



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0037233
(43) 공개일자 2016년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61K 31/706</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61K 9/00</i> (2006.01)	(71) 출원인 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
(52) CPC특허분류 <i>A61K 31/519</i> (2013.01) <i>A61K 31/706</i> (2013.01)	(72) 발명자 루돌프 도로테아 독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코르포라테 패텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하
(21) 출원번호 10-2016-7005392	타우베 틸만 독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173 코르포라테 패텐츠 베링거 잉겔하임 게엠베하
(22) 출원일자(국제) 2014년07월24일 심사청구일자 없음	(74) 대리인 장훈
(85) 번역문제출일자 2016년02월26일	
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/065937	
(87) 국제공개번호 WO 2015/011234 국제공개일자 2015년01월29일	
(30) 우선권주장 61/858,802 2013년07월26일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 급성 골수성 백혈병 및 골수형성이상 증후군의 치료를 위한 데시타빈과 병용된 블라세르티브

(57) 요 약

본 발명은 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 골수형성이상 증후군(MDS)을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 데시타빈 또는 이의 염 또는 이의 수화물과 병용된 블라세르티브 또는 이의 염 또는 이의 수화물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0021 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

급성 골수성 백혈병(AML: acute myeloid leukemia) 및/또는 골수형성이상 증후군(MDS: myelodysplastic syndrome)의 치료에 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브(Volasertib)로서, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈(Decitabine)과 병용 투여되고, 이때, 상기 두 활성 성분들은 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브.

청구항 2

급성 골수성 백혈병 및/또는 골수형성이상 증후군의 치료에 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈으로서, 데시타빈이 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브와 병용 투여되고, 이때, 상기 두 활성 성분들은 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 급성 골수성 백혈병 및/또는 골수형성이상 증후군을 앓고 있는 환자에게

a) 4주 치료 사이를 동안 최소 1일에 유효량의 볼라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물의 투여, 및

b) 상기 4주 치료 사이를 중 적어도 1일에 유효량의 데시타빈의 투여

를 포함하거나 이로 이루어진 투여 스케줄 (I)에 따라, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되는 것을 특징으로 하는, 급성 골수성 백혈병 및/또는 골수형성이상 증후군을 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 급성 골수성 백혈병 및/또는 골수형성이상 증후군을 앓고 있는 환자에게

a) 4주 치료 사이를 동안 최소 2일에 유효량의 볼라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물의 투여, 및

b) 상기 4주 치료 사이를 중 적어도 1일에 유효량의 데시타빈의 투여

를 포함하거나 이로 이루어진 투여 스케줄 (I)에 따라, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되는 것을 특징으로 하는, 급성 골수성 백혈병 및/또는 골수형성이상 증후군을 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 250 내지 500mg의 볼라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물이 투여일마다 투여되는, 볼라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 5 내지 $50\text{mg}/\text{m}^2$ BSA의 데시타빈이 투여일마다 투여되는, 볼라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 데시타빈이 상기 4주 치료 사이를 중 5일에 투여되는, 볼라세르티브

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 데시타빈이 상기 4주 치료 사이클 중 10일에 투여되는, 볼라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 급성 골수성 백혈병 및/또는 골수형성이상 증후군을 앓는 환자들이 60세 이상임을 특징으로 하는, 볼라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물.

청구항 10

유효량의 볼라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물, 및 유효량의 데시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 11

유효량의 볼라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물을 포함하는 제1 구획, 및 유효량의 데시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물을 포함하는 제2 구획을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 급성 골수성 백혈병 및/또는 골수형성이상 증후군 치료용 약제로서, 동시적, 개별적 또는 순차적 사용을 위한, 약제학적 조성물 또는 약제학적 키트.

청구항 13

급성 골수성 백혈병 및/또는 골수형성이상 증후군 치료용 약제로서의 활성 성분들의 동시적, 개별적 또는 순차적 사용을 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브, 및 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈을 포함하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 병용물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 급성 골수성 백혈병(AML: acute myeloid leukemia) 및 골수형성이상 증후군(MDS: myelodysplastic syndrome)을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한, 데시타빈(Decitabine) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물과 병용된 볼라세르티브(Volasertib) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 급성 골수기원 백혈병(acute myelogenous leukemia)으로도 공지된 급성 골수성 백혈병(AML)은 골수에 축적되어 정상 혈구의 생산을 방해하는 비정상 백혈구의 급격한 성장을 특징으로 하는, 혈구의 골수계 암이다. 급성 백혈병으로서, AML은 급속히 진행되어 치료하지 않고 방치하면 통상적으로 수주 또는 수개월 내에 죽음에 이른다. AML은 특히 노인에게 가장 만연한 형태의 성인 급성 백혈병이며, 여성보다는 남성에게 약간 더 흔하다. AML의 추정 유병률은 미국에서 30,000건의 사례이고 유럽에서 47,000건의 사례이다.

[0003] AML의 발병률은 연령에 따라 증가하고, 진단시 중간 연령은 67세이다. 2013년까지 AML에 대한 전체 발병률 CAGR은 1.4%이다. 고령화는, 현재 모든 AML 사례 중 10 내지 20%를 차지하는 암 생존자 중 치료-관련된 AML의 발병률 증가와 마찬가지로, AML의 발병률을 유발하는 것으로 예상된다. 또한, AML의 발병률에 있어서 일부 지역적 변동이 존재한다. 성인에 있어서, 가장 높은 발병률은 북아메리카, 유럽 및 오세아니아에서 나타나며, 반면 성인 AML은 아시아와 라틴 아메리카에서는 더 드물다.

[0004] AML은 모든 암 사망의 대략 1.2%를 차지한다. AML의 5년 생존율은 요법 실패 및 환자 재발로 인해 낮다. < 65 세 환자 중 5년 생존율은 34.4%이고, > 65세 환자 중 5년 생존율은 단지 5%이다.

[0005]

골수 신생물 및 급성 백혈병의 WHO 분류가 AML의 분류를 위한 현재의 기준이며 유전적 이상을 진단 알고리즘에 편입한다. 이러한 분류는 임의의 내재하는 염색체 이상 또는 유전적 변화를 확인하기 위해 광학 현미경하에 악성 세포의 출연을 검사하고 세포유전학 및 분자유전학을 사용함으로써 수행된다. 아형(sybtype)은 예후, 요법에 대한 반응 및 치료 결정에 영향을 준다.

[0006]

AML을 갖는 노인 환자들은 생물학적 및 임상적으로 젊은 환자들과 구별된다. AML의 예후가 연령 증가에 따라 악화되지만, 노인 환자들은 일반적으로 60세 이상으로 간주된다. 이들은 초기 사망을 겪고 치료학적 내성을 나타낼 가능성이 있다. 연령 증가는 불량한 수행 상태 또는 다양한 동반 질환과 같은 초기 사망의 예측 인자, 및 치료 내성(예를 들면, 이상 세포유전학, 속발성 AML 또는 MDR 형질형)의 예측 인자와 연관된다. 최근의 분석은 집중 화학요법이 AML을 갖는 노인 환자들(≥ 70세)에게 전달될 수 있지만, 대부분에게 도움이 되지 않을 수 있으며 일부에게는 유해할 수 있음을 시사했다. 사실, 이러한 분석은, AML을 갖는 70세 이상의 대부분의 환자(72%)의 예후는 집중 화학요법을 사용해서는 불량하며 36%가 8주 사망률을 보이며 중간 생존이 6개월 미만임을 나타냈다. 따라서, 고령의 AML 환자들의 상당수는 집중 치료가 고려되지 않으며; 가능가능한 데이터는 65 내지 74세 환자의 약 70%와 74세 이상의 환자의 30% 미만이 AML의 초기 진단시 집중 치료를 받음을 나타낸다. 현재의 치료 가이드 라인을 근거로 테시타빈이 노인 AML 환자에 대한 확립된 치료 방안이다.

[0007]

골수형성이상 증후군(MDS)은 비효율적인 조혈, 말초-혈액 혈구감소, 및 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행 증가 경향을 특징으로 하는 클론 조혈간세포 장애이다. MDS의 연령-조정된 발병률은 100,000명당 3.3건의 사례이며, 이러한 발병률은 증가하는 것으로 나타난다. MDS는 주로 노인 질환이며, MDS를 갖는 환자의 중간 연령은 대략 70세이다. 이러한 환자 집단은 빈번하게 다른 동반 병태에 영향을 받으며, 이는 종종 치료 결정에 영향을 준다. MDS의 치료는 생존 및 AML로의 진행을 예측하는 예후 인자들을 토대로 한다. 현재, MDS를 갖는 환자의 치료는 국제 예후 점수 시스템(International Prognostic Scoring System: IPSS)에 의해 가이드된다. 이 시스템은 혈구감소의 수, 골수 모구 백분율 및 핵형을 기준으로, 환자를 4개의 그룹: 저위험, 중간-1 위험, 중간-2 위험 및 고위험으로 계층화한다. 저위험 및 중간-1 위험은 통상적으로 저-위험 질환으로 함께 분류되며, 반면 중간-2 위험 및 고위험은 고-위험 질환으로 함께 분류된다. 고-위험 MDS를 갖는 환자의 생존율은 저-위험 질환을 갖는 환자의 생존률과 현저히 상이하다. 중재 없이, 고-위험 환자의 중간 생존율은 12개월에 가깝다. 저-위험 질환을 갖는 환자의 생존율은 보다 다양하고 수개월(불량한-예후, 저-위험 질환)에서 10년 초과에 이른다. 따라서, 요법의 목표는 저-위험 질환 대 고-위험 질환에 있어서 상이하다. 저-위험 MDS에서의 목표는 증상을 완화시키고, 혈구감소를 관리하고, 수혈[예: 적혈구생성-자극제(ESA) 및 성장 인자(GF)] 필요성을 최소화하는 것인 반면, 고-위험 MDS에서는 AML로의 진행을 둔화시키고 생존율 개선을 유도하는 질환-조절 요법이 사용된다. 이들 질환 조절 요법은 저메틸화제(hypomethylating agent)(HMA, 예를 들면, 테시타빈), 집중 화학요법 및 동종 이형 간세포 이식(SCT)을 포함하며, SCT가 현재 유일하게 공지된 치료 방식이다. 이들 치료 대안에도 불구하고, 고-위험 MDS를 갖는 환자, 특히 요법-관련된 MDS를 갖는 환자의 예후는, 표준 화학요법-기반 요법의 실망스러운 활성, 그 결과로 인한 HMA에 대한 반응 상실, 및 적절한 제공자를 갖는 젊은 환자에 대해 동종이형 SCT의 제한으로 인해 여전히 매우 불량하다.

[0008]

고-위험 환자의 치료는 이들이 집중 요법(예를 들면, 동종이형 SCT 또는 집중 화학요법)에 대한 후보인 것으로 고려되는지의 여부에 의해 결정된다. 이러한 결정과 관련된 임상적 소견은 환자의 연령, 수행 상태, 동반 질환, 환자의 선호 및 적합한 제공자 및 의료인의 가용성(availability)을 포함한다. 동종이형 SCT로의 접근법은, 고령, 부수적인 동반 질환 및/또는 제공자 가용성으로 인해, MDS를 갖는 환자의 대략 8%로 한정된다. 고-집중 요법에 대한 후보가 아닌 고-위험 환자의 경우, HMA의 사용이 치료 기준으로 고려된다.

[0009]

화학요법제의 효능은 다른 화합물과의 병용 요법을 사용하고/하거나 투여 스케줄을 개선시킴으로써 개선될 수 있다. 몇몇 치료제의 병용 또는 개선된 투여 스케줄의 개념이 이미 제시되었더라도, 여전히 표준 요법에 비해 이점을 나타내는 암 질환의 치료를 위한 신규하고 효율적인 치료 개념에 대한 필요가 존재한다.

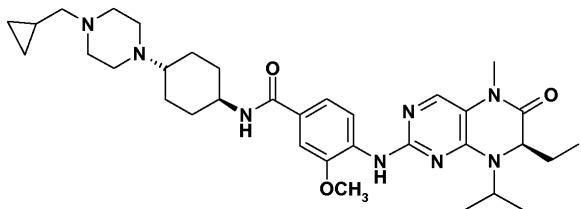
[0010]

볼라세르티브는 세포-주기 진행의 주요 조절인자인, 세린-트레오닌 폴로 유사 키나아제(Polo like kinase: Plk)의 매우 강력하고 선택적인 억제제이다. 볼라세르티브는 뚜렷한 약동학(PK) 특성을 갖는 제2 세대 디하이드로프테리디논 유도체이다. 본 발명에 내재하는 문제는 최대 활성 및 제한된 독성을 갖는 AML 또는 MDS에서 볼라세르티브 및 테시타빈의 병용 요법을 위한 병용 치료 및 개선된 투여 스케줄을 개발하는 것이었다.

[0011]

화학식 I의 볼라세르티브는 화합물 N-[트랜스-4-[4-(사이클로프로필메틸)-1-페라지닐]사이클로헥실]-4-[(7R)-7-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로-5-메틸-8-(1-메틸에틸)-6-옥소-2-프테리디닐]아미노]-3-메톡시-벤즈아미드로도 공지되어 있다.

[0012] [화학식 I]



[0013]

[0014]

이 화합물은 WO 04/076454에 개시되어 있다. 또한, 트리하이드로클로라이드 염 형태 및 이의 수화물은 WO 07/090844로부터 공지되어 있다. 상기 화합물들은 이를 형태들을 특히 약제학적 용도에 적합하게 만드는 성질들을 갖는다. 상기 언급된 특허 출원은 추가로, 특히 과도한 또는 이상 세포 증식을 특징으로 하는 질환의 치료를 위한 것으로 의도된 약제학적 조성물의 제조를 위한 이 화합물 또는 이의 모노에탄설포네이트 염의 용도를 개시한다.

[0015]

문현 WO 2006/018182는 세포 증식을 수반하는 질환의 치료를 위한 다른 병용물을 개시한다.

[0016]

데시타빈은 DNA 메틸트랜스퍼라제를 억제하는 저메틸화제이고, 예를 들면, 상표명 비다자(Vidaza)로 공지되어 있다. 데시타빈은 이전에 치료된 및 치료되지 않은 청소년 및 더 고령의 AML 및 MDS 환자의 치료에서 연구되었다.

[0017]

데시타빈은 DNA 메틸트랜스퍼라제를 억제하는 저메틸화제이고, 예를 들면, 상표명 다코겐(Dacogen)으로 공지되어 있다. 데시타빈은 이전에 치료된 및 미치료된 청소년 및 노인 AML 환자의 치료에서 뿐만 아니라 이전에 치료된 및 미치료된 신규(de novo) 및 속발성 MDS, 및 중간-1, 중간-2, 및 고위험 IPSS 그룹을 포함하는 MDS를 갖는 환자의 치료에서 연구되었다.

발명의 내용

[0018]

동물 실험에서, 볼라세르티브 및 데시타빈에 의한 암 치료가 두 화합물의 단일요법에 비해 상승 효능 프로파일 (예를 들면, 감소된 종양 성장 및 유리한 부작용 프로파일)을 포함하는 것으로 밝혀졌다.

[0019]

따라서, 본 발명의 제1 목적은, 활성 성분들의 동시적, 개별적 또는 순차적 사용을 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브, 및 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈을 포함하는 약제학적 병용물에 관한 것이다.

[0020]

본 발명의 또 다른 목적은, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브를 포함하는 하나의 약제학적 조성물, 및 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈을 포함하는 또 다른 약제학적 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0021]

본 발명의 또 다른 목적은, 유효량의 볼라세르티브를 포함하는 제1 구획 및 데시타빈을 포함하는 제2 구획을, 임의로 AML 또는 MDS를 앓고 있는 환자에게 두 가지 활성 성분들을 투여하기 위한 지침서와 함께 포함하는 약제학적 키트에 관한 것이며, 여기서, 상기 지침서에 따라 볼라세르티브(한 양태에서 250, 300, 350, 400, 450 또는 500mg, 또 다른 양태에서 300 또는 350mg) 및 데시타빈(한 양태에서 5 내지 $50\text{mg}/\text{m}^2$ BSA, 또 다른 양태에서 $20\text{mg}/\text{m}^2$ BSA)은 하기 언급된 투여 스케줄에 따라 투여되어야 한다.

[0022]

본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브에 관한 것이며, 볼라세르티브는 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 두 활성 성분들은 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있음을 특징으로 한다.

[0023]

본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈에 관한 것이며, 데시타빈은 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브와 병용 투여되고, 이때, 상기 두 활성 성분들은 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있음을 특징으로 한다.

- [0024] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 앓고 있는 환자에게
- [0025] a) 4주 치료 사이를 동안, 최소 1일에, 바람직하게는 2일에 유효량의 불라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물의 투여, 및
- [0026] b) 상기 4주 치료 사이를 중 적어도 1일에 유효량의 데시타빈의 투여
- [0027] 를 포함하거나 이로 이루어진 투여 스케줄 (I)에 따라, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되는 것을 특징으로 하는, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (II)), 스케줄 (I)에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 불라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물은 4주 치료 사이를 동안 1일에 그리고 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21일 중 하루에 투여됨을 특징으로 한다. 바람직하게는, 동등 용량의 불라세르티브가 상기 두 투여일에 투여된다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (III)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (I) 또는 (II)) 중 하나에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 한 양태에서 250 내지 500mg, 또 다른 양태에서 250, 300, 350, 400, 450 또는 500mg, 또 다른 양태에서 300 또는 350mg의 불라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물이 투여일마다 투여됨을 특징으로 한다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (IV)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (I), (II) 또는 (III)) 중 하나에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 4주 치료 사이를 중 5일에, 바람직하게는 1일 내지 5일에 투여됨을 특징으로 한다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (V)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (I), (II) 또는 (III)) 중 하나에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 4주 치료 사이를 중 6일에, 바람직하게는 1일 내지 6일에 투여됨을 특징으로 한다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (VI)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (I), (II) 또는 (III)) 중 하나에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 4주 치료 사이를 중 7일에, 바람직하게는 1일 내지 7일에 투여됨을 특징으로 한다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (VII)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (I), (II) 또는 (III)) 중 하나에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 4주 치료 사이를 중 8일에, 바람직하게는 1일 내지 8일에 투여됨을 특징으로 한다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (VIII)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (I), (II) 또는 (III)) 중 하나에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 4주 치료 사이를 중 9일에, 바람직하게는 1일 내지 9일에 투여됨을 특징으로 한다.
- [0035] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (IX)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (I), (II) 또는

(III)) 중 하나에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 테시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 테시타빈은 상기 4주 치료 사이클 중 10일에, 바람직하게는 1일 내지 10일에 투여됨을 특징으로 한다.

[0036] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (X)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) 또는 (IX)) 중 하나에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 테시타빈과 병용 투여되고, 이때, 한 양태에서 5 내지 $50\text{mg}/\text{m}^2$ BSA, 또 다른 양태에서 $20\text{mg}/\text{m}^2$ BSA의 테시타빈이 투여일마다 투여됨을 특징으로 한다.

[0037] 본 발명의 또 다른 목적은, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브, 및 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 테시타빈이 투여 스케줄 (I) 내지 (X) 중 하나에 따라 투여되는 것을 특징으로 하는, AML 또는 MDS의 치료 방법에 관한 것이다.

[0038] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 앓고 있는 환자에서 AML 또는 MDS 치료용 약제의 제조를 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브의 용도에 관한 것이며, 여기서, 투여 스케줄 (I) 내지 (X) 중 하나에 따라서 투여하기 위한 약제가 제조된다.

[0039] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 앓고 있는 환자에서 AML 또는 MDS 치료용 약제의 제조를 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 테시타빈의 용도에 관한 것이며, 여기서, 투여 스케줄 (I) 내지 (X) 중 하나에 따라서 투여하기 위한 약제가 제조된다.

[0040] 본 발명의 또 다른 목적은, 유효량의 불라세르티브 및 유효량의 테시타빈을, 임의로 AML 또는 MDS를 앓고 있는 환자에게 두 활성 성분들의 투여를 위한 지침서와 함께 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기서, 상기 지침서에 따라, 불라세르티브는 상기 언급된 투여 스케줄 (I) 내지 (X)에 따라 투여되어야 한다.

[0041] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 앓고 있는 환자에게

[0042] a) 6주 치료 사이클 동안, 최소 1일에, 바람직하게는 2 또는 3일에 유효량의 불라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물의 투여, 및

[0043] b) 상기 6주 치료 사이클 중 적어도 1일에 유효량의 테시타빈의 투여

[0044] 를 포함하거나 이로 이루어진 투여 스케줄 (XI)에 따라, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 테시타빈과 병용 투여되는 것을 특징으로 하는, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이다.

[0045] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XII)), 스케줄 (XI)에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 테시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 불라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물은 6주 치료 사이클 동안 1일에 그리고 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28일 중 하루에 투여됨을 특징으로 한다. 바람직하게는, 동등 용량의 불라세르티브가 상기 두 투여일에 투여된다.

[0046] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XIII)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (XI) 또는 (XII)) 중 하나에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 테시타빈과 병용 투여되고, 이때, 한 양태에서 200 내지 500mg, 또 다른 양태에서 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500mg, 또 다른 양태에서 300 또는 350mg의 불라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물이 투여일마다 투여됨을 특징으로 한다.

[0047] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XIV)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (XI), (XII) 또는 (XIII)) 중 하나에 따라서, 불라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 테시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 테시타빈은 상기 6주 치료 사이클 중 2일에, 바람직하게는 1일 내지 2일에 투여됨을 특징으로 한다.

[0048] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는

수화물 형태의 볼라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XV)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (XI), (XII) 또는 (XIII)) 중 하나에 따라서, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 6주 치료 사이클 중 3일에, 바람직하게는 1일 내지 3일에 투여됨을 특징으로 한다.

[0049] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XVI)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (XI), (XII) 또는 (XIII)) 중 하나에 따라서, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 6주 치료 사이클 중 4일에, 바람직하게는 1일 내지 4일에 투여됨을 특징으로 한다.

[0050] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XVII)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (XI), (XII) 또는 (XIII)) 중 하나에 따라서, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 6주 치료 사이클 중 5일에, 바람직하게는 1일 내지 5일에 투여됨을 특징으로 한다.

[0051] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XVIII)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (XI), (XII) 또는 (XIII)) 중 하나에 따라서, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 6주 치료 사이클 중 6일에, 바람직하게는 1일 내지 6일에 투여됨을 특징으로 한다.

[0052] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XIX)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (XI), (XII) 또는 (XIII)) 중 하나에 따라서, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 6주 치료 사이클 중 7일에, 바람직하게는 1일 내지 7일에 투여됨을 특징으로 한다.

[0053] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XX)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (XI), (XII) 또는 (XIII)) 중 하나에 따라서, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 6주 치료 사이클 중 8일에, 바람직하게는 1일 내지 8일에 투여됨을 특징으로 한다.

[0054] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XXI)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (XI), (XII) 또는 (XIII)) 중 하나에 따라서, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 6주 치료 사이클 중 9일에, 바람직하게는 1일 내지 9일에 투여됨을 특징으로 한다.

[0055] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XXII)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (XI), (XII) 또는 (XIII)) 중 하나에 따라서, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 상기 데시타빈은 상기 6주 치료 사이클 중 10일에, 바람직하게는 1일 내지 10일에 투여됨을 특징으로 한다.

[0056] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브에 관한 것이며(투여 스케줄 (XXIII)), 상기 투여 스케줄(투여 스케줄 (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI) 또는 (XXII)) 중 하나에 따라서, 볼라세르티브가 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈과 병용 투여되고, 이때, 한 양태에서 5내지 $90\text{mg}/\text{m}^2$ BSA, 또 다른 양태에서 $45\text{mg}/\text{m}^2$ BSA의 데시타빈이 투여일마다 투여됨을 특징으로 한다.

[0057] 본 발명의 또 다른 목적은, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 볼라세르티브, 및 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈이 투여 스케줄 (XI) 내지 (XXIII) 중 하나에 따라 투여되

는 것을 특징으로 하는, AML 또는 MDS의 치료 방법에 관한 것이다.

[0058] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 앓고 있는 환자에서 AML 또는 MDS 치료용 약제의 제조를 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 불라세르티브의 용도에 관한 것이며, 여기서, 투여 스케줄 (XI) 내지 (XXIII) 중 하나에 따라서 투여하기 위한 약제가 제조된다.

[0059] 본 발명의 또 다른 목적은, AML 또는 MDS를 앓고 있는 환자에서 AML 또는 MDS 치료용 약제의 제조를 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물 형태의 데시타빈의 용도에 관한 것이며, 여기서, 투여 스케줄 (XI) 내지 (XXIII) 중 하나에 따라서 투여하기 위한 약제가 제조된다.

[0060] 본 발명의 또 다른 목적은, 유효량의 불라세르티브 및 유효량의 데시타빈을, 임의로 AML 또는 MDS를 앓고 있는 환자에게 두 활성 성분들의 투여를 위한 지침서와 함께 포함하는 약제학적 조성물이며, 상기 지침서에 따라, 불라세르티브는 상기 언급된 투여 스케줄 (XI) 내지 (XXIII)에 따라 투여되어야 한다.

[0061] 상기 기재된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물, 약제학적 키트, 투여 스케줄 및 기타 양태들은 전 연령의 환자들, 바람직하게는 60세 이상의 환자들, 더욱 바람직하게는 65세 이상의 환자들에게 적용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0062] **도 1**은 사람 AML 세포주 MV4;11 유래 누드 마우스 이종이식 모델에서의 종양 성장 키네틱을 도시한다. 종양-보유 마우스를 3주 동안 비히클로, 또는 10mg/kg 불라세르티브(BI 6727) 1주 1회 정맥내, 1.25mg/kg 데시타빈 1주 2회 복강내, 또는 불라세르티브와 데시타빈의 병용물 중 어느 하나로 치료했다. 중간 종양 체적을 경시적으로 플롯팅한다. 1일은 실험 첫날이었고, 21일은 실험 마지막 날이었다. 이러한 이종이식 모델로부터의 효능 결과는 AML 뿐만 아니라 MDS에도 유효한 것으로 고려된다.

도 2는 사람 AML 세포주 MV4;11 유래 누드 마우스 이종이식 모델에서 경시적으로 체중 변화를 도시한다. 종양-보유 마우스를 3주 동안 비히클로, 또는 10mg/kg 불라세르티브 1주 1회 정맥내, 1.25mg/kg 데시타빈 1주 2회 복강내, 또는 불라세르티브와 데시타빈의 병용물 중 어느 하나로 치료했다. 1일과 비교된 중간 체중 변화를 경시적으로 플롯팅한다. 1일은 실험 첫날이었고, 21일은 실험 마지막 날이었다.

도 3은 사람 AML 세포주 MV4;11 유래 누드 마우스 이종이식 모델에서의 종양 성장 키네틱을 도시한다. 종양-보유 마우스를 3주 동안 비히클로, 또는 10mg/kg 불라세르티브 1주 1회 정맥내, 2.5mg/kg 데시타빈 1주 2회 복강내, 또는 불라세르티브와 데시타빈의 병용물 중 어느 하나로 치료했다. 중간 종양 체적을 경시적으로 플롯팅한다. 1일은 실험 첫날이었고, 21일은 실험 마지막 날이었다. 이러한 이종이식 모델로부터의 효능 결과는 AML 뿐만 아니라 MDS에도 유효한 것으로 고려된다.

도 4는 사람 AML 세포주 MV4;11 유래 누드 마우스 이종이식 모델에서 경시적으로 체중 변화를 도시한다. 종양-보유 마우스를 3주 동안 비히클로, 또는 10mg/kg 불라세르티브 1주 1회 정맥내, 2.5mg/kg 데시타빈 1주 2회 복강내, 또는 불라세르티브와 데시타빈의 병용물 중 어느 하나로 치료했다. 1일과 비교된 중간 체중 변화를 경시적으로 플롯팅한다. 1일은 실험 첫날이었고, 21일은 실험 마지막 날이었다.

도 5는 사람 AML 세포주 MV4;11 유래 누드 마우스 이종이식 모델에서의 종양 성장 키네틱을 도시한다. 종양-보유 마우스를 3주 동안 비히클로, 또는 20mg/kg 불라세르티브 1주 1회 정맥내, 1.25mg/kg 데시타빈 1주 2회 복강내, 또는 불라세르티브와 데시타빈의 병용물 중 어느 하나로 치료했다. 중간 종양 체적을 경시적으로 플롯팅한다. 1일은 실험 첫날이었고, 21일은 실험 마지막 날이었다. 이러한 이종이식 모델로부터의 효능 결과는 AML 뿐만 아니라 MDS에도 유효한 것으로 고려된다.

도 6은 사람 AML 세포주 MV4;11 유래 누드 마우스 이종이식 모델에서 경시적으로 체중 변화를 도시한다. 종양-보유 마우스를 3주 동안 비히클로, 또는 20mg/kg 불라세르티브 1주 1회 정맥내, 1.25mg/kg 데시타빈 1주 2회 복강내, 또는 불라세르티브와 데시타빈의 병용물 중 어느 하나로 치료했다. 1일과 비교된 중간 체중 변화를 경시적으로 플롯팅한다. 1일은 실험 첫날이었고, 21일은 실험 마지막 날이었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 불라세르티브가 4주 치료 사이클 동안 최소 2일에 투여되는 경우, 이때 불라세르티브는 4주 치료 사이클 동안 비연속적인 2일에 투여된다.

[0064] 상기 4주 치료 사이클 중 적어도 1일에 유효량의 데시타빈의 투여는, 불라세르티브가 최소 1회 투여되는 4주 치

료 사이클 동안, 데시타빈도 적어도 1일에 투여됨을 의미한다.

[0065] 4주 치료 사이클 동안 1일 및 15일에 볼라세르티브의 투여는, 4주 치료 사이클에서 AML 또는 MDS를 앓고 있는 환자에게 볼라세르티브 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물의 제1 투여량이 1일에 투여되고, 제2 투여량이 15일에 투여됨을 의미한다.

[0066] 4주 치료 사이클 동안, 각각 1일 내지 5일, 1일 내지 6일, 1일 내지 7일, 1일 내지 8일, 1일 내지 9일 또는 1일 내지 10일에 데시타빈의 투여는, 1일 투여량의 데시타빈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 4주 치료 사이클에서 1일에 개시하고 각각 5일, 6일, 7일, 8일, 9일 또는 10일에 마지막 투여로 종료하면서 AML 또는 MDS를 앓고 있는 환자에게 투여됨을 의미한다.

[0067] 따라서, 상기 언급된 투여 스케줄 중 하나에 따르는 완전한 4주 치료 사이클은 다음의 투여를 포함할 수 있다:

[0068] 1일: 1회 투여량의 볼라세르티브(예를 들면, 300 또는 350mg) 및 1회 투여량의 데시타빈(예를 들면, $20\text{mg}/\text{m}^2$ BSA);

[0069] 2일 내지 5일(포함): 1일당 1회 투여량의 데시타빈(예를 들면, $20\text{mg}/\text{m}^2$ BSA);

[0070] 6일 내지 14일(포함): 볼라세르티브 및 데시타빈을 투여하지 않음;

[0071] 15일: 1회 투여량의 볼라세르티브(예를 들면, 300 또는 350mg);

[0072] 16일 내지 28일(포함): 볼라세르티브 및 데시타빈을 투여하지 않음.

[0073] 6주의 치료 사이클의 경우, 상기 언급된 설명을 적절하게 적용할 수 있다.

[0074] 치료 사이클은, 환자가 반복 사이클에 적격인 한, 즉, 질환의 진행까지 그리고 환자도 조사자도 치료 중단을 요청하지 않는 한 반복될 수 있다.

[0075] 공동투여에 대한 지침서는 의약에 적합한 임의의 형태, 예를 들면, 제2 패키징 내의 투여형에 부가된 인쇄물 형태 또는 제1 또는 제2 패키징 상의 압인(imprint) 형태일 수 있다.

[0076] 투여량 / 볼라세르티브:

[0077] 정맥내 처리를 위해 볼라세르티브를 4주 치료 사이클 동안 1회 적용당 250 내지 500mg, 또 다른 양태에서 1회 적용당 250, 300, 350, 400, 450 또는 500mg, 또 다른 양태에서 1회 적용당 300 또는 350mg의 1일 용량으로 사람 환자에게 투여할 수 있다. 예를 들면, 볼라세르티브를 몇 시간에 걸쳐서, 예를 들면, 약 1, 2, 4, 6, 10, 12 또는 24시간, 바람직하게는 약 1 또는 2시간에 걸쳐서 느린 정맥내 주입으로 투여할 수 있다.

[0078] 정맥내 처리를 위해 볼라세르티브를 6주 치료 사이클 동안 1회 적용당 200 내지 500mg, 또 다른 양태에서 1회 적용당 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500mg, 또 다른 양태에서 1회 적용당 300 또는 350mg의 1일 용량으로 사람 환자에게 투여할 수 있다. 예를 들면, 볼라세르티브를 수시간에 걸쳐서, 예를 들면, 약 1, 2, 4, 6, 10, 12 또는 24시간, 바람직하게는 약 1 또는 2시간에 걸쳐서 느린 정맥내 주입으로 투여할 수 있다.

[0079] 투여량 / 데시타빈:

[0080] 데시타빈을 4주 치료 사이클 동안 5 내지 $50\text{mg}/\text{m}^2$ BSA의 총 1일 용량으로, 예를 들면, 1일 1회 또는 2회 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 $50\text{mg}/\text{m}^2$ BSA의 총 1일 용량으로 투여할 수 있다. 총 1일 용량은 또한 하루에 섭취되는 2 또는 3개의 하위용량으로 분할될 수 있다. 바람직하게는, 1일 용량은 $20\text{mg}/\text{m}^2$ BSA의 단일 용량으로 투여된다.

[0081] 데시타빈을 6주 치료 사이클 동안 5 내지 $90\text{mg}/\text{m}^2$ BSA의 총 1일 용량으로, 예를 들면, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 또는 $90\text{mg}/\text{m}^2$ BSA의 총 1일 용량으로 투여할 수 있다. 총 1일 용량은 또한 하루에 섭취되는 2 또는 3개의 하위용량으로 분할될 수 있다. 바람직하게는, $45\text{mg}/\text{m}^2$ BSA의 1일 용량은 $15\text{mg}/\text{m}^2$ BSA의 3회 용량으로 투여된다(8시간마다 투여).

[0082] 그러나, 체중 또는 투여 방법, 약물에 반응하는 개인, 사용된 제형의 성질 및 투여 시간 또는 투여 간격에 따라, 볼라세르티브 및 데시타빈에 대해 명시된 투여량으로부터 벗어나는 것이 임의로 필요할 수 있다.

따라서, 일부 경우에, 상기 명시된 최소량보다 더 적은 양을 사용하는 것이 충분할 수 있으며, 반면 다른 경우에는 명시된 상한치를 초과해야 할 것이다. 다량이 투여되는 경우, 하루 동안 다량을 다수의 단일 용량으로 배분하는 것이 권장될 수 있다.

[0083] 투여형 및 제형 측면

볼라세르티브에 대한 본 발명의 임의의 측면과 관련하여, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물, 바람직 하게는 WO 07/090844에 개시된 바와 같은 이의 트리하이드로클로라이드 염 형태 및 수화물이 사용될 수 있다. 본 발명의 맥락에서 제공된 활성 성분의 투여량 또는 양은, 임의의 경우에, 유리 염기 등가물, 즉, 유리 염기 형태의 볼라세르티브를 나타낸다.

용어 "치료학적 유효량"은 연구원 또는 임상의에 의해 추구되는, 동물 또는 사람의 조직계의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하여 적어도 통계적으로 유의미한 분율의 환자에 대해 유익한 효과, 예를 들면, 증상의 개선, 치유, 질환 부하(disease load)의 감소, 종양 매스 또는 백혈병 세포 수의 감소, 말초 혈구 수의 개선, 생존 연장 또는 삶의 질 개선을 초래할 약물 또는 약제의 양을 의미할 것이다.

[0086] 4주 치료 사이클 중 1일은 제1 용량의 볼라세르티브가 투여되는 날로서 정의된다.

[0087] AML을 갖는 노인 환자들은 생물학적 및 임상적으로 젊은 환자들과 구별된다. AML의 예후가 연령 증가에 따라 악화되지만, 노인 환자들은 일반적으로 60세 이상으로 간주된다. 이들은 조기 사망을 겪고 치료학적 내성을 나타낼 가능성이 있다. 연령 증가는 불량한 수행 상태 또는 다양한 동반 질환과 같은 조기 사망의 예측 인자, 및 치료 내성(예를 들면, 이상 세포유전학, 속발성 AML 또는 MDR 형질형)의 예측 인자와 연관된다. 따라서, 상당수의 노인 AML 환자들은 집중 치료가 고려되지 않는다.

[0088] 집중 치료에 자격이 없는 것으로 간주된 환자들이 AML 환자들의 일반적으로 허용되는 하위그룹을 구성하더라도, 입증된 기준은 집중 치료를 위한 환자의 적격성을 판단하기 위해 정의되지 않는다. 집중 치료를 위한 적격성의 평가는 전문 의사의 임상 경험과 환자 연령, AML 세포유전학/분자 유전학, 수행 점수, 장기 기능장애와 동반 질환, 및 환자의 정보 결정과 같은 인자들의 종합적인 검토를 근거로 매 각 환자에 대해 정기적으로 수행된다. 현재의 관행에서, 집중적으로 치료할 지의 여부에 대한 최종 결정은 사례별로 근거하여 치료 혈액전문가에 의해 이루어진다. 이러한 접근법은 현재의 관행 가이드라인(예를 들면, 유럽 백혈병네트워크(ELN: European LeukemiaNet) 추천, NCCN 가이드라인(National Comprehensive Cancer Network)이 반영된다.

[0089] 본 발명 내에서, 용어 "AML"은 세계 보건 기구(WHO)의 골수 신생물 및 급성 백혈병 분류의 2008년 개정에 따라서 모든 형태의 급성 골수성 백혈병 및 관련된 신생물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이들은 다음과 같다:

[0090] · 재발성 유전적 이상을 갖는 급성 골수성 백혈병

[0091] o t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*을 갖는 AML

[0092] o inv(16)(p13.1q22) 또는 t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*을 갖는 AML

[0093] o t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*을 갖는 AML

[0094] o t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*를 갖는 AML

[0095] o inv(3)(q21q26.2) 또는 t(3;3)(q21;q26.2); *RPNI-EVI1*을 갖는 AML

[0096] o t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*을 갖는 AML(거대모구성)

[0097] o 잠정적인 실체(*Provisional entity*): *NPM1*이 돌연변이된 AML

[0098] o 잠정적인 실체: *CEBPA*가 돌연변이된 AML

[0099] · 척수형성이상-관련된 변화를 갖는 급성 골수성 백혈병

[0100] · 요법-관련된 골수 신생물

[0101] · 달리 명시되지 않은, 급성 골수성 백혈병

[0102] o 최소 분화를 갖는 AML

[0103] o 성숙이 없는 AML

- [0104]
 - o 성숙이 있는 AML
- [0105]
 - o 급성 골수단핵구 백혈병
- [0106]
 - o 급성 단모구/단핵구 백혈병
- [0107]
 - o 급성 적혈구 백혈병
 - 순수 적혈구 백혈병
- [0108]
 - 적백혈병, 적혈구/골수성
- [0109]
 - o 급성 거대모구성 백혈병
- [0110]
 - o 급성 호염기 백혈병
- [0111]
 - o 골수섬유증을 갖는 급성 범골수증
- [0112]
 - 골수성 육종
- [0113]
 - 다운 증후군과 관련된 골수 증식
- [0114]
 - o 일과성 비정상 골수혈구형성
- [0115]
 - o 다운 증후군과 관련된 골수성 백혈병
- [0116]
 - 야구성 형질세포상(plasmacytoid) 수지상 세포 신생물
- [0117]

본 발명 내에서, 용어 "MDS"는 세계 보건 기구(WHO)의 골수 신생물 및 급성 백혈병 분류의 2008년 개정에 따라서 모든 형태의 골수형성이상/골수증식 신생물(MDS/MPN) 및 골수형성이상 증후군을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이들은 다음과 같다:

 - 골수형성이상/골수증식 신생물(MDS/MPN)
- [0118]
 - o 만성 골수단핵구 백혈병
- [0119]
 - o 비정형 만성 골수성 백혈병, BCR-ABL1-음성
- [0120]
 - o 소아 골수단핵구 백혈병
- [0121]
 - o 골수형성이상/골수증식 신생물, 미분류
- [0122]
 - o 잠정적인 실체: 환상철적모구 및 혈소판증가증을 갖는 난치성 빈혈
- [0123]
 - 골수형성이상 증후군(MDS)
- [0124]
 - o 한계열(unilineage) 형성이상을 갖는 난치성 혈구감소
- [0125]
 - o 난치성 빈혈
- [0126]
 - o 난치성 호중성백혈구감소증
- [0127]
 - o 난치성 혈소판감소
- [0128]
 - o 환상철적모구를 갖는 난치성 빈혈
- [0129]
 - o 다계열(multilineage) 형성이상을 갖는 난치성 혈구감소
- [0130]
 - o 과도한 모구를 갖는 난치성 빈혈
- [0131]
 - o 단리된 del(5q)을 갖는 골수형성이상 증후군
- [0132]
 - o 골수형성이상 증후군, 미분류
- [0133]
 - o 소아기 골수형성이상 증후군
- [0134]
 - o 잠정적인 실체: 소아기의 난치성 혈구감소
- [0135]

본 발명에 따라서 볼라세르티브는 비경구(예를 들면, 근육내, 복강내, 정맥내, 경피 또는 피하 주사)로 투여될 수 있으며, 통상적인 비-독성 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 및 각 투여 경로에 적절한 비허클을 함유하

는 적합한 투여 단위 제형으로, 단독으로 또는 함께 제형화될 수 있다. 본 발명 내에서 적합한 두 활성 성분들의 투여형 및 제형은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 이러한 투여형 및 제형은 WO 2006/018221에서 볼라세르티브에 대해 개시된 것들을 포함한다.

[0138] 본 발명에 따라서 테시타빈은 비경구(예를 들면, 근육내, 복강내, 정맥내, 경피 또는 피하 주사, 또는 이식) 투여 경로에 의해 투여될 수 있으며, 통상적인 비-독성 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 및 각 투여 경로에 적절한 비히클을 함유하는 적합한 투여 단위 제형으로, 단독으로 또는 함께 제형화될 수 있다.

[0139] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위해 제공되며 본 발명을 제한하지는 않는다:

[0140] 세포

[0141] MV4;11(CRL-9591) 세포를 ATCC로부터 입수했다. 웰컴 트러스트 생어 연구소(Wellcome Trust Sanger Institute, UK)의 암에서의 체세포 돌연변이의 카달로그에 따라서, 이 세포주는 FLT3 유전자에서 돌연변이를 갖는다. 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 T175 조직 배양 플라스크에서 배양했다. 사용된 배지는 10% 우태아 혈청, 1% NEAA, 1% 나트륨 피루베이트 및 1% 글루타민이 보충된 IMDM이었다.

[0142] 마우스

[0143] 마우스는 타코닉(Taconic, 덴마크)에서 구입한 8 내지 9주령 무흉선 암컷 BomTac: NMRI-Foxn1^{nu}였다. 동물 수용시설에 도착한 후, 마우스를 실험에 사용하기 전 적어도 3일 동안 주위 조건에 적응시켰다. 마우스를 21.5 ± 1.5°C 온도 및 55 ± 10% 습도에서 표준화된 조건 하에 5개의 그룹으로 마크롤론(Macrolon[®]) 유형 II 케이지에 수용했다. 표준화된 식이(Provimi KLIBA)와 오토클레이브된 수돗물을 임의로 제공했다.

[0144] 종양의 확립, 무작위화

[0145] 피하 종양을 확립하기 위해, MV4;11 세포를 수거하고 PBS + 5% FCS 중에서 5 x 10⁷ 세포/ml로 재현탁시켰다. 이어서, 2.5 x 10⁶ 세포를 함유하는 세포 혼탁액 50 μl를 마우스의 우측 옆구리에 피하로 주사했다(마우스당 1부위). 성장 인자 감소된 BD 매트리겔 매트릭스(MatrigelTM Matrix, BD Biosciences)를 주사 전에 세포 혼탁액에 1:1의 비로 첨가했다. 종양이 잘 확립되고 ~ 90mm³의 종양 체적에 도달한 경우, 세포 주사 12일 후 마우스를 치료 그룹과 비히클 대조 그룹 사이에 무작위로 분배했다.

[0146] 시험 화합물의 투여

[0147] 볼라세르티브(BI 6727)를 염산(0.1N)에 용해시키고, 0.9% NaCl로 희석하고 꼬리 정맥에 정맥내 주사했다. 체중 1kg당 10ml의 투여 용적을 사용했다. 용액은 각 주사일에 새롭게 제조되었다.

[0148] 테시타빈을 0.9% NaCl에 용해시키고 복강내 투여했다. 체중 1kg당 10ml의 투여 용적을 사용했다.

[0149] 적용 용액은 4°C에서 수일 동안 저장하였다.

[0150] 종양 성장 및 부작용의 모니터링

[0151] 종양 직경을 캘리퍼로 1주 3회 측정했다. 각 종양의 용적[mm³]을 수학식 "종양 체적 = 길이*직경²*π/6"에 따라서 계산했다. 치료 부작용을 모니터링하기 위해, 마우스를 매일 비정상에 대해 조사하고 체중을 1주 3회 측정했다. 대조군 종양이 평균적으로 대략 1100mm³의 크기에 도달하는 경우 연구 종료시 동물을 희생시켰다. 또한 종양 크기가 2000mm³를 초과하는 동물은 윤리적 이유로 연구중에 조기에 희생시켰다.

[0152] 실시예 1: 사람 AML 세포주 MV4;11 유래 누드 마우스 이종이식 모델

[0153] 마우스에서의 이종이식을, 1주 1회 투여되는 볼라세르티브 단독(10mg/kg, 정맥내), 2일 연속적으로 1주 2회 투여되는 테시타빈 단독(1.25mg/kg, 복강내), 및 볼라세르티브/테시타빈(10mg/kg 정맥내/1.25mg/kg, 복강내)의 병용물로 처리한 것을 비교하는 실험 결과를 도 1에 나타낸다. 동물들을 21일 동안 치료했다.

[0154] 10mg/kg 볼라세르티브 정맥내 1주 1회 + 1.25mg/kg 테시타빈 복강내 연속적인 날로 1주 2회(T/C = 40%; T/C: 치료된 종양 대 대조군 종양의 중간 종양 체적 비)는 단일 제제 치료 중 어느 하나(볼라세르티브: T/C = 76%; 테시타빈: T/C = 59%)와 비교하여 감소된 종양 성장을 나타냈다. 도 2에 나타낸 바와 같이, 병용 그룹에서의

체중 증가가 단일-제제 볼라세르티브 또는 단일-제제 테시타빈과 필적할만했으므로 유리한 부작용 프로파일이 입증되었다.

[0155] **실시예 2:** 사람 AML 세포주 MV4;11 유래 누드 마우스 이종이식 모델

마우스에서의 이종이식을, 1주 1회 투여되는 볼라세르티브 단독(10mg/kg, 정맥내), 2일 연속적으로 1주 2회 투여되는 테시타빈 단독(2.5mg/kg, 복강내), 및 볼라세르티브/테시타빈(10mg/kg 정맥내/2.5mg/kg, 복강내)의 병용물로 처리한 것을 비교하는 실험 결과를 **도 3**에 나타낸다. 동물들을 21일 동안 치료했다.

[0157] 10mg/kg 볼라세르티브 정맥내 1주 1회 + 2.5mg/kg 테시타빈 복강내 연속적인 날로 1주 2회(T/C = 22%)의 병용물은 단일 제제 치료 중 어느 하나(볼라세르티브: T/C = 76%; 테시타빈: T/C = 53%)와 비교하여 감소된 종양 성장을 나타냈다. **도 4**에 나타낸 바와 같이, 병용 그룹에서의 체중 증가가 단일-제제 테시타빈 또는 단일-제제 볼라세르티브와 필적할만했으므로 유리한 부작용 프로파일이 입증되었다.

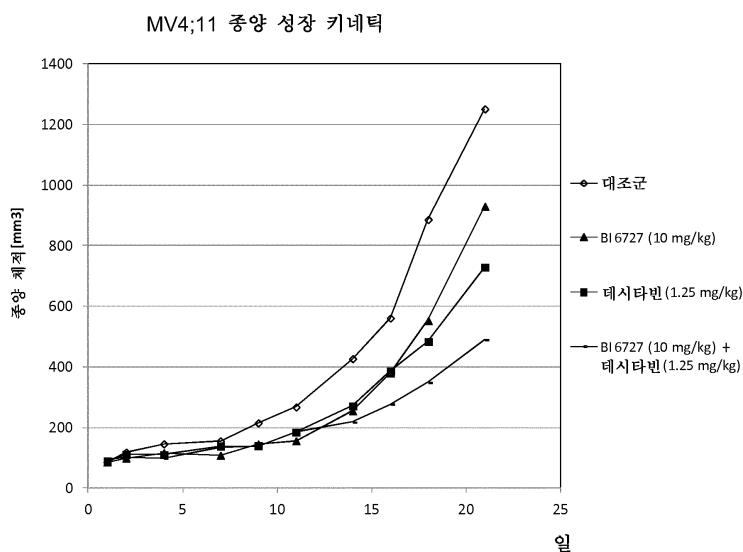
[0158] **실시예 3:** 사람 AML 세포주 MV4;11 유래 누드 마우스 이종이식 모델

마우스에서의 이종이식을, 1주 1회 투여되는 볼라세르티브 단독(20mg/kg, 정맥내), 2일 연속적으로 1주 2회 투여되는 테시타빈 단독(1.25mg/kg, 복강내), 및 볼라세르티브/테시타빈(20mg/kg 정맥내/1.25mg/kg, 복강내)의 병용물로 처리한 것을 비교하는 실험 결과를 **도 5**에 나타낸다. 동물들을 21일 동안 치료했다.

[0160] 20mg/kg 볼라세르티브 정맥내 1주 1회 + 1.25mg/kg 테시타빈 복강내 연속적인 날로 1주 2회(T/C = 20%)의 병용물은 단일 제제 치료 중 어느 하나(볼라세르티브: T/C = 38%; 테시타빈: T/C = 59%)와 비교하여 감소된 종양 성장을 나타냈다. **도 6**에 나타낸 바와 같이, 병용 그룹에서의 체중 증가가 단일-제제 볼라세르티브 또는 단일-제제 테시타빈과 필적할만했으므로 유리한 부작용 프로파일이 입증되었다.

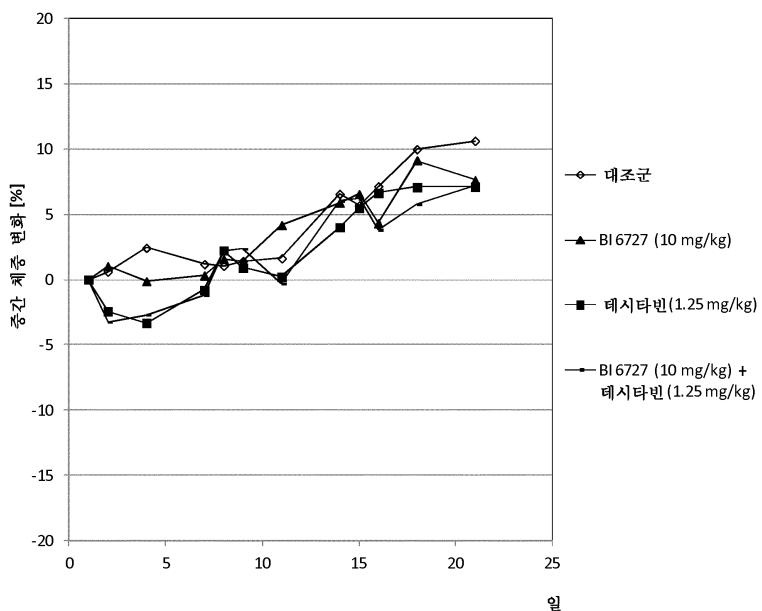
도면

도면1



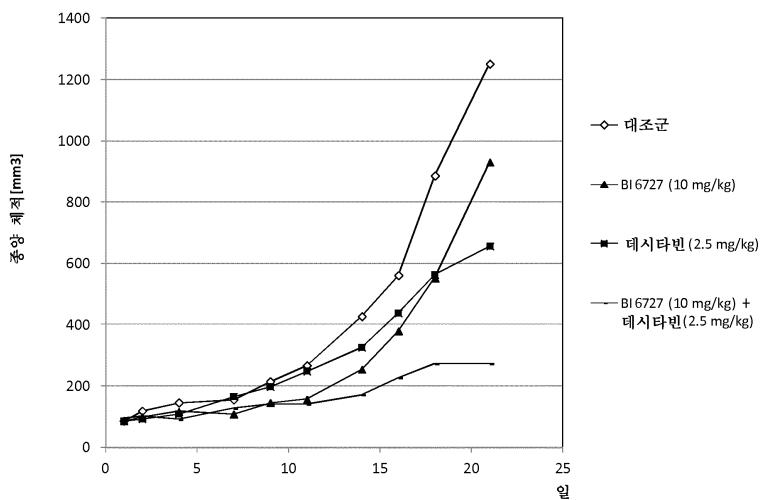
도면2

경시적 체중 변화

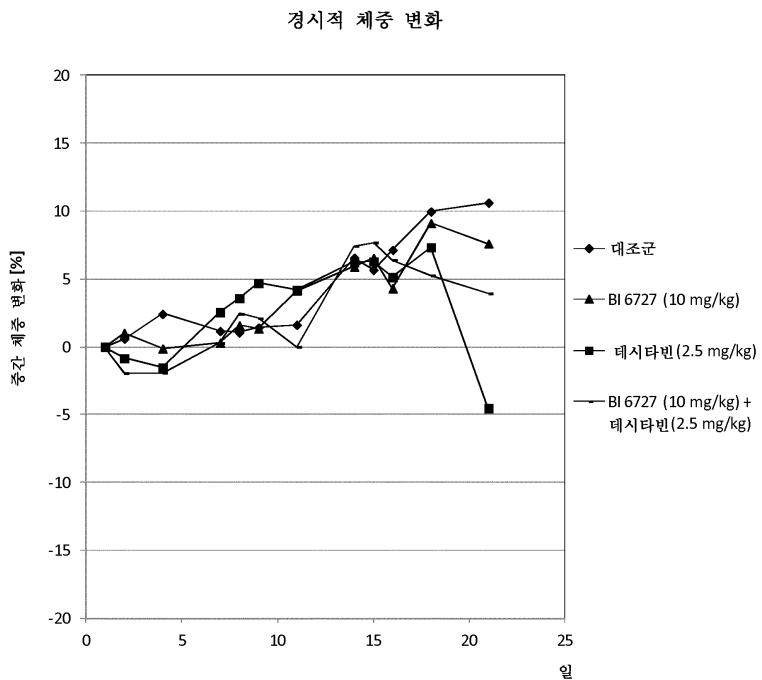


도면3

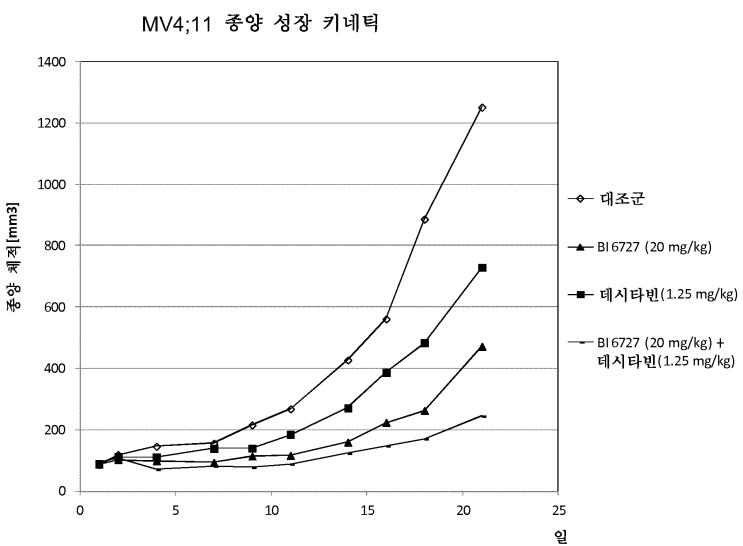
MV4;11 종양 성장 키네тика



도면4



도면5



도면6

