투과성 또는 부분적으로 투과성(예를 들어, "누수")인 장용 코팅을 함유하는 정제이다. 특정한 실시형태에서, 투과성 또는 부분적으로 투과성인 장용 코팅된 정제는 정제로부터 주로 상부 위장관, 예를 들어 위로 시티딘 유사체의 방출을 제어한다. 특정한 실시형태에서, 투과성 또는 부분적으로 투과성인 장용 코팅된 정제는 5-아자시티딘을 포함한다. 특정한 실시형태에서, 시티딘 유사체의 나머지는 후속하여 위를 지나(예를 들어, 장에서) 방출된다.

[0184] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 제제는 시티딘 유사체를 포함하는 압축 정제이다. 시티딘 유사체 이외에, 정제는 (a) 원하는 크기의 정제를 제조하기 위해 제제로 필요한 벌크를 첨가할 수 있는, 희석제 또는 충전제; (b) 제제의 입자의 접착을 촉진하여, 과립화가 제조되며 하고 최종 정제의 통합성을 유지시키는, 결합제 또는 접착제; (c) 투여 후 개선된 약물 이용가능성을 위해 더 작은 입자로 정제의 파괴를 촉진할 수 있는, 붕괴제 또는 붕괴 물질; (d) 정제 다이로 타정 재료의 흐름을 증대시키고, 편치 및 다이의 마모를 최소화하고, 편치 및 다이로의 충전 재료의 접착을 방지하고 광택을 가지는 정제를 제조하는, 접착방지제, 유동화제, 활택제 또는 활택 물질; 및 (e) 기타 부가물, 예컨대 착색제 및 향료를 포함하는 하나 이상의 부형제를 임의적으로 포함한다. 압축 후, 본 명세서에 제공된 정제는 본 명세서에 기재된 바와 같은 다양한 재료에 의해 코팅될 수 있다.

[0185] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 제제는 시티딘 유사체의 다중 압축 정제이다. 다중 압축 정제는 충전 재료를 단일 압축 초과로 처리함으로써 제조된다. 결과는 다중 정제 또는 정제 내 정제일 수 있고, 내부 정제는 시티딘 유사체 및 임의적으로 하나 이상의 부형제를 포함하는 코어이고, 외부 부분은 쉘이고, 쉘은 하나 이상의 부형제를 포함하고, 시티딘 유사체를 함유하거나 함유하지 않을 수 있다. 충으로 된 정제는 다이에서 충전 재료의 부분의 초기 압축, 이어서 추가적인 충전 재료의 압축에 의해 별개의 충전의 수에 따라 2층 또는 3층 정제를 형성함으로써 제조될 수 있다. 각각의 층은 단계적 약물 방출을 위해, 또는 단순히 다중 정제의 독특한 외관을 위해 화학적 또는 물리적 불상용성의 이유로 서로로부터 분리된 상이한 치료제, 또는 동일한 치료제를 함유할 수 있다. 충전의 각각의 부분은 구별되게 보이는 정제를 제조하기 위해 상이하게 착색될 수

있다. 내부 코어로서 압축 정제를 가지는 정제의 제조에서, 특수 기계는 둘러싼 충전 재료의 후속 압축을 위해 미리 형성된 정제를 다이 내에 정확하게 놓기 위해 사용될 수 있다.

[0186] 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체의 압축 정제는 착색 또는 비착색 당 층에 의해 코팅될 수 있다. 코팅은 수용성일 수 있고, 경구 섭취 후 빨리 용해될 수 있다. 당 코팅은 환경으로부터 둘러싼 약물을 보호하고 장벽에 불쾌한 맛 또는 냄새를 제공할 목적으로 위해 작용할 수 있다. 당 코팅은 또한 압축 정제의 외관을 허용하고 제조사의 정보를 확인하는 각인을 허용할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 당 코팅된 정제는 원래 보호되지 않은 정제보다 50% 크거나 무거울 수 있다. 정제의 당 코팅은 (1) 방수 및 실링(필요한 경우); (2) 하위코팅; (3) 평탄화 및 최종 둑글게 함; (4) 최종처리 및 착색(필요한 경우); (5) 각인(필요한 경우); 및 (6) 연마의 임의적인 단계로 분할될 수 있다.

[0187] 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체의 압축 정제는 필름 코팅될 수 있다. 필름 코팅된 정제는 정제에 스킨 유사 필름을 형성할 수 있는 중합체의 박층에 의해 코팅된 압축 정제일 수 있다. 필름은 보통 착색되고, 더 내구적이고, 덜 벌키하고, 도포에 덜 시간 소모적인 이점을 가진다. 이의 조성에 의해, 코팅은 위장관 내의 원하는 위치에서 코어 정제를 과열시키고 노출시키도록 설계될 수 있다. 압축 정제에 대해 플라스틱 유사 재료의 얇은 스킨 치밀 코팅을 놓는 필름 코팅 공정은 원래 압축된 정제와 본질적으로 동일한 중량, 형상 및 크기를 가지는 코팅된 정제를 생성할 수 있다. 필름 코팅은 정제가 매력적이고 구별되게 만들도록 착색될 수 있다. 필름 코팅 용액은 비수성 또는 수성일 수 있다. 특정한 실시형태에서, 비수성 용액은 정제에 원하는 코팅을 제공하기 위해 하기 유형의 재료 중 하나 이상을 임의적으로 함유할 수 있다: (1) 종래의 코팅 조건 하에 재현 가능하고 다양한 정제 형상에 적용 가능한 평탄하고 얇은 필름을 형성할 수 있는 필름 형성제, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 등; (2) 체액에 의한 침투 및 약물의 치료학적 이용 가능성을 보장하도록 필름에 수용성 또는 투과성을 제공하는 합금 물질, 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜 등; (3) 코팅의 가요성 및 탄성을 제공하고 이에 따라 내구성을 제공하는 가소제, 예컨대 캐스터유 등; (4) 도포 동안 필름의 분산성을 증대시키기 위한 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 유도체 등; (5) 코팅 정제의 외관이 매력적이고 구별 가능하게 만드는 불투명화제 및 착색제, 예컨대 불투명화제로서의 이산화티탄 및 착색제로서의 FD&C 또는 D&C 염료; (6) 대상체에 대한 정제의 수용성을 증대시키기 위한 감미료, 향료 또는 아로마, 예컨대 감미료로서의 사카린 및 향료 또는 아로마로서의 바닐린 등; (7) 별개의 연마 조작 없이 정제에 광택을 제공하는 광택제, 예컨대 비즈왁스 등; 및 (8) 효과적이지만 빠른 조작을 허용하면서 정제에 대한 다른 성분의 분산을 허용하여 신속한 증발을 허용하는 휘발성 용매, 예컨대 알콜-아세톤 혼합물 등. 소정의 실시형태에서, 수성 필름 코팅 제제는 하기 중 하나 이상을 함유할 수 있다: (1) 필름 형성 중합체, 예컨대 하이드록시프로필 메틸-셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 메틸-셀룰로스로서 셀룰로스 에터 중합체 등; (2) 가소제, 예컨대 글라이세린, 프로필렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜, 다이에틸 프탈레이트 및 다이뷰틸 수바세테이트 등; (3) 착색제 및 불투명화제, 예컨대 FD&C 또는 D&C 레이크스 및 산화철 안료 등; 또는 (4) 비히클, 예컨대 물 등.

[0188] 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체의 압축 정제는 압축 코팅될 수 있다. 과립화 또는 분말의 형태의 코팅 재료는 특수 정제 프레스에 의해 약물의 정제 코어로 압축될 수 있다.

[0189] 소정의 실시형태에서, 약제학적 제제는 시티딘 유사체의 젤라틴 코팅된 정제이다. 젤라틴 코팅된 정제는 코팅된 생성물이 동일한 양의 분말로 충전된 캡슐보다 더 적게 하는 캡슐 형상의 압축 정제이다. 젤라틴 코팅은 삼키기가 수월하게 하고, 비실링된 캡슐과 비교하여, 젤라틴 코팅된 정제는 더 개봉 흔적(tamper-evident)이 보일 수 있다.

[0190] 소정의 실시형태에서, 약제학적 제제는 시티딘 유사체의 설하 정제일 수 있다. 설하 정제는 경구 점막을 통해 흡수를 위해 혀 아래에서 용해하도록 의도된다. 설하 정제는 즉각적으로 용해되고 약물의 신속한 방출을 제공할 수 있다.

[0191] 소정의 실시형태에서, 약제학적 제제는 시티딘 유사체의 속방형 정제이다. 소정의 실시형태에서, 속방형 정제는 임의의 특수 속도 제어 특징, 예컨대 특수 코팅 및 다른 기법 없이 예를 들어 API를 봉괴시키고 방출하도록 설계된다. 소정의 실시형태에서, 제제는 예를 들어 투여 후 실질적으로 입에서 용해하는 신속히 봉괴하는 정제이다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 제제는 시티딘 유사체의 연장 방출 정제이다. 소정의 실시형태에서, 연장 방출 정제는 실질적으로 위에서 연장된 기간에 걸쳐 예를 들어 API를 방출하도록 설계된다.

[0192] 소정의 실시형태에서, 압축 정제는 습식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 습식 과립화는 압축 정제의 제조를 위해 널리 사용되는 방법이고, 특정한 실시형태에서, 하나 이상의 하기 단계를 요한다: (1) 성분의 청량 및 블렌딩; (2) 축축한 냉어리의 제조; (3) 펠렛 또는 과립으로의 축축한 냉어리의 스크리닝; (4) 과립화의 건조; (5)

건식 스크리닝에 의한 사이징; (6) 활택제의 첨가 및 블렌딩; 및 (7) 압축에 의한 타정.

[0193]

소정의 실시형태에서, 압축 정제는 건식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 건식 과립화 방법에 의해, 분말 혼합물은 큰 조작으로 압축되고, 후속하여 과립으로 분해되고 사이징된다. 이 방법에 의하지만, 활성 성분 또는 희석제 중 어느 하나는 점착 특성을 가진다. 성분의 청량 및 혼합 후, 분말 혼합물은 큰 편평한 정제 또는 펠렛으로 슬러깅 또는 압축될 수 있다. 슬러그는 이후 손에 의해 또는 밀에 의해 파괴되고, 사이징을 위해 원하는 메쉬의 스크린을 통해 통과한다. 활택제는 일반 방식으로 첨가되고, 정제는 압축에 의해 제조된다. 대안적으로, 슬러깅 대신에, 고압 롤러를 통해 분말을 프레싱함으로써 이의 밀도를 증가시키기 위해 분말 압축장치를 사용할 수 있다. 압축 재료는 이후 분해되고, 사이징되고 활택화되고, 정제는 일반 방식으로 압축에 의해 제조된다. 롤러 압축 방법은 대개 슬러깅에 대해 바람직하다. 롤러 압축 제제에 사용된 결합제는 메틸셀룰로스 또는 하이드록실-메틸셀룰로스를 포함하고, 우수한 정제 경도 및 취성을 생성할 수 있다.

[0194]

소정의 실시형태에서, 압축 정제는 직접 압축에 의해 제조될 수 있다. 여러 과립화학물질은 습식 또는 건식 과립화의 필요 없이 타정기에서 직접적으로 압축되게 하는 자유 유동 및 점착 특성을 보유한다. 이 품질을 보유하지 않는 화학물질의 경우, 직접 압축에 의한 정제의 제조를 위해 필요한 품질을 부여하기 위해 특수 약제학적 부형제를 사용할 수 있다. 특정한 타정 부형제는 예를 들어 충전제, 예컨대 건조 분무된 락토스, 알파-모노수화물 락토스의 미세결정, 수크로스 전화 사탕옥수수 전분 혼합물, 미결정질 셀룰로스, 결정질 말토스 및 인산이칼슘; 붕괴제, 예컨대 직접 압축 전분, 나트륨 카복시메틸 전분, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스 섬유 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 활택제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 탈크; 및 유동화제, 예컨대 품드 이산화규소를 포함한다.

[0195]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 정제는 성형에 의해 제조될 수 있다. 성형된 정제에 대한 기제는 일반적으로 분말화 수크로스의 부분 존재 또는 부재 하에 미세 분말화 락토스의 혼합물이다. 충전의 제조 시, 약물은 균일하게 기하 희석에 의해 기제와 혼합된다. 분말 혼합물은 분말이 압축될 수 있도록 이것을 축축하게 하기에 오직 충분한 물 및 알콜의 혼합물에 의해 습윤될 수 있다. 락토스/수크로스 기제의 부분에서 물의 용매 작용은 건조 시 분말 혼합물의 결합을 수행한다. 알콜 부분은 건조 과정을 앞당긴다.

[0196]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 제제는 "약물 코어"를 형성하기 위해 시티딘 유사체 및 임의적으로 하나 이상의 부형제를 함유한다. 임의적인 부형제는 예를 들어 당해 분야에 공지된 바와 같은 예를 들어 희석제(벌크화제), 활택제, 붕괴제, 충전제, 안정화제, 계면활성제, 보존제, 착색제, 항료, 결합제, 부형제지지체, 유동화제, 투과 증대 부형제, 가소제 등을 포함한다. 몇몇 물질이 약제학적 조성물에서 하나 초과의 목적을 제공하는 것으로 당해 분야의 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 몇몇 물질은 압축 후 정제를 함께 고정하도록 돋는 결합제이지만, 또한 표적 전달 부위에 도달하면 정제를 파괴시키는 것을 돋는 붕괴제이다. 사용하기 위한 부형제 및 양의 선택은 표준 절차 및 당해 분야에 이용 가능한 논문을 고려하여 경험에 기초하여 제제 과학자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0197]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제제는 하나 이상의 결합제를 포함한다. 결합제는 예를 들어 정제에 점착 품질을 부여하고 따라서 정제가 압축 후 온전히 있도록 보장하도록 사용될 수 있다. 적합한 결합제는 무엇보다도 전분(옥수수 전분 및 전호화 전분 포함), 젤라틴, 당(수크로스, 글루코스, 텍스트로스 및 락토스 포함), 폴리에틸렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜, 왁스 및 천연 및 합성 검, 예를 들어 아카시아 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스 중합체(하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 등 포함), 비검, 카보머(예를 들어, 카보폴), 나트륨, 텍스트린, 구아 검, 수소화 식물성 오일, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토덱스트린, 폴리메타크릴레이트, 포비돈(예를 들어, 콜리돈(KOLLIDON), 플라스돈(PLASDONE)), 미결정질 셀룰로스를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 결합제는 또한 예를 들어 아카시아, 한천, 알긴산, 카보머, 카라기난, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 세라토니아, 키토산, 과자용 설탕, 코포비돈, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 클라이세릴 베헤네이트, 구아 검, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 전분, 하이프로멜로스 이눌린, 락토스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토덱스트린, 말토스, 메틸셀룰로스, 폴록사머, 폴리카보필, 폴리덱스트로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리메틸아크릴레이트, 포비돈, 알긴산나트륨, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 전분, 전호화 전분, 스테아르산, 수크로스 및 제인을 포함한다. 결합제는 적절하게 결정되는 약물 코어에 대해 약물 코어의 약 2% w/w의 양; 약물 코어의 약 4% w/w의 양; 약물 코어의 약 6% w/w의 양; 약물 코어의 약 8% w/w의 양; 약물 코어의 약 10% w/w의 양; 약물 코어의 약 12% w/w의 양; 약물 코어의 약 14% w/w의 양; 약물 코어의 약 16% w/w의 양; 약물 코어의 약 18% w/w의 양; 약물 코어의 약 20% w/w의 양; 약물 코어의 약 22% w/w의 양; 약물 코어의 약 24% w/w의 양; 약물

코어의 약 26% w/w의 양; 약물 코어의 약 28% w/w의 양; 약물 코어의 약 30% w/w의 양; 약물 코어의 약 32% w/w의 양; 약물 코어의 약 34% w/w의 양; 약물 코어의 약 36% w/w의 양; 약물 코어의 약 38% w/w의 양; 약물 코어의 약 40% w/w의 양; 약물 코어의 약 42% w/w의 양; 약물 코어의 약 44% w/w의 양; 약물 코어의 약 46% w/w의 양; 약물 코어의 약 48% w/w의 양; 약물 코어의 약 50% w/w의 양; 약물 코어의 약 52% w/w의 양; 약물 코어의 약 54% w/w의 양; 약물 코어의 약 56% w/w의 양; 약물 코어의 약 58% w/w의 양; 약물 코어의 약 60% w/w의 양; 약물 코어의 약 62% w/w의 양; 약물 코어의 약 64% w/w의 양; 약물 코어의 약 66% w/w의 양; 약물 코어의 약 68% w/w의 양; 약물 코어의 약 70% w/w의 양; 약물 코어의 약 72% w/w의 양; 약물 코어의 약 74% w/w의 양; 약물 코어의 약 76% w/w의 양; 약물 코어의 약 78% w/w의 양; 약물 코어의 약 80% w/w의 양; 약물 코어의 약 82% w/w의 양; 약물 코어의 약 84% w/w의 양; 약물 코어의 약 86% w/w의 양; 약물 코어의 약 88% w/w의 양; 약물 코어의 약 90% w/w의 양; 약물 코어의 약 92% w/w의 양; 약물 코어의 약 94% w/w의 양; 약물 코어의 약 96% w/w의 양; 약물 코어의 약 98% w/w의 양, 또는 이것 초과일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 특정한 결합제의 적합한 양은 당해 분야의 당업자에 의해 결정된다.

[0198] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제제는 하나 이상의 희석제를 포함한다. 희석제는 예를 들어 벌크를 증가시키기 위해 사용될 수 있어서, 실제 크기 정제가 궁극적으로 제공된다. 적합한 희석제는 무엇보다도 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분, 미결정질 셀룰로스(예를 들어, 아비셀(AVICEL)), 초미세 셀룰로스, 전호화 전분, 탄산칼슘, 황산칼슘, 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 이염기성 인산칼슘 2수화물, 삼염기성 인산칼슘, 카올린, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 만니톨, 폴리메타크릴레이트(예를 들어, 유드라짓(EUDRAGIT)), 염화칼륨, 염화나트륨, 소르비톨 및 탈크를 포함한다. 희석제는 또한 예를 들어 알긴산마그네슘, 탄산칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로스 아세테이트, 암축 가능한 당, 과자용 설탕, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에리쓰리톨, 에틸셀룰로스, 프리토스, 퓨마르산, 글라이세릴 팔미토스테아레이트, 이소말트, 카올린, 라시톨, 락토스, 만니톨, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 말토스, 중쇄 트라이글라이세라이드, 미결정질 셀룰로스, 미결정질 규화 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 폴리텍스트로스, 폴리메틸아크릴레이트, 시메티콘, 알긴산나트륨, 염화나트륨, 소르비톨, 전분, 전호화 전분, 수크로스, 설포뷰틸에터- $\beta$ -사이클로덱스트린, 탈크, 트라가칸스, 트레할로스 및 자일리톨을 포함한다. 희석제는 정제 또는 캡슐에 대해 원하는 용적을 얻도록 계산된 양으로 사용될 수 있고; 소정의 실시형태에서, 희석제는 약물 코어의 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 22% 이상, 약 24% 이상, 약 26% 이상, 약 28% 이상, 약 30% 이상, 약 32% 이상, 약 34% 이상, 약 36% 이상, 약 38% 이상, 약 40% 이상, 약 42% 이상, 약 44% 이상, 약 46% 이상, 약 48% 이상, 약 50% 이상, 약 52% 이상, 약 54% 이상, 약 56% 이상, 약 58% 이상, 약 60% 이상, 약 62% 이상, 약 64% 이상, 약 68% 이상, 약 70% 이상, 약 72% 이상, 약 74% 이상, 약 76% 이상, 약 78% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상(중량/중량); 약물 코어의 약 10% 내지 약 90% w/w; 약물 코어의 약 20% 내지 약 80% w/w; 약물 코어의 약 30% 내지 약 70%; 약물 코어의 약 40% 내지 약 60% w/w의 양으로 사용된다. 소정의 실시형태에서, 특정한 희석제의 적합한 양은 당해 분야의 당업자에 의해 결정된다.

[0199] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제제는 하나 이상의 활택제를 포함한다. 활택제는 예를 들어 정제 제조를 수월하게 하도록 사용될 수 있고; 적합한 활택제의 예는 예를 들어 식물성 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마 오일, 글라이세린, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및 스테아르산을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 스테아르산염은, 필요한 경우, 약물 함유 코어의 대략 2 중량% 이하를 나타낸다. 활택제의 추가의 예는 예를 들어 스테아르산칼슘, 글라이세린 모노스테아레이트, 글라이세릴 베헤네이트, 글라이세릴 팔미토스테아레이트, 황산 라우릴 마그네슘, 스테아르산마그네슘, 미리스트산, 팔미트산, 폴록사미, 폴리에틸렌 글라이콜, 벤조산칼륨, 벤조산나트륨, 염화나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 나트륨 스테아릴 퓨마레이트, 스테아르산, 탈크 및 스테아르산아연을 포함한다. 특정한 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 소정의 실시형태에서, 활택제는 약물 코어에 대해 약물 코어의 약 0.2% w/w, 약물 코어의 약 0.4% w/w, 약물 코어의 약 0.6% w/w, 약물 코어의 약 0.8% w/w, 약물 코어의 약 1.0% w/w, 약물 코어의 약 1.2% w/w, 약물 코어의 약 1.4% w/w, 약물 코어의 약 1.6% w/w, 약물 코어의 약 1.8% w/w, 약물 코어의 약 2.0% w/w, 약물 코어의 약 2.2%, 약물 코어의 약 2.4% w/w, 약물 코어의 약 2.6% w/w, 약물 코어의 약 2.8% w/w, 약물 코어의 약 3.0% w/w, 약물 코어의 약 3.5% w/w, 약물 코어의 약 4% w/w, 약물 코어의 약 4.5% w/w, 약물 코어의 약 5% w/w, 약물 코어의 약 6% w/w, 약물 코어의 약 7% w/w, 약물 코어의 약 8% w/w, 약물 코어의 약 10% w/w, 약물 코어의 약 12% w/w, 약물 코어의 약 14% w/w, 약물 코어의 약 16%, 약물 코어의 약 18% w/w, 약물 코어의 약 20% w/w, 약물 코어의 약 25% w/w, 약물 코어의 약 30% w/w, 약물 코어의 약 35% w/w, 약물 코어의 약 40% w/w, 약물 코어의 약 0.2% 내지 약 10% w/w, 약물 코어의 약 0.5% 내지 약 5% w/w, 또는 약물 코어의

1% 내지 약 3% w/w의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 특정한 활택제의 적합한 양은 당해 분야의 당업자에 의해 결정된다.

[0200]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제제는 하나 이상의 붕괴제를 포함한다. 붕괴제는 예를 들어 정제의 붕괴를 수월하게 하도록 사용될 수 있고, 예를 들어 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴, 검 또는 가교결합된 중합체일 수 있다. 붕괴제는 또한 예를 들어 알간산, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 카복시메틸셀룰로스 나트륨(예를 들어, 액-디-솔(AC-DI-SOL), 프리멜로스(PRIMELLOSE)), 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈(예를 들어, 콜리돈, 폴리플라스돈(POLYPLASDONE)), 구아 검, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸 셀룰로스, 미결정질 셀룰로스, 폴라크릴린 칼륨, 분말화 셀룰로스, 전호화 전분, 알간산나트륨, 나트륨 전분 글라이콜레이트(예를 들어, 엑스플로랩(EXPLOTAB)) 및 전분을 포함한다. 추가적인 붕괴제는 예를 들어 알간산칼슘, 키토산, 나트륨 도쿠세이트, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 포비돈을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 붕괴제는 약물 코어에 대해 약물 코어의 약 1% w/w, 약물 코어의 약 2%, 약물 코어의 약 3% w/w, 약물 코어의 약 4% w/w, 약물 코어의 약 5% w/w, 약물 코어의 약 6% w/w, 약물 코어의 약 7% w/w, 약물 코어의 약 8% w/w, 약물 코어의 약 9% w/w, 약물 코어의 약 10% w/w, 약물 코어의 약 12% w/w, 약물 코어의 약 14% w/w, 약물 코어의 약 16% w/w, 약물 코어의 약 18% w/w, 약물 코어의 약 20% w/w, 약물 코어의 약 22% w/w, 약물 코어의 약 24% w/w, 약물 코어의 약 26%, 약물 코어의 약 28% w/w, 약물 코어의 약 30% w/w, 약물 코어의 약 32% w/w, 약물 코어의 약 32% w/w 초과, 약물 코어의 약 1% 내지 약 10% w/w, 약물 코어의 약 2% 내지 약 8% w/w, 약물 코어의 약 3% 내지 약 7% w/w, 또는 약물 코어의 약 4% 내지 약 6% w/w의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 특정한 붕괴제의 적합한 양은 당해 분야의 당업자에 의해 결정된다.

[0201]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제제는 하나 이상의 안정화제를 포함한다. 안정화제(또한 흡수 중대제라 칭함)는 예를 들어 예로서 산화 반응을 포함하는 약물 분해 반응을 저해하거나 지연시키도록 사용될 수 있다. 안정화제는 예를 들어 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글라이콜 1000 숙시네이트(비타민 E TPGS), 아카시아, 알부민, 알간산, 스테아르산알루미늄, 알간산마그네슘, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 벤토나이트, 뷔틸화 하이드록시톨루엔, 알간산칼슘, 스테아르산칼슘, 칼슘 카복시메틸셀룰로스, 카라기난, 세라토니아, 콜로이드성 이산화규소, 사이클로텍스트린, 다이에탄올아민, 에데테이트, 에틸셀룰로스, 에틸렌글라이콜 팔미토스테아레이트, 글라이세린 모노스테아레이트, 구아 검, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이프로멜로스 전화 당, 레시틴, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 모노에탄올아민, 페틴, 폴록사며, 폴리비닐 알콜, 칼륨 알기네이트, 칼륨 폴라크릴린, 포비돈, 프로필 갈레이트, 프로필렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜 알기네이트, 라피노스, 아세트산나트륨, 알간산나트륨, 붕산나트륨, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 나트륨 스테아릴 퓨마레이트, 소르비톨, 스테아릴 알콜, 설포뷰틸-b-사이클로텍스트린, 트레할로스, 화이트 왁스, 잔탄 검, 자일리톨, 엘로우 왁스 및 아세트산아연을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 안정화제는 약물 코어에 대해 약물 코어의 약 1% w/w, 약물 코어의 약 2% w/w, 약물 코어의 약 3% w/w, 약물 코어의 약 4%, 약물 코어의 약 5%, 약물 코어의 약 6% w/w, 약물 코어의 약 7% w/w, 약물 코어의 약 8% w/w, 약물 코어의 약 9% w/w, 약물 코어의 약 10% w/w, 약물 코어의 약 12% w/w, 약물 코어의 약 14% w/w, 약물 코어의 약 16% w/w, 약물 코어의 약 18% w/w, 약물 코어의 약 20% w/w, 약물 코어의 약 22% w/w, 약물 코어의 약 24% w/w, 약물 코어의 약 26% w/w, 약물 코어의 약 28% w/w, 약물 코어의 약 30% w/w, 약물 코어의 약 32% w/w, 약물 코어의 약 1% 내지 약 10% w/w, 약물 코어의 약 2% 내지 약 8% w/w, 약물 코어의 약 3% 내지 약 7% w/w, 또는 약물 코어의 약 4% 내지 약 6% w/w의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 특정한 안정화제의 적합한 양은 당해 분야의 당업자에 의해 결정된다.

[0202]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제제는 하나 이상의 유동화제를 포함한다. 유동화제는 예를 들어 분말 조성물 또는 과립물의 유동 특성을 개선하거나 투약의 정확성을 개선하기 위해 사용될 수 있다. 유동화제로서 작용할 수 있는 부형제는 예를 들어 콜로이드성 이산화규소, 마그네슘 트라이실리케이트, 분말화 셀룰로스, 전분, 삼염기성 인산칼슘, 칼슘 실리케이트, 분말화 셀룰로스, 콜로이드성 이산화규소, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 트라이실리케이트, 이산화규소, 전분, 삼염기성 인산칼슘 및 탈크를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 유동화제는 약물 코어에 대해 약물 코어의 약 1% w/w 미만, 약물 코어의 약 1% w/w, 약물 코어의 약 2% w/w, 약물 코어의 약 3% w/w, 약물 코어의 약 4% w/w, 약물 코어의 약 5% w/w, 약물 코어의 약 6% w/w, 약물 코어의 약 7% w/w, 약물 코어의 약 8% w/w, 약물 코어의 약 9% w/w, 약물 코어의 약 10% w/w, 약물 코어의 약 12% w/w, 약물 코어의 약 14% w/w, 약물 코어의 약 16% w/w, 약물 코어의 약 18% w/w, 약물 코어의 약 20% w/w, 약물 코어의 약 22% w/w, 약물 코어의 약 24% w/w, 약물 코어의 약 26% w/w, 약물 코어의 약 28% w/w, 약물 코어의 약 30% w/w, 약물 코어의 약 32% w/w, 약물 코어의 약 1% 내지 약 10% w/w, 약물 코어의 약 2% 내지 약 8% w/w, 약물 코어의 약 3% 내지 약 7% w/w, 또는 약물 코어의 약 4% 내지 약 6% w/w의 양으로 존재한다. 소정의

실시형태에서, 특정한 유동화제의 적합한 양은 당해 분야의 당업자에 의해 결정된다.

[0203]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제제는 하나 이상의 투과 증대제(또한 예를 들어 투과성 증대제라 칭함)를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 투과 증대제는 위장관 벽(예를 들어, 위)을 통한 시티딘 유사체의 흡수를 증대시킨다. 소정의 실시형태에서, 투과 증대제는 혈류에 진입하는 시티딘 유사체의 속도 및/또는 양을 변경한다. 특정한 실시형태에서, d-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글라이콜-1000 숙시네이트(비타민 E TPGS)는 투과 증대제로서 사용된다. 특정한 실시형태에서, 예를 들어 당해 분야에 공지된 임의의 투과 증대제를 포함하는 하나 이상의 다른 적합한 투과 증대제를 사용한다. 적합한 투과 증대제의 특정한 예는 예를 들어 하기 기재된 것을 포함한다:

| 제품 명칭                    | 화학 명칭                              | 공급처의 예                          |
|--------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 플루로닉(Pluronic) F 127     | 폴록사머 F 127                         | 시그마(Sigma)                      |
| 루트롤(Lutrol) F 68         | 폴록사머 188                           | 바스프(BASF)                       |
| 카보풀 934-P                | 카보머 934-P                          | 스펙트럼 케미컬<br>(Spectrum Chemical) |
| 트윈(Tween) 80             | 폴리소르베이트 80                         | 시그마                             |
| 기토산                      | 기토산 저분자량                           | 알드리치(Aldrich)                   |
| 카르프산/Na cap              | 나트륨 테카노에이트                         | 시그마                             |
| 라우르산/Na laur             | 나트륨 도데카노에이트                        | 시그마                             |
| 이나트륨 EDTA                | 에틸렌다이아민 테트라아세트산<br>이나트륨 탈수물        | 시그마                             |
| 프로필렌 글라이콜                | 1, 2 프로판다이올                        | 시그마                             |
| CM 셀룰로스                  | 카복시 메틸 셀룰로스                        | 시그마                             |
| 라브라솔(Labrasol)           | 카프릴로카프로일 마크로골-8<br>글라이세라이드         | 가트포세<br>(Gattefosse)            |
| N,N-다이메틸아세트아마이드 (최소 99%) |                                    | 시그마                             |
| 비타민 E TPGS               | d-알파-토코페릴 폴리에틸렌<br>글라이콜-1000 숙시네이트 | 이스트만(Eastman)                   |
| 솔루톨(Solutol) HS 15       | 폴리에틸렌 글라이콜 660 12-<br>하이드록시스테아레이트  | 바스프                             |
| 라브라필(Labrafil) M 1944    | 올레일 마크로골글라이세라이드                    | 가트포세                            |
| CS (2)                   |                                    |                                 |

[0204]

다른 잠재적인 투과 증대제는 예를 들어 알콜, 다이메틸 설폭사이드, 글라이세릴 모노올레이트, 글라이코퓨롤, 아이소프로필 미리스테이트, 아이소프로필 팔미테이트, 라놀린, 리놀레산, 미리스트산, 올레산, 올레일 알콜, 팔미트산, 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 2-피롤리돈, 황산 라우릴 나트륨 및 티몰을 포함한다.

[0205]

소정의 실시형태에서, 투과 증대제는 제제의 전체 중량에 대해 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 약 3%, 약 3.1%, 약 3.2%, 약 3.3%, 약 3.4%, 약 3.5%, 약 3.6%, 약 3.7%, 약 3.8%, 약 3.9%, 약 4%, 약 4.1%, 약 4.2%, 약 4.3%, 약 4.4%, 약 4.5%, 약 4.6%, 약 4.7%, 약 4.8%, 약 4.9%, 약 5%, 약 5.1%, 약 5.2%, 약 5.3%, 약 5.4%, 약 5.5%, 약 5.6%, 약 5.7%, 약 5.8%, 약 5.9%, 약 6%, 약 6.1%, 약 6.2%, 약 6.3%, 약 6.4%, 약 6.5%, 약 6.6%, 약 6.7%, 약 6.8%, 약 6.9%, 약 7%, 약 7.1%, 약 7.2%, 약 7.3%, 약 7.4%, 약 7.5%, 약 7.6%, 약 7.7%, 약 7.8%, 약 7.9%, 약 8%, 약 8.1%, 약 8.2%, 약 8.3%, 약 8.4%, 약 8.5%, 약 8.6%, 약 8.7%, 약 8.8%, 약 8.9%, 약 9%, 약 9.1%, 약 9.2%, 약 9.3%, 약 9.4%, 약 9.5%, 약 9.6%, 약 9.7%, 약 9.8%, 약 9.9%, 약 10%, 약 10% 초과, 약 12% 초과, 약 14% 초과, 약 16% 초과, 약 18% 초과, 약 20% 초과, 약 25% 초과, 약 30% 초과, 약 35% 초과, 약 40% 초과, 약 45% 초과 또는 약 50% 초과의 중량 기준 양으로 제제에 존재한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 적합한 투과 증대제의 적절한 양은 당해 분야의 당업자에

의해 결정된다.

[0207] 임의의 특정한 이론에 구속되고자 의도됨이 없이, 본 명세서에 제공된 투과 증대제는 특히 위장관벽을 통한 시티딘 유사체의 수송을 촉진함으로써(예를 들어, 이의 속도 또는 정도를 증가시킴으로써) 작용할 수 있다. 일반적으로, 위장관벽을 통한 이동은 예를 들어 수동 확산, 예컨대 오로지 농도 구배에 의해 추진된 방식으로 막에 걸친 약물의 이동; 캐리어 매개 확산, 예컨대 세포막에 포함된 특수 수송 시스템을 통한 세포막에 걸친 약물의 이동; 세포주변 확산, 예컨대 2개의 세포 사이를 가기보다는 이를 통한 막에 걸친 약물의 이동; 및 세포통과 확산, 예컨대 세포에 걸친 약물의 이동에 의해 발생할 수 있다. 추가적으로, 세포에 진입하는 약물을 펌핑함으로써 약물의 세포내 축적을 방지할 수 있는 다양한 세포 단백질이 존재한다. 이것은 때때로 유출물 펌프라 불린다. 이러한 하나의 유출물 펌프는 신체에서의 많은 상이한 조직(예를 들어, 장, 태반 막, 혈액-뇌 장벽)에 존재하는 p-당단백질을 포함하는 것이다. 투과 증대제는 특히 상기 언급된 임의의 과정을 촉진함으로써(예컨대, 무엇보다도 막의 유동성을 증가시킴으로써, 세포 사이의 치밀 연접을 개방함으로써 및/또는 유출물을 저해함으로써) 작용할 수 있다.

[0208] 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예를 들어 5-아자시티딘을 포함하는 본 명세서에 제공된 조성물은 본질적으로 시티딘 데아미나제 저해제가 없다(예를 들어, 시티딘 데아미나제 저해제를 포함하지 않는다). 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물은 본질적으로 시티딘 데아미나제 저해제 테트라하이드로유리딘(THU)가 없다(예를 들어, 포함하지 않는다). 본 명세서에서 소정의 실시형태는 치료학적 유효량의 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 상기 조성물은 대상체에 대한 경구 투여 후 실질적으로 위에서 시티딘 유사체를 방출하고, 상기 조성물은 본질적으로 시티딘 데아미나제 저해제(예를 들어, THU)가 없다(예를 들어, 포함하지 않는다). 본 명세서에서 소정의 실시형태는 치료학적 유효량의 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 상기 조성물은 대상체에 대한 경구 투여 후 실질적으로 위에서 시티딘 유사체를 방출하고, 상기 조성물은 본 명세서에 제공된 특정한 생물학적 매개변수(예를 들어, 본 명세서에 제공된 특정한 C<sub>max</sub> 값, T<sub>max</sub> 값 및/또는 AUC 값)를 달성한다. 특정한 실시형태에서, 본질적으로 시티딘 데아미나제 저해제(예를 들어, THU)가 없는(예를 들어, 포함하지 않는다) 본 명세서에 제공된 조성물은 예를 들어 200mg 미만, 150mg 미만, 100mg 미만, 50mg 미만, 25mg 미만, 10mg 미만, 5mg 미만, 1mg 미만 또는 0.1mg 미만의 시티딘 데아미나제 저해제를 포함한다.

#### 4. 추가적인 치료제

[0210] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체 경구 제제는 1개, 2개, 3개 이상의 다른 약물학적 활성 물질(또한 본 명세서에서 "추가적인 치료제", "제2 활성제" 등이라 칭해짐)을 추가로 포함한다. 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 경구 제제는 치료학적 유효량의 추가적인 치료제(들)를 포함한다. 특정한 실시형태에서, 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘) 및 추가적인 치료제(들)는 본 명세서에 개시된 방법 및 당해 분야에 공지된 방법을 포함하는 활성 약제학적 성분을 동시 제제화하는 방법을 이용하여 동일한 제형에서 함께 동시 제제화된다. 다른 실시형태에서, 시티딘 유사체 및 추가적인 치료제(들)는 별개의 제형에서 동시투여된다. 소정의 조합 작업이 예를 들어 원치 않는 혈관신생 또는 비정상 세포 증식과 관련되거나 이를 특징으로 하는 암 및 소정의 질환 및 병증의 유형을 포함하는 특정한 질환 또는 장애의 치료에서 상승적으로 작용하는 것으로 생각된다. 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체 경구 제형은 또한 소정의 제2 활성제와 연관된 부작용을 경감시키도록 작용할 수 있고, 몇몇 제2 활성제는 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체 경구 제형과 연관된 부작용을 경감시키도록 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 경구 제제는 이를 필요로 하는 대상체에서 재감작화 효과를 제공하기 위해 하나 이상의 치료제와 동시투여된다. 추가적인 치료제는 예를 들어 대분자(예를 들어, 단백질) 또는 소분자(예를 들어, 합성 무기, 유기 금속 또는 유기 분자)일 수 있다. 특정한 실시형태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제(들)는 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체, 예컨대 펨브롤리주맙 및 MEDI4736(더발루맙)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0211] 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법에서 유용한 특정한 추가적인 치료제의 예는 예를 들어 세포독성 물질, 항-대사물질, 엽산길항제, HDAC 저해제(예를 들어, 엔티노스타트, 또한 SNDX-275 또는 MS-275로 공지됨; 또는 노리노스타트, 또한 수베로일아닐리드 하이드록삼산(SAHA) 또는 N-하이드록시-N'-페닐-옥탄다이아마이드로 공지됨), DNA 끼어들기 물질, DNA 가교결합제, DNA 알킬화제, DNA 절단제, 토포아이소머라제 저해제, CDK 저해제, JAK 저해제, 혈관신생방지물질, Bcr-Abl 저해제, HER2 저해제, EGFR 저해제, VEGFR 저해제, PDGFR 저해제, HGFR 저해제, IGFR 저해제, c-키트 저해제, Ras 경로 저해제, PI3K 저해제, 다중 효적화 키나제 저해제, mTOR 저해제, 항에스트로겐, 항안드로겐, 아로마타제 저해제, 소마토스타틴 유사체, ER 조절제, 항튜불린제, 빈카 알칼로이드,

탁산, HSP 저해제, 평활화(Smoothened) 길항제, 텔로미라제 저해제, COX-2 저해제, 전이방해물질, 면역억제제, 생물학적치료제, 예컨대 항체 및 호르몬 치료제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특정한 실시형태에서, 동시투여된 치료제는 면역조절 화합물, 예를 들어 탈리도마이드, 레날리도마이드 또는 파말리도 마이드이다. 동시투여된 물질은 예를 들어 경구로 또는 주사로 투약될 수 있다.

[0212] 추가적인 치료제의 다른 예는 조혈 성장 인자, 사이토카인, 항암제, 과립구 집락 자극 인자(G-CSF), 과립구-대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF), 에리쓰로포이에틴(EPO), 인터류킨(IL), 인터페론(IFN), 오블리메르센, 멜팔란, 토포테칸, 펜톡시필린, 탁소테레, 이리노테칸, 시프로플록사신, 독소루비신, 빙크리스틴, 타카르바진, Ara-C, 비노렐빈, 프레드니손, 사이클로포스파마이드, 보르테조립, 삼산화비소를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이러한 추가적인 치료제는 다발성 골수종의 치료에 관한 것(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에서 특히 유용하다.

[0213] 추가적인 치료제의 다른 예는 항체(예를 들어, 리툭시맙, 항-CD33), 조혈 성장 인자, 사이토카인, 항암제, 항생제, cox-2 저해제, 면역조절제, 면역억제제, 코르티코스테로이드, 또는 이의 약물학적 활성 돌연변이체 또는 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌[S. Nand *et al.*, *Leukemia and Lymphoma*, 2008, 49(11):2141-47(AML 및 고위험 MDS를 가지는 노인 환자에 대한 하이드록시유래아, 아자시티딘 및 저용량 쟈투주맙 오조가마이신의 조합의 투여를 포함하는 II상 연구를 기재하고, 이 조합이 이 그룹의 환자에서 AML 및 고위험 MDS의 치료에서 안전하고 효과적인 섭생인 것으로 보인다고 결론지음)을 참조한다. 이러한 추가적인 치료제는 본 명세서에 개시된 질환 및 장애의 치료에 관한 것(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에서 특히 유용하다.

[0214] 대부분 활성제의 예는 성장 인자, 사이토카인 및 단클론성 및 다중클론성 항체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 통상적인 대부분 활성제는 생물학적 분자, 예컨대 천연 발생 또는 인공 단백질이다. 특히 유용한 단백질은 시험관내 또는 생체내 조혈 전구체 세포 및 면역학적 활성 생성 세포의 생존 및/또는 증식을 자극하는 단백질을 포함한다. 다른 것은 시험관내 또는 생체내 세포에서 위임 적혈구 전구체의 분열 및 분화를 자극한다. 특정한 단백질은 인터류킨, 예컨대 IL-2(재조합 IL-II("rIL2") 및 카나리아 두창 IL-2 포함), IL-10, IL-12 및 IL-18; 인터페론, 예컨대 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-Ia 및 인터페론 감마-Ib; GM-CF 및 GM-CSF; 및 EPO를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0215] 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에서 사용될 수 있는 특정한 단백질은 필그라스팀(상표명 뉴포겐(Neupogen) (등록상표)(암젠(Amgen)(캘리포니아주 싸우전드 오크스)) 하에 미국에서 판매됨); 사르그라모스팀(상표명 류킨(Leukine)(등록상표)(Immunex(워싱턴주 시애틀)) 하에 미국에서 판매됨); 및 재조합 EPO(상표명 에포겐(Epogen)(등록상표)(암젠(캘리포니아주 싸우전드 오크스)) 하에 미국에서 판매됨)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0216] GM-CSF의 재조합 및 돌연변이 형태는 미국 특허 제5,391,485호; 5,393,870호; 및 5,229,496호(모두 본 명세서에 참고로 포함됨)에 기재된 바대로 제조될 수 있다. G-CSF의 재조합 및 돌연변이 형태는 미국 특허 제4,810,643호; 제4,999,291호; 제5,528,823호; 및 제5,580,755호(모두 본 명세서에 참고로 포함됨)에 기재된 바대로 제조될 수 있다.

[0217] 본 명세서에서 실시형태는 나이브, 천연 발생 및 재조합 단백질의 용도를 포함한다. 특정한 실시형태는 기초한 단백질의 약물학적 활성의 적어도 일부를 생체내 나타낸 천연 발생 단백질의 돌연변이체 및 유도체(예를 들어, 변형 형태)를 포함한다. 돌연변이체의 예는 단백질의 천연 발생 형태의 상응하는 잔기와 다른 하나 이상의 아미노산 잔기를 가지는 단백질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 천연 발생 형태(예를 들어, 비글라이코실화 형태)로 보통 존재하는 탄수화물 모이어티가 결여된 단백질이 용어 "돌연변이체"에 의해 또한 포함된다. 유도체의 예는 폐길화 유도체 및 융합 단백질, 예컨대 관심 있는 단백질의 또는 단백질의 활성 부분에 IgG1 또는 IgG3을 융합함으로써 형성된 단백질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌[Penichet, M.L. and Morrison, S.L., *J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001)]을 참조한다.

[0218] 본 명세서에 개시된 경구 제제와 조합되어 사용될 수 있는 항체는 단클론성 및 다중클론성 항체를 포함한다. 항체의 예는 트라스투주맙(허셉틴(Herceptin)(등록상표)), 리툭시맙(리툭산(Rituxan)(등록상표)), 베바시주맙(아바스틴(Avastin)(상표명)), 폐르투주맙(옴니타르그(Omnitarg)(상표명)), 토시투모맙(벡사(Bexxar)(등록상표)), 에드레콜로맙(파노렉스(Panorex)(등록상표)) 및 G250을 단백질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에 개시된 경구 제제는 또한 항-TNF- $\alpha$  항체를 포함하거나 이것과 조합되거나 이것과 조합되어 사용될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 항체는 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체, 예컨대 펜브롤리주맙 및 MEDI4736(더발루

맙)이다.

[0219] 대부분 활성제는 항암 백신의 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 사이토카인, 예컨대 IL-2, G-CSF 및 GM-CSF를 분비시키거나 이의 분비를 발생시키는 백신은 본 명세서에 제공된 방법, 약제학적 조성물 및 키트에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Emens, L.A., et al., *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001)]을 참조한다.

[0220] 일 실시형태에서, 추가적인 치료제(예를 들어, 대부분 화합물 또는 소분자 화합물)는 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체의 투여(예를 들어, 경구 투여)와 연관된 부작용을 감소시키거나 제거하거나 방지한다. 특정한 시티딘 유사체 및 치료되는 질환 또는 장애에 따라, 부작용은, 무엇보다도, 특정한 시티딘 유사체와 연관된 것으로 당해 분야에 공지된, 빈혈, 백혈구감소증, 열성 백혈구감소증, 혈소판감소증, 간독성(예를 들어, 기존의 간 손상을 가지는 환자에서의 간독성(이들로 제한되지는 않음)을 포함), 증가한 혈청 크레아티닌, 신부전, 신세뇨관산증, 저칼륨혈증, 간성 혼수, 오심, 구토, 소화불량, 복부 통증, 발열, 백혈구감소증, 설사, 변비, 반상출혈, 점상출혈, 오한, 쇠약, 폐렴, 불안, 불면, 무기력 및 체중 감소를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0221] 여러 대부분과 같이, 많은 소분자 화합물은 본 명세서에 개시된 시티딘 유사체 경구 제제와 (예를 들어, 전에, 후에 또는 동시에) 투여될 때 상승적 효과를 제공할 수 있는 것으로 생각된다. 소분자 제2 활성제의 예는 항암제, 항생제, 면역억제제 및 스테로이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0222] 항암제의 예는 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스페린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타마이드; 비산트렌 하이드로클로라이드; 비스나파이드 디메실레이트; 비젤헤신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로파리민; 부술판; 카티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카르베티머; 카보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핀꼴; 셀레콕시브(COX-2 저해제); 클로르암부실; 시롤레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 사이클로포스파마이드; 사이타라빈; 타카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 테자구아닌; 테자구아닌 메실레이트; 디아지퀸; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로파오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 하이드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로파피딘; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에르볼로졸; 에소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로유라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 쟈시타빈; 쟈시타빈 하이드로클로라이드; 하이드록시유레아; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파마이드; 일모포신; 이프로플라틴; 이리노테칸; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 란데오타이드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤라이드 아세테이트; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트레콜 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 하이드로클로라이드; 메소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 하이드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가렐; 머캅토퓨린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도마이드; 미토카르시; 미토크로민; 미토길린; 미토칼신; 미토마이신; 미토스퍼; 미토탄; 미톡산트론 하이드로클로라이드; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파르가스; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 펠로마이신 설페이트; 페포스파마이드; 페포브로만; 페포술판; 페록산트론 하이드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카바진 하이드로클로라이드; 퓨로마이신; 퓨로마이신 하이드로클로라이드; 페라조푸린; 리보프린; 사핀꼴; 사핀꼴 하이드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 하이드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 솔루페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 탁소테레; 테가푸르; 텔록산트론 하이드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포사이드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오텐파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프로토렐린; 투볼로졸 하이드로클로라이드; 유라실 머스타드; 우레데파; 바프레오타이드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈루로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈졸리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 및 조루비신 하이드로클로라이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0223] 다른 항암 약물은 20-에피-1,25 다이하이드록시비타민 D3; 5-에티닐유라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; 모든-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아

미노류불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스트로졸; 안드로그라폴라이드; 혈관신생 저해제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 등쪽화결정방지 형태 형성 단백질-1; 안티안드로겐, 전립선 암종; 항에스트로겐; 항신생물약; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아피디콜린 글라이시네이트; 아풀토시스 유전자 조절제; 아풀토시스 조절제; 아푸린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 테아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 아식나스타틴 1; 아식나스타틴 2; 아식나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자타이로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린스; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베타루린산; bFGF 저해제; 비칼루타마이드; 비산트伦; 비스아지리디닐스페민; 비스나파이드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 설폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄포테신 유도체; 카페시타빈; 카복스아마이드-아미노-트라이아졸; 카복시아미도트라이아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래 저해제; 카르젤레신; 카세인 키나제 저해제(casein kinase inhibitor; ICOS); 카스타노스페민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린스; 클로로퀴녹살린 설폰아마이드; 시카프로스트 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베스시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 사이클로펜坦트라퀴논; 사이클로플라탐; 사이퍼마이신; 사이타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 사이토스타틴; 다클릭시맙; 데시타빈; 데하이드로디엠닌 B; 데스로렐린; 텍사메타손; 텍스이포스파마이드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 디아지퀸; 디엠닌 B; 디독스; 다이에틸노르스페민; 다이하이드로-5-아자시티딘; 다이하이드로탁솔, 9-; 디옥사마이신; 다이페닐 스피로무스틴; 도세탁센; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 독소루비신; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신 SA; 에브셀렌; 에코무스틴; 에멜포신; 에드레콜로맙; 에플로르니틴; 엘레멘스; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테라이드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포사이드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스팀; 피나스테라이드; 플라보피리돌; 플레겔라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 하이드로클로라이드; 포르페니벡스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사페린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 저해제; 젠시타빈; 글루타티온 저해제; 헬술팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비사세타마이드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이마티닙(예를 들어, 글리벡(Gleevec)(등록상표)), 이미퀴모드; 면역자극제 웨타이드; 인술린 유사 성장 인자-1 수용체 저해제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플락트; 이르소글라다린; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 야스플라키놀라이드; 카할라라이드 F; 라멜라린-N 트라이아세테이트; 란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 설페이트; 렙톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 저해 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤라이드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 디사카라이드 웨타이드; 친유성 백금 화합물; 리소클린다마이드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트레골; 로니다민; 로속산트론; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사페린; 리소필린; 용해 웨타이드; 마이탄신; 마노스타틴 A; 마리마스타트; 메소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 저해제; 매트릭스 금속단백분해효소 저해제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나제; 메토클로프라마이드; MIF 저해제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스팀; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나파이드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포닌; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 열비토스(Erbitux), 인간 용모성 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A+마이코박테륨 세포벽 sk; 모피다몰; 머스타드 항암제; 마이카페록사이드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N 치환 벤자마이드; 나파렐린; 나그레스팀; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 널루타마이드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록사이드 항산화제; 니트룰린; 오블리메르센(제나센스(Genase sense)(등록상표)); 0<sup>6</sup>-벤질구아닌; 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁센; 파클리탁센 유사체; 파클리탁센 유도체; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 팔미드론산; 파낙시트리올; 파모미펜; 파라박틴; 파겔립틴; 페가스파르가스; 펠데신; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 페르플루브론; 퍼포스파마이드; 퍼릴릴 알콜; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 저해제; 피시바닐; 필로카르핀 하이드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉신; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성제 저해제; 백금 치체; 백금 화합물; 백금-트라이아민 치체; 포르피미 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란дин J2; 프로테아솜 저해제; 단백질 A 기반 면역 조절제; 단백질 키나제 C 저해제; 단백질 키나제 C 저해제, 미세조류; 단백질 타이로신 포스파타제 저해제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 저해제; 푸르푸린스; 피라졸로아크리딘; 피리독실화해모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 과르네실 단백질 전환효소 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 레텔립틴 탈메틸화; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII

레티나마이드; 로히투킨; 로무르타이드; 로퀴니멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토핀; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스팀; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노쇠 유래 저해제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 신호 전달 저해제; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로캡테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰기스타틴 1; 스쿠알라민; 스티파이아마이드; 스트로멜리신 저해제; 설피노신; 과활성 혈관작용 장 템타이드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로미라제 저해제; 테모포르핀; 테니포사이드; 테트라클로로데카옥사이드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주식 에틸 에티오푸르푸린; 티라파자민; 티타노센 바이클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 번역 저해제; 트레티노인; 트라이아세틸유리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트리프토렐린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 타이로신 키나제 저해제; 티리포스틴; UBC 저해제; 우베니멕스; 비뇨생식굴 유래 성장 저해 인자; 우로키나제 수용체 길항제; 바프레오타이드; 바리오린 B; 벨라레솔; 베라민; 베르딘스; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈잘틴; 비타긴; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코브; 및 지노스타틴 스티말라머를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0224]

구체적인 추가적인 치료제는 오블리메르센(제나센스(등록상표)), 레미케이드, 도세탁센, 셀레콕시브, 멜팔란, 엑사메타손(데카드론(등록상표)), 스테로이드, 켐시타빈, 시스플라티늄, 테모졸로마이드, 에토포사이드, 사이클로포스파마이드, 테모다르, 카보플라틴, 프로카바진, 글리아멜, 타목시펜, 토포테칸, 메토트렉세이트, 아리사(Arisa)(등록상표), 탁솔, 탁소테레, 플루오로유라실, 류코보린, 이리노테칸, 젤로다, CPT-11, 인터페론 알파, 페길화 인터페론 알파(예를 들어, PEG 인트론-A), 카페시타빈, 시스플라틴, 티오테파, 플루다라빈, 카보플라틴, 리포솜 다우노루비신, 사이타라빈, 독세탁센, 파클리타센, 빈블라스틴, IL-2, GM-CSF, 타카르바진, 비노렐빈, 졸레드론산, 팔미트로네이트, 비악신, 부술판, 프레드니손, 비스포스포네이트, 삼산화비소, 빈크리스틴, 독소루비신(독실(Doxi1)(등록상표)), 파클리타센, 간시클로버, 아드리아마이신, 에스트라무스틴 나트륨 포스페이트(엠사이트(Emcyt)(등록상표)), 술린닥 및 에토포사이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0225]

#### D. 사용 방법

[0226]

5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물과 하나 이상의 추가적인 치료제(들), 예컨대 본 명세서에 제공된 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체의 조합은 본 명세서에 제공된 바와 같은 모든 방법에 사용될 수 있다. 특히, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물과 하나 이상의 추가적인 치료제(들), 본 명세서에 제공된 항-PD1 또는 항-PDL1 단클론성 항체의 조합은 본 명세서에 제공된 모든 질환, 장애 또는 병태의 치료, 예방 또는 개선에 사용될 수 있다.

[0227]

일 실시형태에서, 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법, 여기서 상기 방법은 치료학적 유효량의 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물 및 치료학적 유효량의 하나 이상의 치료제(들), 예컨대 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체를 대상체에게 주기적으로 투여하는 단계를 포함하고, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 경구로 투여된다.

[0228]

일 실시형태에서, 질환 또는 장애는 고형 종양이다.

[0229]

일 실시형태에서, 질환 또는 장애는 혈액학적 장애이다.

[0230]

일 실시형태에서, 질환 또는 장애는 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 난소암 또는 비소세포 폐암이다.

[0231]

일 실시형태에서, 질환 또는 장애는 재발성 또는 불응성이다.

[0232]

일 실시형태에서, 질환 또는 장애를 가지는 대상체는 이전의 치료에 반응하지 않았다.

[0233]

일 실시형태에서, 이전의 치료는 주사용 저메틸화 작용제를 포함한다.

[0234]

일 실시형태에서, 이전의 치료는 백금 기반 섭생을 포함한다.

[0235]

일 실시형태에서, 난소암은 상피 난소암이다.

[0236]

일 실시형태에서, 상피 난소암은 재발성 상피 난소암이다.

[0237]

일 실시형태에서, 재발성 또는 불응성 상피 난소암은 백금 기반 섭생을 포함하는 이전의 치료를 따른다.

- [0238] 일 실시형태에서, 재발성 또는 불응성 비소세포 폐암은 백금 기반 섭생을 포함하는 이전의 치료를 따른다.
- [0239] 일 실시형태에서, 재발성 또는 불응성 상피 난소암은 주사용 저메틸화 작용제를 포함하는 이전의 치료를 따른다.
- [0240] 일 실시형태에서, 재발성 또는 불응성 비소세포 폐암은 주사용 저메틸화 작용제를 포함하는 이전의 치료를 따른다.
- [0241] 일 실시형태에서, 재발성 또는 불응성 골수이형성 증후군은 주사용 저메틸화 작용제를 포함하는 이전의 치료를 따른다.
- [0242] 일 실시형태에서, 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병은 주사용 저메틸화 작용제를 포함하는 이전의 치료를 따른다.
- [0243] 일 실시형태에서, 재발성 또는 불응성 골수이형성 증후군은 백금 기반 섭생을 포함하는 이전의 치료를 따른다.
- [0244] 일 실시형태에서, 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병은 백금 기반 섭생을 포함하는 이전의 치료를 따른다.
- [0245] 일 실시형태에서, 항-PD1 단클론성 항체는 인간화 단클론성 IgG4 항체이다.
- [0246] 일 실시형태에서, 항-PDL1 단클론성 항체는 인간화 단클론성 IgG1 항체이다.
- [0247] 일 실시형태에서, 인간화 단클론성 IgG4 항체는 펜브롤리주맙, MK-3475, 피딜리주맙, 니볼루맙(BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538)이다.
- [0248] 일 실시형태에서, 인간화 단클론성 IgG4 항체는 펜브롤리주맙이다.
- [0249] 일 실시형태에서, 인간화 단클론성 IgG1 항체는 BMS-936559, 아테졸리주맙(MPDL3280A) 또는 더발루맙(MEDI4736)이다.
- [0250] 일 실시형태에서, 인간화 단클론성 IgG1 항체는 더발루맙(MEDI4736)이다.
- [0251] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여된다.
- [0252] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 21일 주기에 연속 14일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여된다.
- [0253] 소정의 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 4주(Q4W)마다 1일 내지 7일 투여된다. 5-아자시티딘은 4주(Q4W)마다 1일 내지 7일 75mg/m<sup>2</sup>/일로 투여될 것이다.
- [0254] 일 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 7일 및 21일에 투여된다.
- [0255] 일 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 1일에 투여된다.
- [0256] 일 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 8일 및 21일에 투여된다.
- [0257] 일 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 21일 주기에서 1일에 투여된다.
- [0258] 일 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 14일 주기에서 1일에 투여된다.
- [0259] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되고, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 1일 투여된다. 질환 또는 장애는 MDS 또는 AML(예를 들어, 재발성 또는 불응성 MDS 또는 AML, 더 특히, 주사용 저메틸화 작용제에 의한 치료에 반응하지 않던 MDS 또는 AML)이다.
- [0260] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되고, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기의 7일 및 21일에 투여된다. 질환 또는 장애는 MDS 또는 AML(예를 들어, 재발성 또는 불응성 MDS 또는 AML, 더 특히, 주사용 저메틸화 작용제에 의한 치료에 반응하지 않던 MDS 또는 AML)이다.
- [0261] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 투여되고, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기의 8일 및 21일에 투여된다. 질환 또는 장애는 MDS 또는 AML(예를 들어, 재발성 또는 불응성 MDS 또는 AML, 더 특히, 주사

용 저메틸화 작용제에 의한 치료에 반응하지 않은 MDS 또는 AML)이다.

- [0262] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 21일 주기에서 연속 14일, 이어서 나머지의 연속 7일 투여되고, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 21일 주기의 1일에 투여된다. 질환 또는 장애는 난소암 또는 폐암(예를 들어, 상피 난소암 또는 비소세포 폐암, 특히, 재발성 또는 불응성 상피 난소암 또는 비소세포 폐암, 더 특히, 백금 기반 치료 후 재발한 상피 난소암 또는 비소세포 폐암)이다.
- [0263] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 4주마다 (Q4W) 1일 내지 7일 투여되고, 항-PDL1 단클론성 항체는 2주마다 투여된다. 질환 또는 장애는 MDS 또는 AML(예를 들어, 재발성 또는 불응성 MDS 또는 AML이고, 더 특히 주사용 저메틸화 작용제에 의한 치료에 반응하지 않은 MDS 또는 AML 또는 비치료된(제1선) 더 높은의 위험 MDS임).
- [0264] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 21일 주기에서 연속 14일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 매일 약 300mg의 양으로 투여되고, 펜브롤리주맙은 21일 주기의 1일에 10mg/kg의 용량으로 투여되고, 질환 또는 장애는 재발성 상피 난소암이다.
- [0265] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 1일 2회 약 100mg, 1일 2회 약 150mg, 1일 2회 약 200mg 또는 1일 2회 약 300mg의 양으로 투여되고, 펜브롤리주맙은 28일 주기의 7일 및 21일에 10mg/kg의 용량으로 투여되고, 질환 또는 장애는 주사용 저메틸화 작용제(HMA) 또는 골수이형성 증후군(MDS)에 의한 치료에 반응하지 않는 급성 골수성 백혈병(AML)이다.
- [0266] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 매일 약 200mg의 양으로 투여되고, 펜브롤리주맙은 28일 주기의 7일 및 21일에 10mg/kg의 용량으로 투여되고, 질환 또는 장애는 주사용 저메틸화 작용제(HMA) 또는 골수이형성 증후군(MDS)에 의한 치료에 반응하지 않는 급성 골수성 백혈병(AML)이다.
- [0267] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 매일 약 200mg의 양으로 투여되고, 펜브롤리주맙은 28일 주기의 7일 및 21일에 5mg/kg의 용량으로 투여되고, 질환 또는 장애는 주사용 저메틸화 작용제(HMA) 또는 골수이형성 증후군(MDS)에 의한 치료에 반응하지 않는 급성 골수성 백혈병(AML)이다.
- [0268] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 14일, 이어서 나머지의 연속 14일 동안 매일 약 200mg의 양으로 투여되고, 펜브롤리주맙은 28일 주기의 7일 및 21일에 5mg/kg의 용량으로 투여되고, 질환 또는 장애는 주사용 저메틸화 작용제(HMA) 또는 골수이형성 증후군(MDS)에 의한 치료에 반응하지 않는 급성 골수성 백혈병(AML)이다.
- [0269] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 1일 2회 약 300mg의 양으로 투여되고, 펜브롤리주맙은 28일 주기의 8일 및 21일에 10mg/kg의 용량으로 투여되고, 질환 또는 장애는 주사용 저메틸화 작용제(HMA) 또는 골수이형성 증후군(MDS)에 의한 치료에 반응하지 않는 급성 골수성 백혈병(AML)이다.
- [0270] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 21일 주기에서 연속 14일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 매일 약 300mg의 양으로 투여되고, 펜브롤리주맙은 21일 주기의 1일에 투여되고, 질환 또는 장애는 비소세포 폐암이다.
- [0271] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 28일 주기에서 연속 21일, 이어서 나머지의 연속 7일 동안 1일 2회 약 200mg의 양으로 투여되고, 더발루맙은 28일 주기의 7일 및 21일에 매일 1500mg/kg의 용량으로 투여되거나, 더발루맙은 28일 주기의 1일에 매일 1500mg의 용량으로 투여되고, 질환 또는 장애는 주사용 저메틸화 작용제(HMA)에 의한 치료에 반응하지 않는 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 골수이형성 증후군(MDS)이다.
- [0272] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 4주마다 (Q4W) 연속 7일 동안 약 75mg/m<sup>2</sup>/일의 양으로 투여되고, 더발루맙은 2주마다(Q2W) 10mg/kg BW의 용량으로 투여되고, 질환 또는 장애는 주사용 저메틸화 작용제(HMA)에 의한 치료에 반응하지 않는 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 골수이형성 증후군(MDS)이다.

- [0273] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 50mg, 약 100mg, 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg, 약 500mg 또는 약 600mg의 양으로 투여된다.
- [0274] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 300mg의 양으로 투여된다.
- [0275] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 매일 약 200mg의 양으로 투여된다.
- [0276] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 1회 투여된다.
- [0277] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 투여된다.
- [0278] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 약 200mg, 약 150mg 또는 약 100mg의 양으로 투여된다. 일 실시형태에서, 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 약 200mg의 양으로 투여된다. 일 실시형태에서, 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 약 150mg의 양으로 투여된다. 일 실시형태에서, 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 1일 2회 약 100mg의 양으로 투여된다.
- [0279] 일 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 비경구로 투여된다.
- [0280] 일 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 대상체의 체중의 킬로그램당 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체의 약 0.5mg, 약 1mg/kg, 약 2mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 6mg/kg, 약 7mg/kg, 약 8mg/kg, 약 9mg/kg, 약 10mg/kg, 약 11mg/kg, 약 12mg/kg, 약 13mg/kg, 약 14mg/kg, 약 15mg/kg, 약 16mg/kg, 약 17mg/kg, 약 18mg/kg, 약 19mg/kg 또는 약 20mg/kg의 양으로 투여된다.
- [0281] 일 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 매일 약 10mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다.
- [0282] 일 실시형태에서, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체는 28일 주기에서 7일 및 21일에, 또는 28일 주기에서 8일 및 21일에 매일 약 10mg/kg의 양으로 정맥내로 투여된다.
- [0283] 일 실시형태에서, 항-PD1 단클론성 항체는 뱀브롤리주맙, MK-3475, 퍼딜리주맙, 니볼루맙(BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538)이고, 30분 i.v. 점적주사로서 투여된다.
- [0284] 일 실시형태에서, 항-PDL1 단클론성 항체는 BMS-936559, 아테졸리주맙(MPDL3280A) 또는 더발루맙(MEDI4736)이고, 30분 i.v. 점적주사로서 투여된다. 일 실시형태에서, 더발루맙(MEDI4736)의 1,500mg은 1시간 정맥내(IV) 점적주사에 의해 각각의 28일 치료 사이클의 1일에 투여된다.
- [0285] 일 실시형태에서, 5-아자시티딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 캡슐, 정제 또는 캐플렛의 형태이다.
- [0286] 일 실시형태에서, 상기 방법은 추가적인 활성제의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0287] 일 실시형태에서, 대상체는 인간이다.
- [0288] 본 명세서에 기재된 바대로, 본 명세서에서 소정의 실시형태는 예를 들어 상이한 투약 양 및/또는 투약 기간을 허용하는 것; 대안적인 약동학적 프로필, 약물학적 프로필 및/또는 안전성 프로필을 제공하는 것; 장기간 및/또는 유지 치료의 평가를 허용하는 것; 탈메틸화 및/또는 유전자 재발현을 최대화하는 치료 섭생을 제공하는 것; 연속 탈메틸화를 연장시키는 치료 섭생을 제공하는 것; 시티딘 유사체에 대한 새로운 적응증을 제공하는 것; 및/또는 다른 잠재적인 유리한 이익을 제공하는 것과 관련된 방법에서 유용한 시티딘 유사체의 경구 제제를 제공한다.
- [0289] 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등을 포함하는 약제학적 제제를 경구로 투여함으로써 비정상 세포 증식, 예컨대 혈액학적 장애 및 고형 종양을 포함하는 암 등에 의해 표시된 병리생리학적 병증을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 제제는 실질적으로 위에서 시티딘 유사체를 방출한다. 본 명세서에서 다른 실시형태는 면역 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 시티딘 유사체의 속 방 방출을 수행하는 제제를 경구 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체 및 하나 이상

의 치료제는 상승적 치료학적 효과를 생성하기 위해 대상체에게 동시투여된다. 동시투여된 물질은 경구로 또는 주사에 의해 투약된 암 치료제일 수 있다.

[0290] 소정의 실시형태에서, 비정상 세포 증식과 관련된 장애를 치료하기 위한 본 명세서에 제공된 방법은 치료학적 유효량의 시티딘 유사체를 포함하는 제제를 경구로 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 제공된 방법에 관한 특정한 치료학적 적응증이 본 명세서에 개시되어 있다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 제제에서의 치료학적 유효량의 시티딘 유사체는 본 명세서에 개시된 바와 같은 양이다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 제제에서의 시티딘 유사체의 정확한 치료학적 유효량은 예를 들어 대상체의 연령, 체중, 질환 및/또는 병태에 따라 달라질 것이다.

[0291] 특정한 실시형태에서, 비정상 세포 증식과 관련된 장애는 MDS, AML, ALL, CML, 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 림프종(비호지킨 림프종(NHL) 및 호지킨 림프종 포함), 다발성 골수종(MM), 육종, 흑색종, 암종, 선암, 척삭종, 유방암, 결장암, 난소암, 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 고환암, 신장암, 췌장암, 골암, 위암, 두경부암 및 전립선암으로 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특정한 실시형태에서, 비정상 세포 증식과 관련된 장애는 MDS이다. 특정한 실시형태에서, 비정상 세포 증식과 관련된 장애는 AML이다.

[0292] 소정의 실시형태에서, 비정상 세포 증식의 장애를 치료하기 위한 본 명세서에 제공된 방법은 IV, SC 및 경구 투여 방법 중 적어도 2개를 이용하여 시티딘 유사체를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 특정한 실시형태는 SC 또는 IV 투여된 시티딘 유사체, 예컨대 5-아자시티딘 등의 초기 치료 사이클, 이어서 후속하여 시티딘 유사체의 경구로 투여된 치료 사이클을 투여하는 단계를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 치료 사이클은 다수의 일(예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일 또는 14일 초과)에 걸쳐 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된 다회 용량, 임의적으로 이어서 치료 투약 휴약(예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일 또는 14일 초과)을 포함한다. 본 명세서에 특정한 실시형태는 1, 2, 3, 4, 5 이상의 초기 사이클 동안 SC 및/또는 IV 투여, 이어서 후속 사이클에 대한 경구 투여를 포함하는 치료 스케줄을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에 특정한 실시형태는 사이클 1에 대한 SC 투여, 이어서 후속 사이클에 대한 경구 투여를 포함하는 치료 스케줄을 제공한다. 본 명세서에 제공된 방법에 적합한 투약량 범위 및 양은 명세서에 걸쳐 제공된다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, SC 용량은 약 75mg/m<sup>2</sup>이다. 소정의 실시형태에서, 경구 용량은 약 60mg, 약 80mg, 약 120mg, 약 180mg, 약 240mg, 약 300mg, 약 360mg, 약 480mg 또는 약 480mg 초과이다. 소정의 실시형태에서, 경구 용량은 SC AUC의 80%, 100% 또는 120%를 달성하도록 계산된다.

[0293] 소정의 실시형태에서, 비정상 세포 증식의 장애를 치료하는 방법은 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 포함하는 제제를 단일 또는 복수의 일일 용량으로 경구로 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 실시형태에서, 시티딘 유사체를 포함하는 제제(들)는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 4회 초과 경구로 투여된다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체를 포함하는 제제는 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일 또는 30일 동안 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg, 약 500mg, 약 600mg, 약 700mg, 약 800mg, 약 900mg 또는 약 1,000mg의 시티딘 유사체의 투여를 포함하는 치료 사이클을 이용하여 투여된다. 소정의 실시형태에서, 치료 방법은 연속 저용량 투여를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체를 포함하는 제제는 7일 동안 1일 2회 시티딘 유사체의 약 300mg의 투여를 포함하는 치료 사이클을 이용하여 투여된다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체를 포함하는 제제는 14일 동안 1일 2회 시티딘 유사체의 약 300mg의 투여를 포함하는 치료 사이클을 이용하여 투여된다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체를 포함하는 제제는 7일 동안 1일 3회 시티딘 유사체의 약 300mg의 투여를 포함하는 치료 사이클을 이용하여 투여된다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체를 포함하는 제제는 14일 동안 1일 3회 시티딘 유사체의 약 300mg의 투여를 포함하는 치료 사이클을 이용하여 투여된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 본 명세서에 제공된 하나 이상의 사이클을 이용하여 시티딘 유사체를 포함하는 제제를 투여하는 단계 및 예를 들어 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 또는 12개월 초과의 기간 동안 하나 이상의 사이클을 반복하는 단계를 포함한다.

[0294] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 방법은 예를 들어 시티딘 유사체의 IV 또는 SC 투여와 연관된 제한을 극복하기 위해 본 명세서에 제공된 특정한 경구 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, IV 또는 SC 투여는 정기적인 기준으로 더 긴 시간 기간 동안 시티딘 유사체를 전달하는 능력을 제한하여, 시티딘 유사체의 최대 효율을 잠재적으로 제한할 수 있다. 연장된 IV 또는 SC 투약 스케줄의 엄격함을 준수하는 어려움으로 인해, 시티딘 유사체에 대한 연장된 SC 또는 IV 노출은 대상체(예를 들어, 다중 혈구감소증을 가지는 대상체)가 섭생을

중단하게 할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Lyons, R.M., et al., Hematologic Response to Three Alternative Dosing Schedules of Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes, *J. Clin. Oncol.* (2009) (DOI:10.1200/JCO.2008.17.1058)](본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)을 참조한다. 따라서, 소정의 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 SC 또는 IV 시티딘 유사체 투여와 연관된 이들 또는 다른 제한을 극복하기 위해 본 명세서에 제공된 경구 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 소정의 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 매일 내지 7일 이상, 8일 이상, 9일 이상, 10일 이상, 11일 이상, 12일 이상, 13일 이상, 14일 이상, 15일 이상, 16일 이상, 17일 이상, 18일 이상, 19일 이상, 20일 이상 또는 21일 이상 동안 본 명세서에 제공된 경구 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0295] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 IV 또는 SC 투여와 비교하여 더 연장된 시간 기간 동안 더 낮은 용량에서 시티딘 유사체(예를 들어, 아자시티딘)를 전달하는 단계를 포함하는 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체의 경구 제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 특정한 실시형태에서, 이러한 방법은 본 명세서에 제공된 경구 제제를 투여함으로써 용량 관련 혈구감소증(예를 들어, 아자시티딘과 연관된 용량 관련 혈구감소증 포함)을 조절하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 동일한 시티딘 유사체를 포함하는 IV 또는 SC 용량과 비교하여 개선된 안전성 프로필을 달성하기 위해 본 명세서에 제공된 경구 제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0296] 본 명세서에 기재된 바대로, 소정의 실시형태는 시티딘 유사체의 IV 또는 SC 투여와 비교하여 본 명세서에 제공된 경구 제제를 투여함으로써 특정한 질환 또는 장애의 개선된 치료(예를 들어, 고형 종양의 치료)를 위한 방법을 제공한다. 특정한 실시형태에서, 본 명세서에서 소정의 방법은 더 연장된 시간 기간 동안 더 낮은 용량에서 본 명세서에 제공된 경구 제제를 투여하여서 개선된 틸메틸화를 발생시키는 단계를 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 소정의 방법은 SC 또는 IV 투여를 통해 시티딘 유사체를 투약하는 것과 연관된 소정의 용량 제한 독성 관련 부작용을 피하면서 고형 종양을 치료하기 위해 본 명세서에 제공된 경구 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 시티딘 유사체의 투여와 연관된 소정의 독성 관련 단점의 예는 예를 들어 문헌[K. Appleton et al., *J. Clin. Oncol.*, Vol. 25(29):4603-4609 (2007)](본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0297] 본 명세서에 특정한 실시형태는 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물을 경구로 투여함으로써 본 명세서에 제공된 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 치료는 대상체의 생존을 개선한다. 소정의 실시형태에서, 개선된 생존은 하나 이상의 종래의 관리 섭생과 비교하여 측정된다. 본 명세서에 특정한 실시 형태는 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물을 경구로 투여함으로써 본 명세서에 제공된 질환 또는 장애를 가지는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 치료는 개선된 효율을 제공한다. 특정한 실시형태에서, 개선된 효율은 미국 식품 의약청(Food and Drug Administration; FDA)이 추천한 바대로 암 임상 실험을 위해 하나 이상의 종점을 사용하여 측정된다. 예를 들어, FDA는 암 약물 및 생물의약품의 승인을 위한 임상 실험 종점에 대한 산업 가이드라인을 제공한다(<http://www.fda.gov/CbER/gdlns/clinicalend.htm>). FDA 종점은 전체 생존, 종양 평가에 기초한 종점, 예컨대 (i) 질환 무 생존, (ii) 객관적인 반응 속도, (iii) 진행 및 진행 무 생존의 시간 및 (iv) 치료 실패의 시간을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 정후 종점을 포함하는 종점은 특정한 정후 종점, 예컨대 (i) 암 정후의 진행의 시간 및 (ii) 복합 정후 종점을 포함할 수 있다. 혈액 또는 체액으로부터 평가된 바이오마커는 질환의 관리를 결정하기 위해 또한 유용할 수 있다.

[0298] 소정의 실시형태에서, 비정상 세포 증식의 장애를 치료하는 방법은 식품에 의해 시티딘 유사체의 제제를 경구로 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 비정상 세포 증식의 장애를 치료하는 방법은 식품 없이 시티딘 유사체의 제제를 경구로 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 약물학적 매개변수(예를 들어, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>)는 대상체의 공급된 상태에 따라 달라진다. 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체의 제제는 설하로 투여된다.

[0299] 소정의 실시형태에서, 시티딘 유사체, 예를 들어 5-아자시티딘은 시티딘 데아미나제 저해제와 동시투여되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 바와 같은 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제제는 THU와 동시 투여되지 않는다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 실질적으로 위에서 방출하기 위한 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 경구로 투여하는 단계를 포함하는 본 명세서에 제공된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상 세포 증식과 연관된 질환)를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에 제공된 특정한 생물학적 매개변수(예를 들어, 본 명세서에 제공된 특정한 C<sub>max</sub> 값, T<sub>max</sub> 값 및/또는 AUC 값)을 달성하고, 상기 방법은 시티딘 데아미나제 저해제를 시티딘 유사체와 동시투여하지 않는 단계를 포함한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 실질적으로 위에서 방출하기 위한 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티-

딘)를 경구로 투여하는 단계를 포함하는 본 명세서에 제공된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상 세포 증식과 연관된 질환)를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 시티딘 테아미나제 저해제를 시티딘 유사체와 동시투여하지 않음으로써 시티딘 테아미나제 저해제(예를 들어, THU)를 투여하는 것과 연관된 부작용을 피한다. 특정한 실시형태에서, 시티딘 테아미나제 저해제(예를 들어, THU)는 예를 들어 약 500mg/일 미만, 약 200mg/일 미만, 약 150mg/일 미만, 약 100mg/일 미만, 약 50mg/일 미만, 약 25mg/일 미만, 약 10mg/일 미만, 약 5mg/일 미만, 약 1mg/일 미만 또는 약 0.1mg/일 미만의 양으로 시티딘 유사체와 동시투여된다.

[0300] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 혈액학적 장애를 포함하는 본 명세서에 제공된 장애를 치료하는 단계를 포함한다. 특정한 실시형태에서, 5-아자시티딘을 포함하는 본 명세서에 제공된 경구 제형은 혈액학적 장애를 가지는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 혈액학적 장애는 혈액 세포 및 혈액학적 악성종양, 예컨대 다양한 백혈병에서 이형성 변화를 발생시킬 수 있는 예를 들어 혈액 세포의 비정상 성장을 포함한다. 혈액학적 장애의 예는 무엇보다도 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수구성 백혈병(APML), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CL), 골수이형성 증후군(MDS) 및 겸상 세포 빈혈을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에 제공된 방법을 사용하여 치료될 수 있는 다른 장애는 예를 들어 다발성 골수종(MM) 및 비호지킨 림프종(NHL)을 포함한다.

[0301] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 AML을 치료하는 것을 포함한다. AML은 성인에서 발생하는 급성 백혈병의 가장 흔한 유형이다. 몇몇 유전된 유전적 장애 및 면역결핍 상태는 AML의 위험의 증가와 연관된다. 이것은 랜덤 염색체 파괴를 발생시키는 DNA 안정성의 결함을 가지는 장애, 예컨대 블룸 증후군, 판코니 빈혈, 리-프라우메니(Li-Fraumeni) 키드레드, 모세혈관확장성 운동실조 및 X 연관 무감마글로불린혈증을 포함한다.

[0302] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 APML을 치료하는 것을 포함한다. APML은 AML의 명확한 하위그룹을 나타낸다. 이 아형은 15;17 염색체 전좌를 함유하는 전골수구성 아구를 특징으로 한다. 이 전좌는 레티노산 수용체 및 서열 PML로 이루어진 융합 전사체의 생성을 발생시킨다.

[0303] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 이를 필요로 하는 대상체에 투여함으로써 ALL을 치료하는 단계를 포함한다. ALL은 다양한 아형에 의해 나타난 명확한 임상 특징을 가지는 비균질 질환이다. 재발성 세포유전적 비정상은 ALL에서 입증되었다. 대부분의 흔한 세포유전적 비정상은 9;22 전좌이다. 생성된 필라델피아 염색체는 대상체의 불량한 예후를 나타낸다.

[0304] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 CML을 치료하는 단계를 포함한다. CML은 다능성 줄기 세포의 클론성 골수증식성 장애이다. CML은 필라델피아 염색체를 생성하는 염색체 9 및 22의 전좌를 포함하는 특정한 염색체 비정상을 특징으로 한다. 이온화 방사선은 CML의 발생과 연관된다.

[0305] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 MDS를 치료하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, MDS는 하기 골수이형성 증후군 아형 중 하나 이상을 포함한다: 불응성 빈혈, 환상 철 아구를 가지는 불응성 빈혈(백혈구감소증 또는 혈소판감소증 또는 수혈 필요를 동반하는 경우), 과도한 아구를 가지는 불응성 빈혈, 혈질전환에서 과도한 아구를 가지는 불응성 빈혈 및 만성 골수 단구성 백혈병. 소정의 실시형태에서, MDS는 고위험 MDS이다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 MDS를 가지는 대상체의 생존을 증가시키기(예를 들어, 수명을 연장시키기) 위해 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0306] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 NHL을 치료하는 단계를 포함한다. 비호지킨 림프종(NHL)은 림프구 시스템의 악성종양의 균일한 군을 나타낸다. 혈액학적 및 림프구성 종양의 WHO 분류에 따르면, 이 질환은 B 세포 및 T 세포 신생물로 분류된다. B 세포 림프종은 모든 림프종의 약 90%를 차지하고, 2개의 가장 흔한 조직학적 질환 집합체는 소포성 림프종 및 미만성 큰 B 세포 림프종이다. 미국에서 연간 NHL의 대략 55,000 내지 60,000의 새로운 사례가 진단되었다. 예를 들어, 문헌[Ansell, S.M., et al., Mayo Clin. Proc., 2005, 80(8):1087-97]을 참조한다.

[0307] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 MM을 치료하는 단계를 포함한다. 다발성 골수종은 가장 흔히 진단된 혈액학적 악성종양

중 하나이다. 2007년에, 미국에서만, MM으로 인해 거의 20,000의 새로운 MM 사례 및 10,000의 사망이 존재하였다. 질환은 면역글로불린, 예를 들어 단클론성 면역글로불린 G 또는 A의 과생성을 발생시킬 수 있는 골수에서의 악성 혈장 세포를 특히 특징으로 한다. 파라단백질로 또한 공지된 이 면역글로불린은 MM을 가지는 환자의 뇨 및 혈액에서 검출될 수 있다. MM의 결과는 파괴적 골 병변의 전개인 빈혈 및 신기능 부전을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Rao, K.V., American Journal of Health-System Pharmacy, 2007, 64(17):1799-1807]을 참조한다.

[0308] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 CLL을 치료하는 단계를 포함한다. 만성 림프구성 림프종(CLL)은 성숙 B 림프구의 악성종양이고, 미국에서 가장 흔한 림프구성 악성종양이다. B 림프구성 신생물의 WHO 분류는 악성 세포의 추정된 정상 대응물에 따라 B 세포 악성종양을 그룹화한다. CLL은 혈액, 골수 또는 림프절로부터의 림프구의 면역표현형 분석에 의해 진단된다. 예를 들어, 문헌[Zent, C.S., et al., Current Oncology Reports, 2007, 9:345-52]을 참조한다.

[0309] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에게 시티딘 유사체를 전달하는 방법을 제공한다. 특정한 실시형태에서, 경구 제제는 (1) 치료학적 유효량의 시티딘 유사체; 및 (2) 대상체가 시티딘 유사체를 포함하는 경구 제제를 섭취한 후 실질적으로 위에서 시티딘 유사체를 방출할 수 있는 임의적인 약물 방출 제어 성분을 포함한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 대상체에서 시티딘 유사체의 시티딘 유사체를 증대시키는 방법을 제공한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물을 경구로 투여하는 단계를 포함하는 시티딘 유사체의 경구 생체이용률을 증가시키는 방법을 제공한다. 본 명세서에 제공된 소정의 방법에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 대상체에게 경구로 투여되고, 대상체의 신체의 생물학적 유체와 접촉하고, 상부 위장관, 예컨대 실질적으로 위에서 흡수된다.

[0310] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 포함하는 경구 제제를 투여함으로써 본 명세서에 제공된 특정한 노출 값을 달성하는 방법을 제공한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 포함하는 경구 제제를 투여함으로써 본 명세서에 제공된 특정한 경구 생체이용률 값을 달성하는 방법을 제공한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 포함하는 경구 제제를 투여함으로써 본 명세서에 제공된 특정한 AUC 값을 달성하는 방법을 제공한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 포함하는 경구 제제를 투여함으로써 본 명세서에 제공된 특정한 Cmax 값을 달성하는 방법을 제공한다. 본 명세서에서 소정의 실시형태는 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 포함하는 경구 제제를 투여함으로써 본 명세서에 제공된 특정한 Tmax 값을 달성하는 방법을 제공한다.

[0311] 본 명세서에서 소정의 실시형태는 본 명세서에 제공된 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘)를 포함하는 경구 제제를 투여함으로써 원치 않는 또는 비제어 세포 증식을 포함하는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 병태는 예를 들어 양성 종양, 다양한 유형의 암, 예컨대 원발성 종양 및 종양 전이, 혈액학적 장애(예를 들어, 백혈병, 골수이형성 증후군 및 겸상 세포 빈혈), 재협착(예를 들어, 관상동맥, 경동맥 및 뇌 병변), 내피 세포의 비정상 자극(동맥경화증), 수술로 인한 신체 조직의 상처, 비정상 상처 치유, 비정상 혈관신생, 조직의 섬유증을 생성하는 질환, 반복 이동 장애, 매우 혈관화되지 않은 조직의 장애 및 장기 이식과 연관된 증식성 반응을 포함한다.

[0312] 소정의 실시형태에서, 양성 종양에서의 세포는 이의 분화 특징을 보유하고, 완전히 비제어 방식으로 분할하지 않는다. 양성 종양은 국소화 및/또는 비전이성일 수 있다. 본 명세서에 제공된 방법, 조성물 및 제제를 사용하여 치료될 수 있는 특정한 유형의 양성 종양은 예를 들어 혈관종, 간세포 선종, 해면상 혈관종, 국소 결절성 과형성, 청신경종양, 신경섬유종, 담관 선종, 담관 낭선종, 섬유종, 지방종, 자궁근종, 중피종, 기형종, 점액종, 결절성 재생 과형성, 트라코마 및 화농성 육아종을 포함한다.

[0313] 소정의 실시형태에서, 악성 종양에서의 세포는 미분화가 되고/되거나, 신체의 성장 제어 신호에 반응하지 않고/않거나, 비제어 방식으로 증식한다. 악성 종양은 침습적이고, 면 부위로 확산(전이)할 수 있다. 악성 종양은 원발성 및 속발성인 2개의 카테고리로 분할될 수 있다. 원발성 종양은 이들이 발견되는 조직으로부터 직접 생긴다. 속발성 종양, 또는 전이는 신체에서 그 외에 기원하지만 면 장기로 이제 확산한 종양이다. 전이에 흔한 경로는 인접한 구조로의 직접 성장이고, 혈관 또는 림프계를 통해 확산하고, 조직 면 및 신체 공간(복막액, 뇌 척수액 등)을 따라 이동한다.

[0314]

메틸화는 세포 조절에 중요한 유전자의 침묵(즉, 후성적 유전자 침묵)을 발생시킬 수 있고, 예를 들어 결장암 또는 폐암을 포함하는 악성 종양의 발생에서 조기 사전일 수 있다. 예를 들어, 문헌[M.V. Brock et al., N. Engl. J. Med., 2008, 358(11):1118-28; P.M. Das et al., Mol. Cancer, 2006, 5(28); G. Gifford et al., Clin. Cancer Res., 2004, 10:4420-26; J.G. Herman et al., N. Engl. J. Med., 2003, 349:2042-54; A.M. Jubb et al., J. Pathology, 2001, 195:111-34]을 참조한다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 방법은 예를 들어 비정상 DNA 메틸화를 역전시킴으로써 후성적 유전자 침묵을 예방하거나 역전시키기 위해 본 명세서에 제공된 경구 제제를 사용하는 것을 제공한다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 경구 제제는 암, 예를 들어 가족성 폴립증 또는 폐암을 발생시킬 위험에 있는 환자에서 암의 발생을 예방하기 위해 조기 종재에 사용되고, 암의 원인은 후성적 유전자 침묵이다. 특정한 실시형태에서, 이러한 조기 종재는 경구 투여 이외의 수단(예를 들어, IV 또는 SC 투여)에 의해 실질적일 것이다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 경구 제제는 조기 재발의 위험이 있는 환자에서 암, 예를 들어 결장암 또는 비소세포 폐암의 재발을 예방하기 위해 조기 종재에 사용된다. 소정의 실시형태에서, 조기 종재는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제제 및/또는 방법을 사용하여 연장된 경구 투약 스케줄을 통해 달성된다. 소정의 실시형태는 예를 들어 후성적 변화로 인한 유전자 침묵의 위험에 있는 환자에서 유전자 침묵의 효과를 역전시키기 위해 본 명세서에 제공된 경구 제제를 투여하는 방법을 제공한다. 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 (예를 들어, 비정상 DNA 메틸화를 역전시킨 후 전사 활성 구성으로 염색질을 복원하기 위해) HDAC 저해제 화합물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정한 실시형태에서, HDAC 저해제 화합물은 표적 치료에 의해 상승적으로 작용하고 암 관련 HDAC 아이소폼 1, 2 및 3에 대해 선택적인 경구 HDAC 저해제인 엔티노스타트(SNDX-275; 이전에 MS-275)이다. 특정한 실시형태에서, 상승적 효과는 고형 종양(예를 들어, NSCLC) 또는 혈액학적 악성종양(예를 들어, MDS, CMMoL, 또는 AML)의 치료에 대해 5-아자시티딘 및 HDAC 저해제(예를 들어, 에티노스타트)를 동시투여함으로써 달성된다.

[0315]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법, 조성물 및 제제를 사용하여 치료될 수 있는, 원발성 또는 속발성인, 특정한 유형의 암 또는 악성 종양은 예를 들어 백혈병, 유방암, 피부암, 골암, 전립선암, 간암, 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 뇌암, 후두, 쓸개, 췌장, 직장, 부갑상선, 갑상선, 부신, 신경 조직, 두경부, 대장, 위, 기관지, 신장의 암, 기저 세포 암종, 케양성 및 유두상 유형 둘 다의 편평 세포 암종, 전이성 피부암종, 골육종, 유잉 육종, 베티큘룸(veticulum) 세포 육종, 골수종, 거대 세포 종양, 담석증, 도세포 종양, 원발성 뇌종양, 급성 및 만성 림프구성 및 과립구 종양, 모발 세포 종양, 선종, 과형성, 수질 암종, 갈색세포종, 점막 신경조, 장 신경절신경종, 과다형성 각막 신경 종양, 마르파노이드 체질 종양, 윌름스 종양, 정상피종, 난소 종양, 자궁근종 종양, 자궁경부 이형성 및 상피내 암종, 신경아세포종, 망막아세포종, 수모세포종, 연조직 육종, 악성 유암종, 국소 피부 병변, 균상식육종, 횡문근육종, 카포시 육종, 골원성 및 다른 육종, 악성 고칼슘혈증, 신장 세포 종양, 진성적혈구 증가증, 선암, 다형성 교모세포종, 백혈병, 림프종, 악성 흑색종, 표피양 암종 및 다른 암종 및 육종을 포함한다.

[0316]

본 명세서에 특정한 실시형태는 예를 들어 관절 수술, 장 수술 및 켈로이드 반흔을 포함하는 다양한 수술 절차 동안 수술 동안 예를 들어 신체 조직의 손상으로 인한 비정상 세포 증식을 치료하기 위해 본 명세서에 제공된 방법, 조성물 및 제제를 사용하는 것을 제공한다. 본 명세서에 제공된 방법, 조성물 및 제제를 사용하여 치료될 수 있는 장기 이식과 연관된 증식성 반응은 잠재적 장기 거부 또는 연관 합병증에 기여하는 증식성 반응을 포함한다. 구체적으로, 이들 증식성 반응은 심장, 폐(예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 간, 신장 및 다른 신체 장기 또는 장기 시스템의 이식 동안 발생할 수 있다.

[0317]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 제제, 이의 투여 방법, 또는 본 명세서에 제시된 바와 같은 치료 방법에서의 시티딘 유사체의 양은 본 명세서에 제공된 바와 같은 특정한 투약량 양이다. 소정의 실시형태에서, 경구용 아자시티딘 투약량, 이의 투여 방법, 또는 MDS 및 AML(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 적어도 하나의 병태의 치료 방법은 예를 들어 약 50mg/m<sup>2</sup>/일 내지 약 2,000mg/m<sup>2</sup>/일, 약 100mg/m<sup>2</sup>/일 내지 약 1,000mg/m<sup>2</sup>/일, 약 100mg/m<sup>2</sup>/일 내지 약 500mg/m<sup>2</sup>/일, 또는 약 120mg/m<sup>2</sup>/일 내지 약 250mg/m<sup>2</sup>/일의 범위일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 특정한 투약량은 예를 들어 약 120mg/m<sup>2</sup>/일, 약 140mg/m<sup>2</sup>/일, 약 150mg/m<sup>2</sup>/일, 약 180mg/m<sup>2</sup>/일, 약 200mg/m<sup>2</sup>/일, 약 220mg/m<sup>2</sup>/일, 약 240mg/m<sup>2</sup>/일, 약 250mg/m<sup>2</sup>/일, 약 260mg/m<sup>2</sup>/일, 약 280mg/m<sup>2</sup>/일, 약 300mg/m<sup>2</sup>/일, 약 320mg/m<sup>2</sup>/일, 약 350mg/m<sup>2</sup>/일, 약 380mg/m<sup>2</sup>/일, 약 400mg/m<sup>2</sup>/일, 약 450mg/m<sup>2</sup>/일 또는 약 500mg/m<sup>2</sup>/일이다.

[0318]

소정의 실시형태에서, 적절한 바이오마커는 질환 상태에 대한 시티딘 유사체를 포함하는 약제학적 조성물의 효과를 결정하고 예측하기 위해 그리고 투약 스케줄에 대한 가이던스를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 특정한 실시형태는 MDS로 진단된 환자가 환자의 혁신 메틸화 상태를 평가함으로써 시티딘 유

사체를 포함하는 약제학적 조성물에 의한 치료로부터 더 큰 이익을 얻을 확률의 증가를 가지는지를 결정하는 방법을 제공한다. 특정한 실시형태에서, 시티딘 유사체는 아자시티딘이다. 특정한 실시형태에서, 핵산은 DNA 또는 RNA이다. 특정한 실시형태에서, 더 큰 이익은 전체 생존 이익이다. 특정한 실시형태에서, 메틸화 상태는 하나 이상의 유전자, 예를 들어 MDS 또는 AML과 연관된 유전자에서 조사된다. 구체적인 실시형태는 기준 DNA 메틸화 수준이 아자시티딘에 의해 치료된 MDS(예를 들어, 더 높은 위험의 MDS)를 가지는 환자에서 전체 생존에 영향을 미치는지를 결정하는 방법을 포함한다. 구체적인 실시형태는 유전자 프로모터 메틸화 수준이 MDS(예를 들어, 더 높은 위험의 MDS)를 가지는 환자에서 전체 생존에 영향을 미치는지를 결정하는 방법을 제공한다.

[0319] 예를 들어, 본 명세서에서 구체적인 실시형태는 MDS(예를 들어, 더 높은 위험의 MDS)를 가지는 환자에서 연장된 생존에 대한 유전자 메틸화의 영향을 평가하는 방법을 제공한다. 특정한 실시형태에서, 이러한 평가는, 예를 들어 본 명세서에 제공된 바와 같은 시티딘 유사체를 포함하는 약제학적 조성물에 의한 치료 시, MDS(예를 들어, 더 높은 위험의 MDS)를 가지는 환자에서 전체 생존을 예측하기 위해 사용된다. 특정한 실시형태에서, 이러한 평가는 치료학적 의사 결정을 위해 사용된다. 구체적인 실시형태에서, 이러한 치료학적 의사 결정은 환자의 치료, 예를 들어 시티딘 유사체의 투약 섭생, 양 및/또는 투여 기간을 계획하거나 조정하는 것을 포함한다.

[0320] 소정의 실시형태는 메틸화 수준, 예를 들어 특히 유전자의 분석을 이용하여 시티딘 유사체 치료로부터 전체 생존 이익을 얻을 증가한 확률을 가지는 MDS로 진단된 개별 환자를 확인하는 방법을 제공한다. 구체적인 실시형태에서, 더 낮은 수준의 핵산 메틸화는 아자시티딘 치료 후 개선된 전체 생존을 얻을 증가한 확률과 연관된다. 특정한 실시형태에서, 치료 후 개선된 전체 생존을 얻을 증가한 확률은 예를 들어 본 명세서에 제공된 바와 같은 시티딘 유사체를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하여 치료 후 개선된 전체 생존을 얻을 확률의 적어도 5% 초과의 확률, 적어도 10% 초과의 확률, 적어도 20% 초과의 확률, 적어도 30% 초과의 확률, 적어도 40% 초과의 확률, 적어도 50% 초과의 확률, 적어도 60% 초과의 확률, 적어도 70% 초과의 확률, 적어도 80% 초과의 확률, 적어도 90% 초과의 확률, 적어도 100% 초과의 확률, 적어도 125% 초과의 확률, 적어도 150% 초과의 확률, 적어도 175% 초과의 확률, 적어도 200% 초과의 확률, 적어도 250% 초과의 확률, 적어도 300% 초과의 확률, 적어도 400% 초과의 확률 또는 적어도 500% 초과이다. 특정한 실시형태에서, 치료 후 개선된 전체 생존을 얻을 더 큰 확률은 MDS로 진단된 환자의 특정한 비교 집단의 평균 확률과 비교하여 더 큰 확률이다. 구체적인 실시형태에서, 비교 집단은 본 명세서에 기재된 바와 같은 특정한 골수이형성 아형으로 분류된 환자의 그룹이다. 일 실시형태에서, 비교 집단은 MDS의 더 큰 위험을 가지는 환자로 이루어진다. 특정한 실시형태에서, 비교 집단은 특정한 IPSS 세포유전 하위집단으로 이루어진다.

[0321] 특정한 실시형태에서, 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA) 과메틸화 상태는 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다. 소정의 실시형태에서, DNA 과메틸화 상태는 예를 들어 정량적 실시간 메틸화 특이적 PCR("qMSP")을 사용함으로써 MDS로 진단된 환자의 골수 흡입을 이용하여 결정될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 메틸화 분석은 게놈 DNA의 바이설파이트 전환을 포함할 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, DNA의 바이설파이트 처리는 비메틸화 CpG 부위를 UpG로 전환시키도록 사용되어서, 메틸화 CpG 부위가 온전하게 남는다. 예를 들어, 문헌[Frommer, M., et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 1992, 89:1827-31]을 참조한다. 상업적으로 이용 가능한 키트는 이러한 바이설파이트 치료에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 메틸화 PCR을 촉진하기 위해, 프라이머, 예를 들어 메틸화 상태와 무관하게 DNA를 증폭시키는 외부 프라이머 및 제1 PCR에 의해 증폭된 구역 내에 메틸화 또는 비메틸화 서열에 결합하는 네스티드 프라이머가 당해 분야에 공지된 바대로 설계된다. 예를 들어, 문헌[Li et al., *Bioinformatics* 2002, 18:1427-31]을 참조한다. 소정의 실시형태에서, 프로브, 예를 들어 메틸화 상태와 무관하게 바이설파이트 처리된 DNA에 결합하는 프로브가 설계된다. 소정의 실시형태에서, 예를 들어 외부 프라이머를 사용한 바이설파이트 처리된 DNA의 PCR 증폭 후 CpG 메틸화가 검출된다. 소정의 실시형태에서, 초기 PCR 반응으로부터 증폭된 생성물은 메틸화 특이적 프라이머 또는 비메틸화 특이적 프라이머를 사용한 네스티드 PCR 반응에 대한 주형으로서 작용한다. 소정의 실시형태에서, 표준 곡선은 특정한 샘플에서 메틸화 분자의 백분율을 결정하기 위해 확립된다. 핵산 메틸화(예를 들어, RNA 또는 DNA 메틸화)를 검출하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Laird, P.W., *Nature Rev. Cancer* 2003, 3:253-66; Belinsky, S.A., *Nature Rev. Cancer* 2004, 4:1-11]을 참조한다.

[0322] 소정의 실시형태에서, 통계 분석은 시티딘 유사체를 포함하는 특정한 약제학적 조성물에 의한 치료의 잠재적 이익에 의한 특정한 메틸화 수준의 영향을 평가하기 위해 수행된다. 소정의 실시형태에서, 예를 들어 Cox 비례 위험 모델 및 카플란-마이어(Kaplan-Meier; KM) 방법론을 이용하여 전체 생존에 대한 메틸화의 영향이 평가된다.

[0323] 소정의 실시형태에서, MDS 및/또는 AML과 연관된 임의의 유전자는 환자에서 이의 메틸화 상태에 대해 조사될 수 있다. 특정한 유전자는 CKDN2B(p15), SOCS1, CDH1(E-카테린), TP73 및 CTNNA1(알파-카테닌)을 포함하지만, 이

들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에 개시된 방법에서 사용하기에 적합할 것인 MDS 및/또는 AML과 연관된 특정한 유전자는 당해 분야에 공지되어 있다.

[0324] 1. 하나 이상의 추가적인 치료제를 본 명세서에 개시된 경구 제제와 동시 투여하는 단계를 포함하는 방법

본 명세서에서 소정의 실시형태는 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애(예를 들어, 비정상 세포 증식을 포함하는 질환 또는 장애)를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상승적 치료학적 효과를 생성하기 위해 본 명세서에 개시된 경구 제제(예컨대, 5-아자시티딘을 포함하는 경구 제제 등)를 하나 이상의 추가적인 치료제(예컨대, 항-PD1/항-PDL1 단클론성 항체 등, 예를 들어 펜브롤리주맙, MK-3475, 피딜리주맙, 니볼루맙(BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538), BMS-936559, 아테졸리주맙(MPDL3280A) 또는 더발루맙(MEDI4736)와 동시투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 개시된 방법에서 유용한 특정한 동시투여된 치료제는 본 명세서에 걸쳐 개시된다. 특정한 실시형태에서, 추가적인 치료제는 치료학적 유효량인 양으로 투여된다. 특정한 실시형태에서, 추가적인 치료제는 이것이 동시투여되는 시티딘 유사체 제형으로부터 별개의 제형에서 동시투여된다. 특정한 실시형태에서, 추가적인 치료제는 이것이 동시투여되는 시티딘 유사체와 함께 제형(예를 들어, 단일 단위 제형)에서 동시투여된다. 이러한 경우에, 시티딘 유사체(예를 들어, 5-아자시티딘) 및 추가적인 치료제는 본 명세서에 개시된 방법 및 당해 분야에 공지된 방법을 포함하는 활성 약제학적 성분을 동시제제화하는 방법을 이용하여 동일한 제형에서 함께 동시제제화될 수 있다.

[0326] 참고에 의한 포함: 본 명세서에 걸쳐 참고된 모든 개시내용(예를 들어, 특허, 공보 및 웹 페이지)은 그 전문이 참고로 포함된다. 또한, 하기 개시내용이 또한 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다: (1) 2008 ASCO poster abstract by B. S. Skikne, M. R. Ward, A. Nasser, L. Aukerman, G. Garcia-Manero; (2) G. Garcia-Manero, M. L. Stoltz, M. R. Ward, H. Kantarjian, and S. Sharma, Leukemia, 2008, 22, 1680-84; 및 (3) WO 2009/139888

## VI. 실시예

### A. 실시예 1

[0329] 상피 난소암이 재발된 여성에서 경구용 5-아자시티딘에 의해 후성적 프라이밍에 의해 또는 이것 없이 펜브롤리주맙에 의한 면역 관문 저해의 2상 다기관, 무작위화, 이중 맹검, 위약 제어 연구.

[0330] 현재의 연구는 AZA의 경구로 이용 가능한 제제인 경구용 5-아자시티딘이 EOC 환자의 종양에서 AIM 발현을 유도하고 이로써 단클론성 항체 펜브롤리주맙에 의한 PD-1 저해에 대한 이 종양의 반응을 증대시킬 수 있다는 가설을 시험할 것이다.

[0331] 이 연구의 목적은 상피 난소암을 가지는 환자에서 단독의 및 경구용 5-아자시티딘과 조합된 펜브롤리주맙의 활성 및 안전성을 평가하는 것이다.

[0332] 목적 1차 목적은 치료 암 둘 다에서 진행 무 생존(PFS)을 예측하고 펜브롤리주맙 단일치료 암(arm)에 대한 조합 암에 대한 PFS 위험을 예측하는 것이다. 2차 목적은 치료 암 둘 다에서 전체 생존(OS), 객관적인 반응 속도(ORR), 임상 이익 속도(CBR) 및 임상 이익의 기간을 예측하고 안전성을 평가하는 것이다. 탐색적 목적은 단독의 및 경구용 5-아자시티딘과 조합된 펜브롤리주맙에 대한 반응에 대한 기준에서의 AIM 유전자 발현의 영향을 평가하는 것이다.

[0333] 종점 1차 종점은 PFS의 결정이다. 2차 종점은 OS, ORR, CBR, 임상 이익의 기간 및 안전성의 결정이다. 탐색적 종점은 AIM 유전자 발현의 결정, 순환 종양 DNA에서 경구용 5-아자시티딘 투약에 의한 좌위 특이적 메틸화 변화, 종양 침윤 림프구의 정량화 및 특징규명이다.

[0334] 연구 설계 연구는 무작위화, 위약 제어, 평행 그룹, 다기관 이중 맹검 2상 연구일 것이다. 대상체는 2개의 치료 암 중 하나로 1:1 비율로 무작위로 배정될 것이다: 경구용 5-아자시티딘(300mg)에 의한 1일에 30분 i.v. 점적주사로서 펜브롤리주맙 또는 21일마다 1일 내지 14일에 경구로 투여된 위약. 연구는 운영 위원회 및 독립 데이터 모니터링 위원회(Steering Committee and an independent Data Monitoring Committee)의 가이던스 하에 수행될 것이다.

[0335] 대상체 대략 120명의 환자는 대략 20개월에 걸쳐 2개의 치료 암 사이에 1:1 기준으로 무작위로 배정될 것이다. 주요 분석은 전체 대략 80건의 PFS 사건이 관찰될 때 수행될 것이다. 이 사건의 수는 마지막 환자의 무작위화 후 관찰되는 것으로 예측된다. PFS 분석의 시간에, 모든 2차 종점이 또한 분석될 것이다. OS에 대한 추적관찰 분석은 80건의 OS 사건이 마지막 환자의 무작위화 후 관찰될 때 수행될 것이다. PFS, ORR, CBR 및 임상 이익의

기간에 대한 예측치는 OS 분석의 시간에 업데이트될 것이다.

[0336] **포함 기준** 연구에 대한 포함 기준은 하기와 같다:

[0337] 1. 대상체는 ICF 서명 시에 18세 이상이다.

[0338] 2. 조직학적으로 기록된 유두상 장액성 상피 난소암

[0339] 3. 백금 이중 화학치료를 완료한 후 6개월 내에 기록된 재발

[0340] 4. 0-1의 ECOG 성능 상태

[0341] 5. RECIST 1.1에 따른 측정 가능한 질환

[0342] 6. 적절한 장기 기능:

[0343] a. AST(SGOT), ALT(SGPT)  $\leq$  2.5 x 정상 범위의 상한(ULN), 또는 간 전이가 존재하는 경우  $\leq$  5 x ULN 범위

[0344] b. 총 빌리루빈  $\leq$  1.5 x ULN

[0345] c. 크레아티닌  $\leq$  1.5 x ULN

[0346] d. 정상 범위 내의, 또는 보충에 의해 교정 가능한 칼륨

[0347] 7. 적절한 골수 기능:

[0348] e. 절대 호중구 수  $\geq$  1.5 x  $10^9$ 개의 세포/ℓ

[0349] f. 혈소판  $\geq$  100 x  $10^9$ 개의 세포/ℓ

[0350] g. 헤모글로빈  $\geq$  9g/dl

[0351] 임신 가능성의 여성은 스크리닝 시 음성 혈청 임신 시험을 가지고 임신 예방 요건을 준수해야 한다.

[0352] **배제 기준** 배제 기준은 하기와 같다:

[0353] 1. 혈청 알부민  $<$  3g/dl

[0354] 2. CNS 전이 또는 암종 수막염의 병력

[0355] 3. 자가면역 장애의 병력

[0356] 4. 스테로이드의 사용을 필요로 하는 폐렴 또는 간질성 폐 질환 또는 임의의 다른 의학 병태의 병력

[0357] 5. 임상적으로 유의적인 심장 기능장애 또는 혈전색전증 사건의 병력

[0358] 6. 염증성 장 질환(예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염), 복강 질환, 이전의 위절제 또는 상부 장 제거, 또는 연구 약물의 흡수, 분포, 대사 또는 배설을 방해하고/하거나, 대상체가 위장 독성의 위험이 증가하게 하는 임의의 다른 위장 장애의 병력

[0359] 7. 무작위화 전 2주 이하에서의 대수술 또는 대상체는 수술의 부작용으로부터 회복되지 않음.

[0360] **치료 섭생 단일치료 암:** 펜브롤리주맙: 일치하는 경구용 5-아자시티딘 위약과 함께 21일마다 1일에 10mg/kg의 용량으로 30분에 걸쳐 i.v. 점적주사로서 투여됨. 조합 암: 펜브롤리주맙: 21일 주기마다 1일 내지 14일에 매일 300mg의 용량으로 경구로 투여된 경구용 5-아자시티딘과 함께 21일 주기마다 1일에 10mg/kg의 용량으로 30분에 걸쳐 i.v. 점적주사로서 투여됨.

[0361] **약물 공급 상세내용** 펜브롤리주맙: 머크 코포레이션(Merck Corporation)은 IV 투여를 위해 펜브롤리주맙을 공급 할 것이다. 펜브롤리주맙은 오직 단일 용량을 위해 의도된 타입 I 유리 바이알에서 백색 내지 미백식의 동결건조 분말로서 제공된다. 주사(50mg/바이알)용 펜브롤리주맙 분말은 사용 전에 무균 주사용수에 의해 재구성된다. 약물 생성물은 냉동 조건(2°C 내지 8°C) 하에 안정한 동결건조 분말로서 저장된다. 5-아자시티딘: 셀젠 코포레이션은 경구 투여를 위한 5-아자시티딘(또는 일치 위약) 100mg 정제를 공급할 것이다. 모든 정제는 블리스터 팩에 포장될 것이다.

[0362] **치료 기간** 대상체는 (RECIST 1.1에 따른) 방사선 치료 진행까지 치료될 것이고, 대상체는 새로운 항암 치료, 동의 철회, 대상체 거절, 의사 결정, 용량 지연 또는 용량 감소에 의해 관리될 수 없는 독성, 사망, 또는 임의의

이유로 연구 종료를 시작한다.

[0363] **치료 후 관찰 기간** 환자는 12주(전화 접촉이 충분할 것임)마다, 또는 요청되는 경우 더 흔히 생존이 뒤따를 것이다. 이 기간 동안, 추가의 항암 치료 정보(접생, 시작 및 종료 일)가 수집될 것이다. 시스플라틴 이중 화학치료 후 6개월 내에 재발을 경험한 EOC를 가지는 환자에 대한 평균 OS는 대략 12.0개월이었다.

[0364] **평가 효율:** RECIST 1.1에 따른 종양 평가는 기록된 질환 진행까지 무작위화로부터 6주(±5일)마다 수행될 것이고, 대상체는 새로운 항암 치료, 동의 철회, 대상체 거절, 의사 결정, 용량 지연 또는 용량 감소에 의해 관리될 수 없는 독성, 사망, 또는 임의의 이유로 연구 종료를 시작한다. 안전성: IP의 마지막 용량 또는 치료 종료(end of treatment; EOT) 방문(어느 것이 후에 발생하든) 후 28일까지 피험자 동의서에 서명한 시간으로부터 시작하여 모든 대상체는 부작용에 대해 모니터링될 것이다. 의학 병태의 완전한 평가는 적격성에 대한 스크리닝 동안 수행될 것이다. 신체 검사(오직 기록된 소스), 활력 징후, 실험실 평가(예를 들어, 혈청 화학, 혈액학), ECG 및 ECOG 성능 상태는 정기적으로 모니터링될 것이다. 실험 대상체 또는 이들의 파트너에서 임신을 피하도록 예방 조치가 취해질 것이고, 임신 가능성의 여성은 정기적인 임신 시험을 가질 것이다. 약동학: 약동학적 매개변수가 연구될 것이다. 바이오마커: 새로운 생체검사는 동의한 대상체로부터 무작위화 전에 21일의 스크리닝 기간 동안 수집되어야 한다. 혈액 및 혈장 샘플이 또한 수집될 것이다.

[0365] **통계 방법** 이 연구의 1차 목적은 가설을 공식적으로 시험하는 것 대신에 예측하는 것이므로, 120개의 샘플 크기 를 공식 거듭제곱 계산을 통해서가 아니라 실행 가능성에 기초하여 결정하였다. 1차 분석은 전체 대략 80건의 PFS 사건이 기록될 때 수행될 것이다. 이것은 마지막 대상체의 무작위화 후 발생하는 것으로 기대된다. 조합 암과 펜브롤리주맙 단일치료 암 사이의 위험 비율에 대한 신뢰 간격은 약간의 가설 위험 비율에 기초하여 계산될 수 있다. PFS는 카풀란-메이어 방법을 이용하여 평균 값에 의해 요약될 것이다. Cox 비례 위험 모델은 조합 암과 펜브롤리주맙 암 사이의 위험 비율(2측 95% CI 포함)을 예측하기 위해 사용될 것이다. RR, CBR 및 임상 이익의 기간의 2차 종점은 PFS 분석의 시간에 평가될 것이다. OS는 전체 80건의 사망이 보고될 때 기록될 것이다. 다른 효율 종점(PFS, RR, CBR, 임상 이익의 기간)의 업데이트된 분석은 OS 분석의 시간에 또한 제시될 것이다.

## B. 실시예 2

[0367] 주사용 저메틸화 작용제(HMA)에 의한 치료에 반응하지 않는 골수이형성 증후군(MDS) 또는 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료를 위한 펜브롤리주맙과 조합된 경구 5-아자시티딘의 안전성 및 내약성의 1/2상 국제, 다기관, 단일 암 연구가 수행된다. 연구 흐름 다이어그램에 대해 도 1을 참조한다.

[0368] **목적** I상에서의 1차 목적은 접생의 안전성 및 내약성을 평가하고, 추가의 평가를 위해 추천된 II상 용량(RP2D) 을 한정하는 것이다. II상에서의 1차 목적은 주사용 HMA에 반응하지 않은 MDS 또는 AML을 가지는 환자를 치료하기 위해 사용될 때 이 접생과 연관된 효율 측정치를 평가하는 것이다. I상에서의 2차 목적은 이들 초기 대상체에서 관찰된 효율 신호를 평가하는 것이다. II상에서의 2차 목적은 치료 사이클에서 제공될 때 접생의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다. 탐색적 목적은 접생에 대한 효율 또는 내성과 상관될 수 있는 골수 및/또는 말초 혈액에서의 분자 및 세포 마커를 평가하는 것이다.

[0369] **종점** I상에서의 1차 종점은 용량 제한 독성, 및 기록된 다른 부작용(adverse event; AE)의 수, 유형 및 중증도의 결정이다. II상에서의 1차 종점은 전체 반응 속도의 결정이다. I상에서의 2차 종점은 객관적인 반응의 수, 유형 및 임상 관련성의 결정이다. II상에서의 2차 종점은 생존, 진행 무 생존, 반응의 기간, 부작용의 수, 형태 및 중증도의 결정이다. 탐색적 종점은 바이오마커 평가이다.

[0370] **연구 설계** 이것은 주사용 저메틸화 작용제(HMA)에 의한 치료에 반응하지 않은 MDS 또는 AML을 가지는 환자의 치료를 위한 경구용 5-아자시티딘과 펜브롤리주맙의 조합의 I상/II상 비제어 연구이다. I상은 조합 접생에 대한 RP2D를 한정하고, 치료에 대한 생물학적 및 임상 반응을 조사하도록 추구할 것이다. II상에서, 샘플 크기는 HMA-불응성 MDS 또는 AML의 치료를 위한 개념의 증가를 추구하고, 접생의 안전성 및 내약성과 관련된 지식의 실체를 구축하도록 증가할 것이다. 연구는 초기에 투약 코호트 0에서 3명의 대상체를 등록할 것이다(사이클 7일 및 21일(또는 8일 및 21일)에서 경구용 5-아자시티딘, 200mg BID 21/28일 및 펜브롤리주맙 10mg/kg). 도 2, 도 3 및 도 4를 참조한다. 초기 3명 중 1명의 대상체가 제1 치료 사이클에서 미리 결정된 용량 제한 독성(DLT)을 경험하는 경우, 추가적인 3명의 대상체가 코호트에 등록할 것이다. 2개 이상의 제1 사이클 DLT가 임의의 투약 코호트에서 보이는 경우, 용량 수준은 불내성을 선언할 것이고, 3명의 대상체는 다음의 더 낮은 투약 코호트, 예를 들어 투약 코호트 -1에 등록할 것이다. 달리, 투약 코호트는 관용성을 선언할 것이고, II상에서 추가의 평가를 위한 시작 용량이 될 것이다. I상에서 RP2D를 받는 3-6명의 대상체는 연구의 II상 부분에 포함될 것이고,

II상에 기재된 바대로 효율 및 안전성에 대해 평가될 것이다. 충분한 수의 대상체가 II상에 포함될 것이다. 대상체는 I상으로부터 RP2D에서 치료를 시작할 것이고, 독성을 해소하기 위해 조정된 이들의 용량 또는 스케줄을 가질 것이다. 대상체는 질환 반응 또는 진행의 징후를 찾기 위해 매 3 치료 사이클 후 골수 평가를 가질 것이다. 혈액학 매개변수는 사이클마다 평가될 것이다. 대상체가 완전 반응(complete response; CR)을 경험하는 경우, 펜브롤리주맙에 의한 투약은 중단될 것이지만, 경구용 5-아자시티딘에 의한 투약은 계속될 것이다. 모든 치료는 기록된 객관적인 질환 진행 시 중단될 것이다. 전체 반응 속도인 1차 종점의 분석은 마지막 활동적 대상체가 치료의 6회 사이클을 완료할 때 수행될 것이다.

[0371] 포함 기준 연구에 대한 포함 기준은 하기와 같다:

[0372] 1. MDS(Int-1, Int-2, 고(High)) 또는 AML

[0373] 2. 이전의 주사용 HMA(6개월에 대한 4회 사이클)

[0374] 3. iHMA에 대한 최고의 반응으로서 진행성 질환 또는 안정한 질환

[0375] 4. "혈구감소증의 악화, 블라스트의 증가 또는 FAB 아형에서의 진행"에 대한 기록된 객관적인 PD/SD

[0376] 5. 12주(C1D1에 대한  $\geq 3$ 주) 내의 iHMA의 마지막 용량

[0377] 6. ECOG 0, 1, 2

[0378] 배제 기준 연구에 대한 배제 기준은 하기와 같다:

[0379] 1. 신속히 진행하는 MDS(Inv. 판단에 대한 객관적인 기준)

[0380] 2. 이전의 경구용 테시타빈

[0381] 3. iHMA로의 이전의 또는 진행 중인 반응(재발을 배제한 경우)

[0382] 4. 28일 내의 ESA, TSA 등, 하이드록시유레아, 다른 단클론성, 또는 생 백신

[0383] 5. 14일 내의 다른 질환 치료

[0384] 6. 7일 내의 전신 코르티코스테로이드

[0385] 7. GI 장애

[0386] 8. 활성 CNS 관여

[0387] 9. 자가면역 장애 또는 면역억제를 요하는 기타

[0388] 10. 간질성 폐 질환

[0389] 11. 실험실

[0390] - 골수 블라스트  $> 30(33)\%$

[0391] - WBC  $> 20K/\mu\ell(30K)$

[0392] - 혈청 크레아티닌  $> 2.5 \times \text{ULN}(2x)$

[0393] - 혈청 총 빌리루빈  $> 1.5 \times \text{ULN}$

[0394] - 혈청 아스파르테이트 아미노전환효소(AST) 또는 알라닌 아미노전환효소(ALT)  $> 2.5 \times \text{ULN}$

[0395] 치료 섭생 펜브롤리주맙: 각각의 28일 주기의 1일 내지 21일에 200mg BID의 용량으로 경구로 투여된 경구용 5-아자시티딘과 함께 28일 주기마다 7일 및 21일(또는 8일 및 21일)에 10mg/kg의 용량에서 30분에 걸쳐 i.v. 점적 주사로서 투여된다. 추가의 I상 투약 코호트는 하기 표 3에 제공된다.

## 표 3

## I 상 투약 코호트

| 용량 수준 | 경구용 5-아자시티딘      | 펩브롤리주맙*          |
|-------|------------------|------------------|
| 0     | 200mg BID(21/28) | 10mg/Kg(D7, D21) |
| -1    | 150mg BID(21/28) | 10mg/Kg(D7, D21) |
| -2    | 100mg BID(21/28) | 10mg/Kg(D7, D21) |
| -3    | 200mg QD(21/28)  | 10mg/Kg(D7, D21) |
| -4    | 200mg QD(21/28)  | 5mg/Kg(D7, D21)  |
| -5    | 200mg QD(14/28)  | 5mg/Kg(D7, D21)  |

\* 점적주사 반응의 경우, 점적주사 속도가 감소해야 한다

[0396]

[0397] **치료 기간** 대상체는 CR, PD, 동의 철회, 대상체 거절, 의사 결정, 용량 지연 또는 용량 감소에 의해 관리될 수 없는 독성, 사망, 또는 임의의 이유로 연구 종료까지 치료될 것이다. CR로부터 재발 시 재치료한다.

[0398] **치료 후 관찰 기간** PD 또는 새로운 치료까지 Q 6주(임상 방문), 이후 사망까지 Q 12주(전화). iHMA 치료 후 질환 진행 후 생존은 4-6개월이다. 이것은 단일 물질에 의해 연장될 수 있고, 본 발명자들은 조합으로부터 상승효과를 예상한다.

[0399] **평가 효율:** IWG 2006 반응 평가(골수 생체검사/흡입)는 사이클 2, 사이클 4 및 사이클 6에서 투약의 완료 후, 이후 추정된 질환 반응 또는 진행을 확인하기 위해 매 3차 치료 사이클(9, 12, 15 등)에서 투약의 완료 후 및 치료 중단 시 수행될 것이다. 혈액학 및 혜모글로빈의 평가는 매 사이클의 완료 후 수행될 것이다. 삶의 질(QoL)의 평가는 매 사이클 후 측정될 것이다. 항펩브롤리주맙 항체의 평가는 매 사이클 후 측정될 것이다. 안전성: 모든 대상체는 질환 진행/형질전환에 대해 모니터링될 것이다. 신체 검사(오직 기록된 소스), 활력 징후, 실험실 평가(예를 들어, 혈청 화학, 혈액학), ECG 및 ECOG 성능 상태는 정기적으로 모니터링될 것이다. 약동학: 약동학적 매개변수는 연구될 것이다. 도 5를 참조한다.

## C. 실시예 3

[0400] 비소세포 폐암의 치료를 위한 펩브롤리주맙과 조합된 경구용 5-아자시티딘의 2상 다기관, 무작위화, 이중 맹검, 위약 제어 연구를 수행한다.

[0402] 목적 1차 목적은 치료 암 둘 다에서 진행 무 생존(PFS)을 예측하고 펩브롤리주맙 단일치료 암에 대한 조합 암에 대한 PFS 위험을 예측하는 것이다. 2차 목적은 치료 암 둘 다에서 전체 생존(OS), 객관적인 반응 속도(ORR), 임상 이익 속도(CBR) 및 임상 이익의 기간을 예측하고 안전성을 평가하는 것이다.

[0403] 종점 1차 종점은 PFS의 결정이다. 2차 종점은 OS, ORR, CBR, 임상 이익의 기간 및 안전성의 결정이다.

[0404] **연구 설계** 연구는 무작위화, 위약 제어, 평행 그룹, 다기관 이중 맹검 2상 연구일 것이다. 대상체는 2개의 치료 암 중 하나로 1:1 비율로 무작위로 배정될 것이다: 경구용 5-아자시티딘(300mg)에 의한 1일에 30분 i.v. 점적주사로서 펩브롤리주맙 또는 21일마다 1일 내지 14일에 경구로 투여된 위약. 연구는 운영 위원회 및 독립 데이터 모니터링 위원회의 가이던스 하에 수행될 것이다.

[0405] **대상체** 대략 120명의 환자는 대략 20개월에 걸쳐 2개의 치료 암 사이에 1:1 기준으로 무작위로 배정될 것이다. 주요 분석은 전체 대략 80건의 PFS 사건이 관찰될 때 수행될 것이다. 이 사건의 수는 마지막 환자의 무작위화 후 관찰되는 것으로 예측된다. PFS 분석의 시간에, 모든 2차 종점이 또한 분석될 것이다. OS에 대한 추적관찰 분석은 80건의 OS 사건이 마지막 환자의 무작위화 후 관찰될 때 수행될 것이다. PFS, ORR, CBR 및 임상 이익의 기간에 대한 예측치는 OS 분석의 시간에 업데이트될 것이다.

## D. 실시예 4

- [0407] 골수이형성 증후군(MDS) 또는 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료를 위한 단독의 또는 더발루맙(MEDI4736)과 조합된 5-아자시티딘의 안전성 및 내약성의 연구가 수행된다. 경구용 5-아자시티딘은 저메틸화 작용제(HMA)에 의한 치료에 반응하지 않던 MDS를 가지는 환자에 대해 단독으로 또는 더발루맙(MEDI4736)과 조합되어 사용된다. 주사용 5-아자시티딘은 비치료된(제1선) 더 높은 위험의 MDS를 가지는 환자에 대해 단독으로 또는 더발루맙(MEDI4736)과 조합되어 사용된다.
- [0408] 제1선 실험은 III상 연구를 위해, 또는 뛰어난 효율이 있는 경우 미국에서 신속 승인을 위해 준비 중인 타지성 줄기 세포 이식을 받기에 적격이 아닌 비치료된 AML을 가지는 노인 환자에서 아자시티딘 및 더발루맙(MEDI4736)의 조합을 위한 무작위화 II상 코호트로부터의 데이터를 또한 생성할 것이다.
- [0409] 이 2개의 적응증은 높은 충족되지 않은 의학 수요를 입증한다. 이용 가능한 과학적 데이터의 분석은 주사용 5-아자시티딘 또는 경구용 5-아자시티딘과 더발루맙의 조합이 이 질환을 가지는 환자의 삶을 상당히 개선하기에 충분히 상승적인 것이라는 가설을 지지한다. 현재 이용 가능한 제한된 지식에 기초하여, 면역 및 후성적 치료의 조합의 탐구는 MDS의 관리를 개선하기 위한 높은 우선사항이다.
- [0410] 목적 연구는 안전성, 예비 효율 신호 및 가능하게는 관련 바이오마크 데이터에 대한 초기 조합 데이터를 얻을 것이다.
- [0411] 연구 설계 연구의 제1 상은 3개의 적응증에서 3개의 상이한 임상 실험을 포함한다. 환자는 실험으로 포함에서 진행성 질환(progressive disease; PD) 또는 안정한 질환(stable disease; SD)에 따라 분류되고, 유형 둘 다에 대해 별도로 반응을 평가할 것이다.
- [0412] 일 실험에서, 주사용 5-아자시티딘은 더발루맙 단일 물질에 의해 전체 반응(OR)을 달성하지 않은 환자에 대해 더발루맙(MEDI4736)과 조합되어 투여될 것이다. 이것은 다른 연구에 의한 완료 없이 조기 안전성 및 효율 신호의 생성을 허용할 것이다.
- [0413] 일 실험에서, 경구용 5-아자시티딘은 더 높은 위험의 MDS 및 HMA 실패를 가지는 환자에서 단독으로 또는 더발루맙과 조합되어 투여될 것이다. 이 실험은 제1 효율 신호를 생성해야 하고, - 진행/진행 무 결정을 위해 매우 한정된 매개변수를 통해 - 무작위화 II상 연장 상에서 단독의 경구용 5-아자시티딘에 비해 조합 치료의 효율을 입증해야 한다. 이 실험은 또한 후속하는 III상 실험의 계획에 의해 보조될 것이다.
- [0414] 일 실험에서, 더발루맙 및 주사용 5-아자시티딘의 조합을 평가하기 위해 이전에 치료되지 않은 더 높은 위험의 MDS를 가지는 환자에서 안전성 런인(run-in) 파트를 가지는 II상 실험. 이 실험은 더 우수한 면역 기능 및 덜 내성인 질환을 가지는 집단에서 데이터를 생성해야 한다. 동일한 셀젠플론에서 실험에서, 주사용 5-아자시티딘에 대한 주사용 아자시티딘 및 더발루맙의 조합은 타지성 줄기 세포 이식에 대한 후보가 아닌 AML(WHO 정의)을 가지는 노인 환자의 코호트에서 무작위화 II상 설계에서 평가될 것이다.
- [0415] 5-아자시티딘은 IPSS에 따라 더 낮은 위험 및 더 높은 위험의 현재의 코호트에서 더발루맙에 대한 임의의 시간에 반응하지 않거나(적어도 4회 사이클 후 CR, PR 또는 HI가 없음) 질환 진행을 발생시킨 환자에게 투여될 것이다. 더발루맙은 2주마다(Q2W) 10mg/kg BW로 투여될 것이고; 5-아자시티딘은 4주마다(Q4W) 1일 내지 7일 75mg/m<sup>2</sup>/일로 투여될 것이다. 대안적으로, 일 파트에서 경구용 5-아자시티딘은 환자 그룹에서 경구용 5-아자시티딘 200mg BID의 안전성을 결정하기 위해 28일에 200mg BID, 1-21(21/28일, Q4W) 투여될 것이다. 또 다른 파트에서, 경구용 5-아자시티딘은 28일에서 200mg BID, 1-21(21/28일, Q4W, 혈액학적 또는 위장 독성의 경우 감량) 투여될 것이고, 더발루맙(1.5g)은 필요한 경우 감량으로 4주마다 투여될 것이다.
- [0416] DLT인 경우 용량이 감소할 것이다.
- [0417] 치료 기간 5-아자시티딘은 진행 또는 불내성 독성까지 투여될 것이다. 더발루맙의 경우, 12개월 치료 기간의 종료에 걸쳐 완전 반응(CR), 골수 완전 관해(marrow complete remission; mCR), 부분 반응(partial response; PR), SD, 또는 혈액학적 개선(hematological improvement; HI)을 달성하고 유지하는 대상체는 추적관찰에 진입 할 것이다. 초기 12개월의 추적관찰 동안, 대상체가 PD를 가지는 경우, 대상체의 연구 치료는 동일한 카이드라인에 의한 또 다른 12개월까지 동안, 이어서 초기 12개월 기간 동안 재투여될 수 있고, 대상체가 PD의 설정에서 재치료에 대한 기준을 충족하는 경우 이들 질환에 대해 다른 항암 치료를 받지 않고, 연구 프로토콜에 대한 임의의 조사 생성물 중단 기준을 만족시키지 않는다. 오직 1회차의 재치료가 허용될 것이다.
- [0418] **E. 실시예 5**
- [0419] 주사용 아자시티딘 또는 데시타빈에 의한 치료에 대한 객관적인 반응을 달성하는 데 실패한 골수이형성 증후군

을 가지는 대상체에서 단독의 및 MEDI4736(더발루맙)과 조합된 경구용 아자시티딘의 효율 및 안전성을 평가하기 위한 2상, 국제, 다기관, 무작위화, 오픈 라벨, 평행 그룹 연구.

**[0420]** 목적 이 연구의 1차 목적은 주사용 저메틸화 작용제(HMA - 주사용 아자시티딘 또는 데시타빈)에 의한 가장 최근의 치료에 반응하지 않거나, 주사용 HMA에 의한 치료에 관용성일 수 없었던 MDS를 가지는 대상체에서 단일치료로서의 및 더발루맙인 항-PD-L1 단클론성 항체와 조합된 경구용 5-아자시티딘의 효율을 조사하는 것이다. 추가의 목적은 MDS에 대한 치료로서 단독의 및 더발루맙과 조합된 경구용 5-아자시티딘의 안전성 및 내약성을 평가하는 것; 단독의 및 더발루맙과 조합된 경구용 5-아자시티딘에 의한 치료와 연관된 객관적인 혈액학적 및/또는 생물학적 반응의 임상 관련성을 기술하는 것; MDS를 가지는 대상체에서 경구용 5-아자시티딘과 조합되어 제공될 때 더발루맙의 면역원성을 결정하는 것; 그리고 MDS를 가지는 대상체에서 더발루맙 및 경구용 5-아자시티딘의 약동학을 평가하는 것이다.

**[0421]** 연구 설계 이것은 3 연구 상으로 이루어진 2상, 국제, 다기관, 무작위화, 평행 그룹, 오픈 라벨 연구이다: 스크리닝, 무작위화 치료 및 추적관찰. 안전성 런인은 조합으로 전달되는 2개의 약물의 능력을 제한하는 중첩 또는 상승적 독성이 없다는 것을 확인하기 위해 단독의 및 더발루맙과 조합된 경구용 5-아자시티딘의 안전성 및 내약성을 탐구하는 것이다(도 6 참조). 조합 섭생의 허용 가능성이 입증되면, 무작위화 치료 상에 대한 등록이 시작할 수 있다.

**[0422]** 연구에 걸쳐, 대상체는 MDS에 대한 이들의 가장 최근의 치료로서 제공된 iHMA 치료에 대한 이들의 반응에 따라 진행성 질환(PD) 또는 안정한 질환(SD)을 가지는 것으로서 분류될 것이다. PD 및 SD가 각각의 치료 암에 배정된 대상체의 수는 각각의 하위집단에 대한 계획된 분석이 허용하도록 모니터링될 것이다.

그러므로, 4개의 코호트가 이 연구에서 평가된다:

**[0424]** 단일치료, 진행성 질환

**[0425]** 단일치료, 안정한 질환

**[0426]** 조합 치료, 진행성 질환

**[0427]** 조합 치료, 안정한 질환

**[0428]** 무작위화 치료 상에서, 적격인 대상체는 단독의 또는 더발루맙과 조합된 경구용 5-아자시티딘을 받을 것이다. 치료 상은 각각의 4개의 연구 코호트에 대해 무용 평가에 의해 2 병기에서 수행되어, 코호트가 병기 2로 진행하는지를 결정할 것이다(도 7 참조). 1차 분석은 병기 2의 완료를 따를 것이고, 추가적인 분석은 마지막 대상체가 등록한 후 대략 12개월에 수행될 것이다.

**[0429]** 이 연구는 세계에서 대략 75개 이하의 조사 기관에서 대략 69명 내지 130명의 대상체가 등록할 것이다. 적어도 12명의 대상체는 연구의 안전성 런인 상에 포함될 것이다: 6명은 경구용 5-아자시티딘 단일치료를 받고, 6명은 경구용 5-아자시티딘 + 더발루맙 조합 치료를 받는다(도 6 참조). 고정된 용량의 더발루맙과 조합된 경구용 5-아자시티딘의 용량 및 스케줄이 결정될 것이다.

**[0430]** 대략 57명의 대상체는 연구의 무작위화 치료 상의 제1 병기에 등록할 것이다. 연구 진입 시 진행성 질환을 가지는 대략 16명의 대상체 및 연구 진입 시 안정한 질환을 가지는 18명의 대상체는 경구용 5-아자시티딘 단일치료를 받도록 무작위화될 것이다. 연구 진입 시 진행성 질환을 가지는 9명의 대상체 및 연구 진입 시 안정한 질환을 가지는 14명의 대상체는 경구용 5-아자시티딘 + 더발루맙 조합 치료를 받도록 무작위화될 것이다. 충분한 객관적인 반응이 하나 이상의 코호트에서 관찰되는 경우, 이용 가능한 코호트(들)는 최대 대략 130명의 대상체에 대해 단일치료 암에서 진행성 질환을 가지는 대략 추가적인 15명의 대상체 및/또는 안정한 질환을 가지는 19명의 대상체 및 조합 치료 암에서 진행성 질환을 가지는 대략 8명의 대상체 및/또는 안정한 질환을 가지는 7명의 대상체를 포함하도록 병기 2에서 확장될 것이다(도 7 참조).

**[0431]** 무작위화 치료 상 동안, PK 샘플링은 필요한 능력을 가지는 선택된 부위에서 조합 치료 암에 무작위화된 대략 10-12명의 대상체에서 수행될 것이다. 이것은 잠재적 약물-약물 상호작용, 및 PK 매개변수에 대한 면역원성의 효과에 대한 평가가 가능하게 할 것이다. 연구 진입 시 PD를 가지는 적어도 5명의 대상체 및 SD를 가지는 적어도 5명의 대상체를 포함하도록 모든 노력이 이루어질 것이다.

**[0432]** 연구 집단 연구는 MDS에 대한 이들의 마지막 치료로서 주사용 저메틸화 작용제(주사용 아자시티딘 또는 데시타빈)에 의한 적절한 치료 과정에 의한 치료에 반응하지 않거나, 시도된 치료의 적어도 3개월 후 주사용 HMA에 의

한 치료에 관용성일 수 없었던 MDS를 가지는 대략 69명 내지 130명의 대상체가 등록할 것이다. 적어도 6명의 대상체는 연구의 안전성 런인 상 동안 각각의 2개의 치료 그룹에 등록할 것이다: 단일치료(경구용 5-아자시티딘) 또는 조합 치료(경구용 5-아자시티딘 + 더발루맙). 각각의 치료 암에서 진행성 질환(PD)을 가지는 적어도 3명의 대상체 및 안정한 질환(SD)을 가지는 3명의 대상체를 포함하도록 모든 시도가 만들어질 것이다. 대략 57명의 대상체가 치료 상의 제1 병기에 등록할 것이다. 병기 1 동안 이들 하위집단에서 무용을 평가하기 위해 iHMA 치료 후 PD 및 SD를 가지는 대상체의 적절한 수가 포함되도록 보장하기 위해 등록은 모니터링될 것이다. 충분한 객관적인 반응이 하나 이상의 코호트(SD 단일치료, PD 단일치료, SD 조합 치료, PD 조합 치료)에서 관찰되는 경우, 적용 가능한 코호트(들)는 대략 49명 이하의 추가적인 대상체를 포함하도록 연구의 제2 병기에서 확장될 것이다. 다시, 등록은 계획된 분석이 가능하게 하도록 각각의 코호트에서 PD 및 SD를 가지는 대상체의 적절한 수가 가능하게 하도록 모니터링될 것이다.

[0433]

**연구의 길이** 이 연구의 전체 기간은 대략 36개월인 것으로 예측된다. 대상체는 이들의 사전 동의 문현(informed consent document; ICD)에 서명한 후 28일까지의 기간에 걸쳐 스크리닝 절차를 겪을 것이다. 적격인 대상체는 연구의 안전성 런인 또는 무작위화 치료 상을 계속할 것이고, 이 연구에서 이들은 6개의 28일 치료 사이클까지 동안 IP를 받을 것이다. 치료로부터 이익을 받은 이들은 그 이익의 소실까지 IP를 계속할 수 있다. 치료 중단 후, 대상체는 28일 추적관찰 방문을 가지고, 이후 연구의 추적관찰 상에서 4개월마다 전화로 접촉할 것이다. 이 연구에 대한 등록 기간은 대략 24개월 지속하는 것으로 예상된다. 연구의 치료 및 추적관찰 상은 마지막 대상체가 등록한 후 대략 12개월에 마치지는 것으로 예상된다. 따라서, 연구의 전체 기간은 대략 36개월인 것으로 예상된다. 실험의 종료는, 프로토콜 및/또는 통계 분석 계획(SAP)(어느 것이 후에 발생하든)에서 미리 규정된 바대로, 연구를 완료하는 마지막 대상체의 마지막 방문의 날짜로서 또는 1차, 2차 및/또는 탐색적 분석에 필요한 마지막 대상체로부터 마지막 데이터 점의 수취 일자로서 정의된다.

[0434]

**연구 치료(조사 생성물 - IP)**(경구용 아자시티딘) 단일치료 치료 암에 배정된 적격인 대상체는 연구의 안전성 런인 상 동안 확인된 용량 및 스케줄에서 경구용 5-아자시티딘을 받을 것이다. 용량 및 스케줄은 독성을 관리하기 위해 조정될 수 있다. 경구용 5-아자시티딘에 의한 치료에 관용성이지만, 적어도 2개의 매우 관용성인 치료 사이클 후 악화하는 질환(임상 또는 혈액학적)의 징후를 나타내거나 혈액학적 개선 또는 좋아짐(HI)을 경험하지 않은 대상체는 이들의 용량이 증가할 수 있다. 용량 및 스케줄은 다시 감소할 수 있지만, 300mg BID, 21/28일을 넘는 용량 상승은 허용되지 않을 수 있다. 대상체는 모든 프로토콜 특정 재치료 기준이 계속해서 충족되는 한 경구용 5-아자시티딘에 의한 치료를 계속할 수 있다.

[0435]

**MEDI4736(더발루맙)** 조합 치료 치료 암에 배정된 적격인 대상체는 1시간 정맥내(IV) 점적주사에 의해 각각의 28 일 치료 사이클의 1일에 상기 기재된 바와 같은 경구용 5-아자시티딘 및 더발루맙 1500mg을 받을 것이다. 면역 관련 AE(irAE) 또는 점적주사 유형 반응을 포함하는 더발루맙에 의한 치료와 관련된 것으로 생각되는 독성의 경우, 더발루맙의 점적주사는 느려지거나 중단될 수 있다. 더발루맙에 대한 용량 감소가 허용되지 않을 수 있다. 대상체는 모든 프로토콜 특정 재치료 기준이 계속해서 충족되는 한 경구용 5-아자시티딘과 조합된 더발루맙에 의한 치료를 계속할 수 있다. 경구용 5-아자시티딘에 의한 치료가 임의의 이유로 중단하는 경우, 더발루맙에 의한 투약은 또한 중단될 것이고, 대상체는 연구의 추적관찰 상에 진입할 것이다.

[0436]

**효율 평가의 개요** 이 실험의 1차 효율 종점은 단독의 및 더발루맙과 조합된 경구용 5-아자시티딘에 의한 치료에 대한 객관적인 반응(HI, PR, CR, 또는 골수 CR - IWG 2006 기준으로부터 변형됨)을 달성하는 대상체의 비율이다. 이 종점을 평가하기 위해, 골수 검사는 IP 시작 전에 및 처음 6회 치료 사이클 동안 치료의 매 2회 사이클 후 필요할 것이다. 사이클 6을 넘어 계속하는 대상체는 매 3회 치료 사이클 후 또는 의심되는 혈액학적 반응 또는 질환 진행을 확인하기 위해 필요한 경우 골수 검사를 받을 것이다. 말초 혈액 도말 및 관련 임상 정보와 함께 골수 샘플(흡입 및/또는 생체검사)이 질환 분류, 반응 및/또는 진행의 결정에서 일관성을 제공하기 위해 독립적인 병리학자에 의한 검토를 위해 제출될 것이다. 백혈구(white blood cell; WBC) 차이 및 혈소판을 가지는 완전 혈액 수(complete blood count; CBC)를 포함하는 혈액학적 매개변수는 중앙 연구소에 의해 평가될 것이다. 치료의 효율에 대한 더발루맙에 대한 임의의 면역원성 반응의 잠재적 영향을 이해하기 위해, 면역원성 평가가 수행될 것이다.

[0437]

**탐색적 평가의 개요** 골수 및 말초 혈액 샘플은 스크리닝 동안, 연구의 치료 상에 걸쳐 및 치료 중단 시 수집될 것이다. 이들 샘플은 아자시티딘 효율(주사용 아자시티딘에 대한 내성 및/또는 경구용 5-아자시티딘 내성 또는 감수성)에 영향을 미칠 수 있는 생물학적 마커의 잠재적 미래의 탐색적 평가에 저장될 것이다. 치료 반응 또는 실패를 예측하는 생물학적 마커의 확인은 이들의 개별 질환 특징에 기초하여 MDS 환자의 치료를 위한 저메틸화 작용제 치료제의 사용에서 더 표적화된 접근법이 가능하게 할 수 있다. 더발루맙 치료의 약물학적 바이오마커,

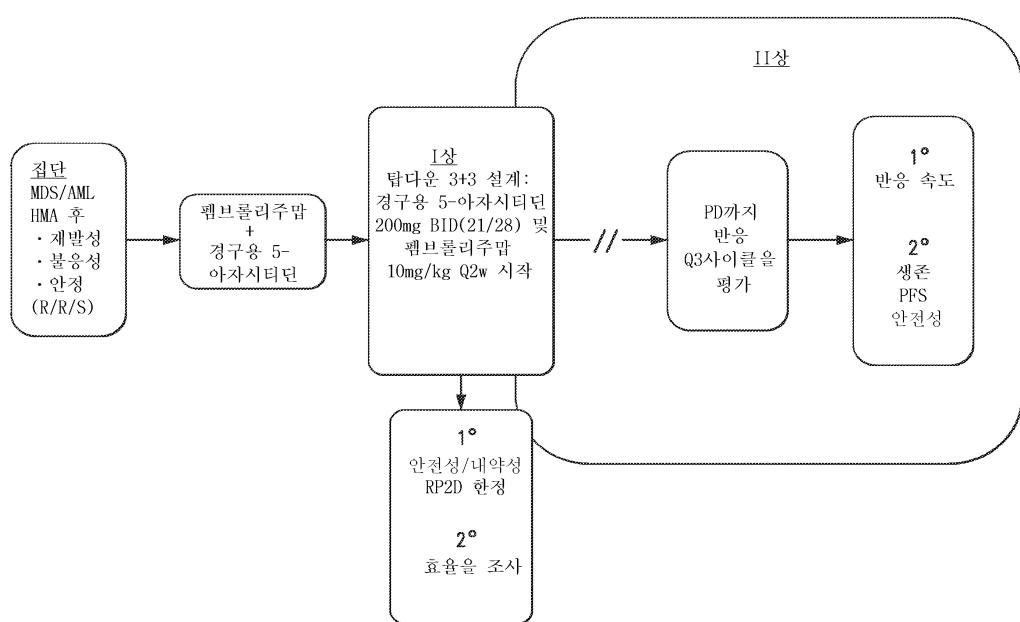
예컨대 가용성 PD-L1 및 혈장 사이토카인/케모카인의 수준은 말초 혈액 샘플에서 조사될 것이다. PD-1/PD-L1 단백질 발현, 유전자 발현 서명, 순환 가용성 단백질, 유전적 돌연변이 및 염색체 이상, 종양 침윤 램프구의 존재, TCR 클론성 및 잠재적 내성 기전으로서 다른 관문 분자 발현(PD-L2, Tim-3, Lag-3, CTLA-4)(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 경구용 5-아자시티딘/더발루맙 조합 치료에 대한 반응의 탐색적 기계론적 및 예측적 바이오마커가 평가될 것이다.

[0438] 본 명세서에 인용된 모든 참조문헌은 그 전문이 참고로 포함된다. 본 명세서에 제공된 방법이 특정한 실시형태와 관련하여 기재되어 있지만, 첨부된 청구항에 의해 언급된 바와 같은 정신 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것이 당해 분야의 당업자에게 명확할 것이다.

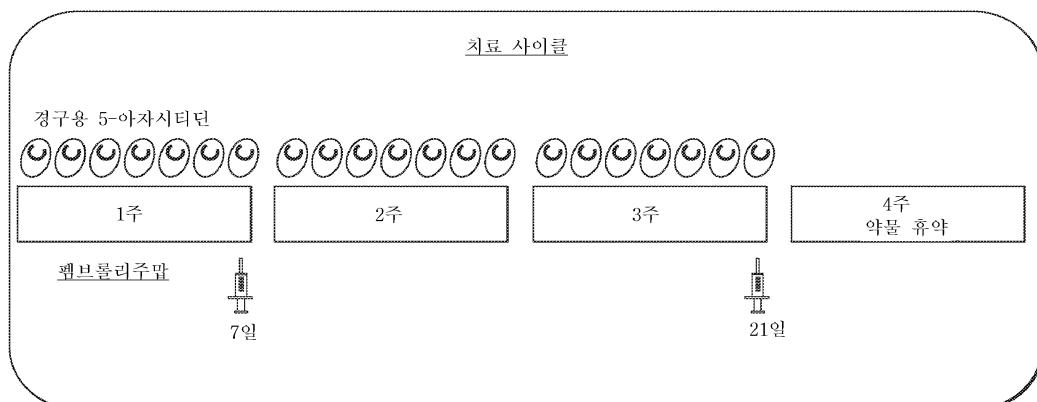
[0439] 상기 기재된 실시형태는 단지 예시적인 것으로 의도되고, 당해 분야의 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 특정한 화합물, 재료 및 절차의 다양한을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 모든 이러한 등가물은 범위 내에 있는 것으로 생각되고, 첨부된 청구항에 의해 포함된다.

## 도면

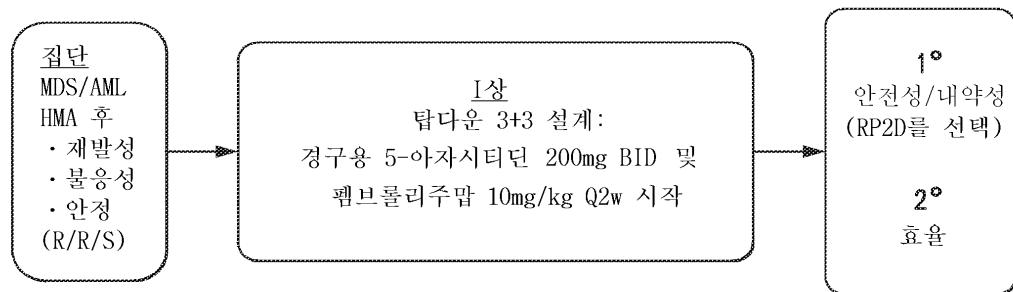
### 도면1



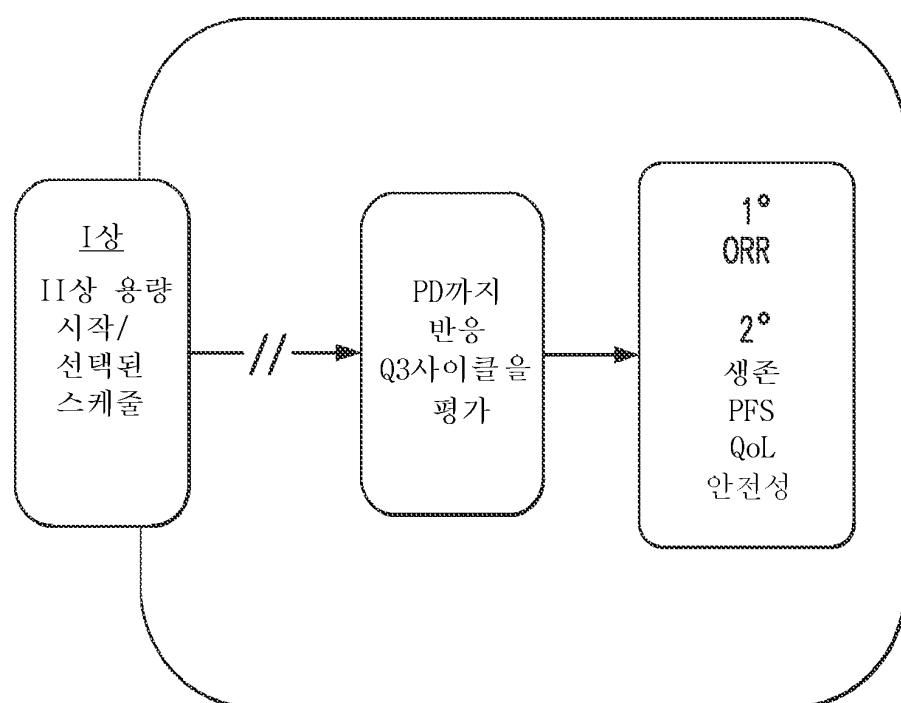
### 도면2



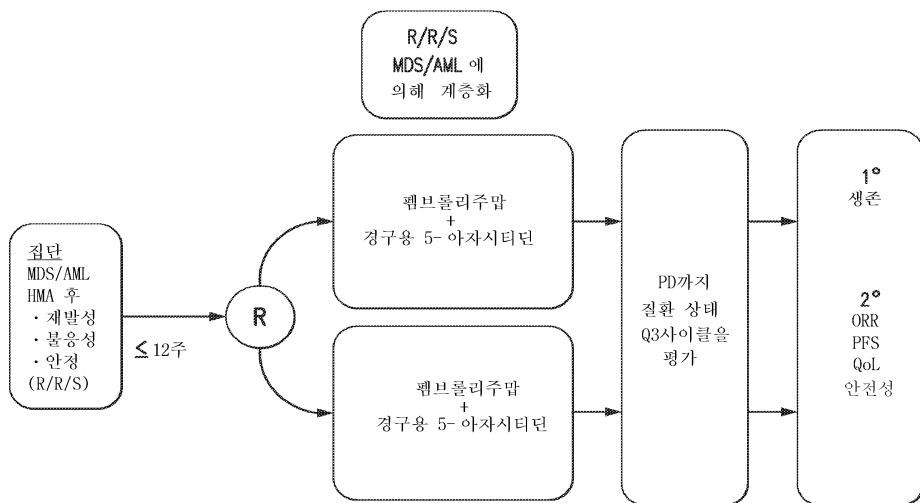
## 도면3



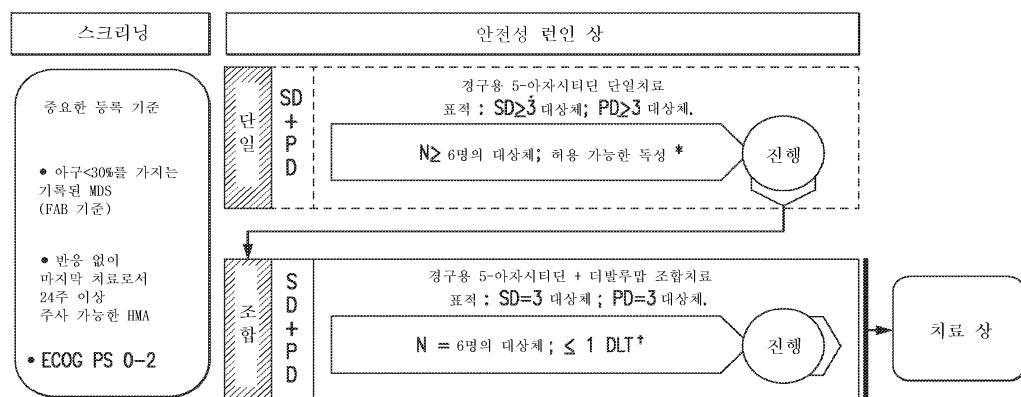
## 도면4



## 도면5



## 도면6



\*사이클 1 용량 감소 또는 약물 관련 중단을 가지는  $\leq 1/3$ (33%) 대상체, 단리 감소 용량으로 반복됨

† 단리 경구용 5-아자시티딘의 감소 용량으로 반복됨

단일 = 경구용 5-아자시티딘 단독 치료 암

조합 = 경구용 5-아자시티딘 + 더발루맙 조합 치료 암

R = 무작위화

SD = 안정한 질환

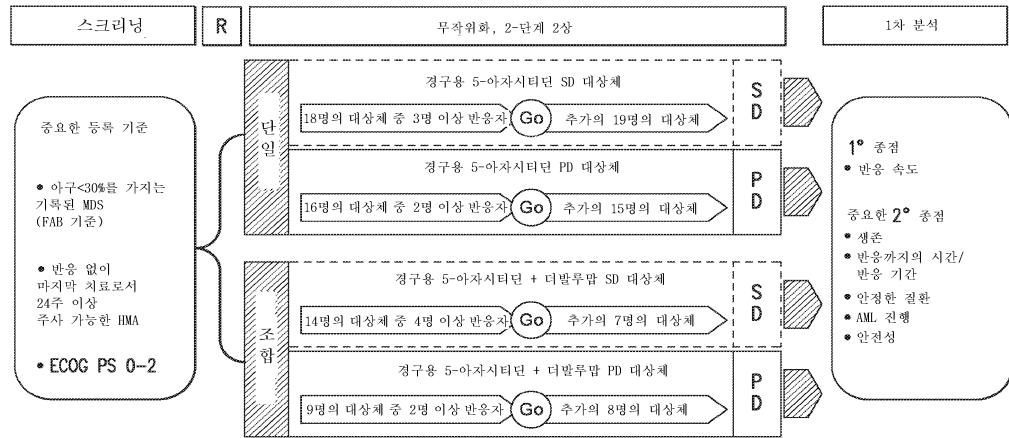
PD = 진행성 질환

FAB = MDS의 프랑스 미국 영국 분류

HMA = 저메틸화 작용제

ECOG PS = 동부 종양학 협력 그룹 기능 상태

## 도면7



단일 = 경구용 5-아자시티딘 단독 치료 암  
 조합 = 경구용 5-아자시티딘 + 디발루맙 조합 치료 암  
 R = 무작위화  
 SD = 안정한 질환  
 PD = 진행성 질환

FAB = MDS의 프랑스 미국 영국 분류  
 HMA = 지메릴화 작용제  
 ECOG PS = 동부 종양학 협력 그룹 기능 상태