



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0020141

(43) 공개일자 2007년02월16일

(21) 출원번호 10-2007-7001593(분할)

(22) 출원일자 2007년01월23일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년01월23일

(62) 원출원 특허10-2005-7006539

원출원일자 : 2005년04월15일

심사청구일자 2005년05월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/011323

(87) 국제공개번호 WO 2004/035064

국제출원일자 2003년04월13일

국제공개일자 2004년04월29일

(30) 우선권주장 60/418,468 2002년10월15일 미국(US)

(71) 출원인 셀진 코퍼레이션
미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 애비뉴 86

(72) 발명자 젤디스, 제롬, 비.
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 크리스토퍼 드라이브 157

(74) 대리인 장수길
김영

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 골수형성이상 증후군의 치료 및 관리를 위한 면역조절화합물의 사용 방법 및 이를 포함하는 조성물

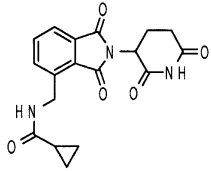
(57) 요약

골수형성이상증후군의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 개시한다. 구체적인 방법은 면역조절 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 단독으로 투여하거나 또는 이를 제2의 활성 성분 및(또는) 혈액 또는 세포의 이식과 결합하여 투여함을 포함한다. 구체적 제2 활성 성분은 혈액 세포 생산에 영향을 미칠수 있다. 또한, 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한 제약 조성물, 단일 단위 투여 형태 및 키트도 개시되어 있다.

특허청구의 범위

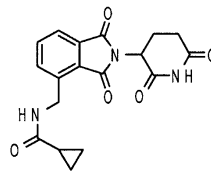
청구항 1.

하기 화학식의 N-{[2-(2,6-디옥소(3-피페리딜)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일]메틸}시클로프로필-카르복스아미드 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 5 내지 100 mg/일의 양으로 포함하는, 골수형성이상 증후군 치료용 제약 조성물.



청구항 2.

제1항에 있어서, 화합물이 유리 염기인 하기 화학식의 N-{{2-(2,6-디옥소(3-피페리딜)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일} 메틸}시클로프로필-카르복사미드인 제약 조성물.



청구항 3.

제1항에 있어서, 화합물이 제약학적으로 허용되는 염인 제약 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 에타너셉트, 이마티닙, 인플릭시맵, G-CSF, GM-CSF, EPO, 토포테칸, 펜톡시필린, 시프로플록사신, 이리노테칸, 빈블라스틴, 텍사메타손, IL2, IL8, IL18, 아라-C, 비노렐빈, 이소트레티노인, 13-시스-레티노산 또는 삼산화비소(arsenic trioxide)인 제2 활성제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 골수형성이상증후군이 불응성 빈혈, 환상철적모구성 불응성 빈혈, 모세포과다 불응성 빈혈, 변형중 모세포과다 불응성 빈혈 또는 만성 골수성 단구 백혈병인 제약 조성물.

청구항 6.

제1항에 있어서, 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염이 제대혈, 태반혈, 말초혈 줄기세포, 조혈 줄기세포 제조물 또는 골수를 환자에게 이식하기 전, 이식하는 동안 또는 이식한 후에 투여되는 제약 조성물.

청구항 7.

제4항에 있어서, 제2 활성제가 텍사메타손인 제약 조성물.

청구항 8.

제1항에 있어서, 골수형성이상 증후군으로 이전에 치료받지 않은 환자를 대상으로 하는 제약 조성물.

청구항 9.

제1항에 있어서, 골수형성이상 증후군으로 이전에 치료받은 바 있는 환자를 대상으로 하는 제약 조성물.

청구항 10.

제1항에 있어서, 화합물이 경구 투여되는 제약 조성물.

청구항 11.

제10항에 있어서, 화합물이 캡슐 또는 정제의 형태로 투여되는 제약 조성물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 화합물이 주기적으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 13.

제12항에 있어서, 화합물이 16주 또는 24주 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여되는 제약 조성물.

청구항 14.

제12항에 있어서, 1 주기가 화합물의 투여 및 적어도 1, 2, 또는 3주의 휴지기를 포함하는 제약 조성물.

청구항 15.

제12항에 있어서, 주기의 수가 1 내지 12 주기인 제약 조성물.

청구항 16.

제12항에 있어서, 화합물이 16주 또는 24주 동안 매 28일마다 21일 동안 5 내지 50 mg/일의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 17.

제1항에 있어서, 화합물이 5 mg/일 내지 50 mg/일의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 18.

제1항에 있어서, 화합물이 5 mg/일의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 19.

제1항에 있어서, 화합물이 10 mg/일의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 20.

제1항에 있어서, 화합물이 20 mg/일의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 21.

제1항에 있어서, 화합물이 25 mg/일의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 22.

제1항에 있어서, 화합물이 50 mg/일의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 23.

제1항에 있어서, 화합물이 격일로 25 mg 내지 50 mg의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 24.

제1항에 있어서, 화합물이 16주의 주기 및 매일 1회 또는 2회 투여되는 제약 조성물.

청구항 25.

제24항에 있어서, 상기 주기가 적어도 1, 2 또는 3주의 휴지기를 포함하는 제약 조성물.

청구항 26.

제1항에 있어서, 화합물이 매 28일마다 21일 동안 20 mg/일 또는 50 mg/일의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 27.

제1항에 있어서, 화합물이 캡슐로 5 mg/일의 양으로 경구 투여되는 제약 조성물.

청구항 28.

제1항에 있어서, 화합물이 캡슐로 25 mg/일의 양으로 경구 투여되는 제약 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

1. 발명의 분야

본 발명은 면역조절 화합물을 단독으로 또는 공지의 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하는 골수형성이상 및 관련 증후군을 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 제약 조성물 및 투약법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 골수형성이상 증후군을 위한 이식 요법 및(또는) 다른 표준 요법과 결합되는 면역조절 화합물의 용도를 포함한다.

2. 발명의 배경

2.1. MDS의 병리생물학

골수형성이상증후군(MDS)은 다양한 그룹의 조혈 줄기세포 장애를 말한다. MDS는 형태 및 성숙 부전이 있는 골수 세포(cellular marrow)(골수조혈이상), 말초혈구감소, 및 효과 없는 혈액 세포 생산으로부터 야기되는 급성 백혈병으로의 진행의 가변적 위험을 특징으로 한다. 문헌 [The Merck Manual 953 (17th ed. 1999)] 및 [List et al., 1990, J. Clin. Oncol. 8:1424].

최초 조혈 줄기세포 손상은, 이로 제한되지는 않지만, 세포독성 화학요법, 방사선, 바이러스, 화학적 노출 및 유전적 소인과 같은 원인들로부터인 것일 수 있다. 클론 돌연변이가 골수 전체에 나타나 건강한 줄기세포를 억제한다. MDS의 초기 단계에서 혈구감소의 주원인은 세포예정사(아포토시스)의 증대이다. 질환이 진행하여 백혈병으로 전환됨에 따라, 유전자 돌연변이는 거의 발생하지 않고 백혈병세포의 증식이 건강한 골수를 압도하게 된다. 질환의 경과를 상이한데, 일부 경우는 무통성 질환으로서 작용하고, 다른 경우는 백혈병의 급성 형태로 전환되는 매우 단기간의 임상 경과로 공격적으로 작용한다.

미국에서 MDS의 실제 발생빈도는 알려져 있지 않다. MDS는 1976년에 최초로 별개의 질병으로 고려되었고, 매년 1500명의 새 환자가 발생한다고 추정되었다. 이 때, 5 퍼센트 미만의 모세포를 갖는 환자만이 이러한 장애를 갖는 것으로 고려되었다. 1999년의 통계는 매년 새 환자가 13000명으로 추정되었고, 매년 약 1000명의 환자는 어린이로 보고되었으며, 이는 서반구에서 가장 일반적인 백혈병의 형태인 만성 림프구성 백혈병을 뛰어넘는다. 발생빈도가 증가한다는 인식은 인지 및 진단 기준에서의 향상에 기인하는 것일 수 있다. 이 질환은 전세계적으로 발견된다.

혈액학자의 국제 단체인 프랑스-미국-영국 협력 그룹(French-American-British (FAB) Cooperative Group)은 MDS 장애를 급성 골수성 백혈병과 구별하면서 5가지 하위 그룹으로 분류하였다. 문헌 [The Merck Manual 954 (17th ed. 1999)], [Bennett J. M., et al., Ann. Intern. Med. 1985 Oct., 103(4): 620-5] 및 [Besa E. C., Med. Clin. North Am. 1992 May, 76(3): 599-617]. 환자의 골수 세포에서 기초 범혈구 형성 이상의 변화가 모든 아형에서 발견된다.

골수에서 5 퍼센트 이하의 골수모세포를 특징으로 하는 2가지 아형의 불응성 빈혈이 있다: (1) 불응성 빈혈(RA), 및 (2) 미토콘드리아 내에 비정상적인 철 축적을 반영하는, 비정상 환상철적모구성의 15% 적혈구를 갖는 것으로서 형태학상으로 정의되는, 환상철적모구성 RA(RARS). 양쪽 모두 장기의 임상 경과 및 급성 백혈병으로 진행에 대한 낮은 발생빈도를 갖는다. 문헌 [Besa E. C., Med. Clin. North Am. 1992 May, 76(3) 599-617].

5 퍼센트 초과 골수모세포가 있는 불응성 빈혈에는 2가지 하위 그룹이 있다: (1) 6 내지 20% 골수모세포로 정의되는 모세포 과다 RA(RAEB), 및 (2) 21 내지 30%의 골수모세포가 있는 변형중 RAEB(RAEB-T). 골수모세포의 퍼센트가 더 많을수록, 임상 경과가 더 짧고, 질환은 급성 골수백혈병에 더 가깝다. 초기로부터 더욱 발전된 단계로의 환자 전이는 이들 아형이 별개의 것이라기보다는 단지 질환의 단계임을 나타낸다. 범혈구 형성이상 및 30% 초과 골수모세포가 있는 MDS가 있는, 급성 백혈병으로 진행하고 있는 나이든 환자는 이들의 화학요법에 대한 반응 속도가 신발성(de novo) 급성 골수성 백혈병 환자보다 더 낮기 때문에 종종 좋지 않은 예후를 갖는다고 간주된다. 최근의 국제보건기구(WHO) 분류

(1999)는 모든 경우의 RAEB-T, 또는 20 % 초과 골수모세포를 갖는 환자를 급성 백혈병의 부류에 포함시킬 것을 제안하였으며, 이는 이들 환자가 유사한 예후적 결과를 갖기 때문이다. 그러나, 이들의 요법에 대한 반응은 신발성(de novo) 또는 더욱 전형적인 급성 골수백혈병 또는 급성 비림프구성백혈병(ANLL) 환자보다 더 나쁘다. 동일 문헌.

가장 분류하기 곤란한 MDS의 5번째 유형은 만성 골수성 단구백혈병(CMML)으로 불린다. 이 아형은 임의의 퍼센트의 골수모세포를 가질 수 있지만, 1000/dL 이상의 단구증가를 나타낸다. 이는 비장비대와 연관될 수 있다. 이 아형은 골수증식성 장애와 중복되며, 중간 임상 경과를 가질 수 있다. 이는 음성 Ph 염색체를 특징으로 하는 고전적인 만성 골수성 백혈병(CML)과 구별된다. 최근의 WHO 분류 (1999)는 연소성 및 증식성 CMML이 비장비대 및 총 13,000 초과 WBC가 있는 MDS/골수증식성 장애(MPD) 하의 FAB와 별개로 열거되도록 제안하였다. CMML은 총 13,000/mm³ 미만의 백혈구의 단구증가로 제한되고, 범혈구 형성이상을 요한다. 동일문헌. 문헌 [Harris N.L., et al., J. Clin. Oncol. 1999 Dec., 17(12): 3835-49]. 결국, WHO를 포함하는 일부 다른 국제기구들은 del (5q) 비정상을 특징으로 하는 6번째 분류의 MDS 환자를 제시하였다.

MDS는 주로 나이가든 사람의 질환이며, 인생의 7번째 10년에 중앙치가 나타난다. 이들 환자의 중앙 연령은 65세이며, 연령은 인생의 초기 3번째 10년 내지 80세 이상까지의 범위에 이른다. 이 증후군은 소아 집단을 포함하는 임의의 연령군에서 발생할 수 있다. 방사선치료를 받거나 또는 받지 않고, 알킬화제를 이용한 악성 치료를 견딘 환자는 MDS 또는 속발성 급성 백혈병 발달의 높은 발생빈도를 갖는다. 약 60 내지 70 %의 환자는 MDS의 명백한 노출 또는 원인이 없으며, 원발성 MDS 환자로서 분류된다.

MDS의 가장 일반적인 사례는 원발성 또는 특발성이다. 그러나, 질환의 발병 이전의 10 내지 15년의 측정할 수 없는 화학물질 또는 방사선에 노출된 비특이적 이력이 약 50 %의 환자에 존재할 수 있다. 이러한 발병기전에 대한 관계는 증명되지 않은 채 남아 있다. 이로 제한되지는 않지만, 벤젠, 살충제, 제초제 및 살진균제와 같은 화합물이 MDS의 원인이 될 수 있다. 문헌 [Goldberg H., et al., Cancer Res. 1990 Nov 1; 50(21): 6876-81]. 속발성 MDS는 골수 손상을 초래할 수 있는 화학요법 약물에의 노출 경험 후 MDS 또는 급성 백혈병의 발달의 징후이다. 이들 약물은 노출 후 몇 MDS 또는 급성 백혈병 진단 시의 높은 발생빈도의 염색체 비정상과 관련된다.

게다가, MDS는 심각한 혈구감소와 관련된 합병증과 관련된다. 다른 합병증은 골수섬유증을 발달시키는데, 이는 혈구 카운트에서의 감소를 촉진하고 수혈의 필요를 증가시킬 수 있다. 급성 백혈병으로의 전이는 빈혈, 출혈 및 감염과 같은 합병증의 발달을 촉진한다.

최근에, 국제 MDS 위험 분석(International MDS Risk Analysis, IMRA) 워크샵은 MDS 환자의 생존 및 AML 위험을 예측에서의 부정확성을 낮추기 위해 국제 예후 점수 평가법 (International Prognosis Scoring System, IPSS)를 제안하였다. IPSS는 혈구감소 수치, BM 모세포의 퍼센트 및 세포유전 비정상 유형에 기초한다 (표 1). 문헌 [Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, et al., Blood 1997, 89: 2079-88]. 후자는 양호 (정상, -Y, del(5q), del(20q)), 중간 및 불량 하위 그룹 (복합 또는 염색체 7 비정상)으로 분류된다.

[표 1]

MDS에 대한 국제 예후 점수 평가법					
	점수치				
예후 변수	0	0.5	1.0	1.5	2.0
골수 모세포 (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
핵형*	양호	중간	불량		
혈구감소	0/1	2/3			
*양호, 정상, del (5q), del (20q), -Y; 불량, 복합(>3) 또는 염색체 7 비정상; 중간, +8 및 기타 단일 또는 이중 비정상					

2. MDS 치료

현재의 MDS 치료는 질환 진행 중 특정 상에서 우세한 질환의 단계 및 메카니즘에 기초한다. 골수 이식은 좋지 않은 예후 또는 후기 MDS의 환자에게 사용되었다. 문헌 [Epstein and Slease, 1985, Surg. Ann. 17:125]. 그러나, 이러한 유형의

요법은 침습 과정이 포함되기 때문에 제공자 및 수용자 모두에게 고통스러우며, 수용자에게 심각하고 심지어 치명적인 합병증을, 특히 동종이형의 이식 및 관련 이식편대숙주병 (Graft Versus Host Disease, GVHD)을 초래할 수 있다. 따라서, GVHD의 위험은 다른 치명적인 질환이 있는 환자에서의 골수 이식의 사용을 제한한다. 게다가, 대부분의 환자가 나이가 들었고, 단지 소수의 젊은 MDS 환자만이 일치하는 제공자가 있을 수 있기 때문에, 골수 이식의 사용은 제한된다.

MDS에 대한 요법의 또다른 접근법은 수용자의 혈구 발달을 자극하는 조혈 성장 인자 또는 사이토카인의 사용이다. 문헌 [Dexter, 1987, J. Cell Sci. 88:1]; [Moore, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:159]; 및 [Besa E. C., Med. Clin. North Am. 1992 May, 76(3): 599-617]. 작은 숫자의 자가재생 줄기세포가 계통 특이성 전구세포를 발생시키고, 이어서 증식 및 분화하여 성숙 순환 혈구를 생산하게 하는 혈구 형성의 과정은 특이성 호르몬에 의해 적어도 일부가 조절됨을 제시하였다. 이들 호르몬은 총괄하여 조혈 성장 인자로서 알려져 있다. 문헌 [Metcalf, 1985, Science 229:16]; [Dexter, 1987, J. Cell Sci. 88:1]; [Golde and Gasson, 1988, Scientific American, July:62]; [Tabbara and Robinson, 1991, Anti-Cancer Res. 11:81]; [Ogawa, 1989, Environ. Health Persp. 80:199]; 및 [Dexter, 1989, Br. Med. Bull. 45:337]. 가장 특징을 잘 나타내는 성장 인자는 적혈구생성인자(EPO), 과립구 대식구 집락 자극인자(GM-CSF) 및 과립구 집락 자극인자(G-CSF)를 포함한다. 조혈 전구세포의 증식 및 분화의 유발은 별문제로 하고, 이러한 사이토카인은 성숙 조혈 세포의 이동에 영향을 끼치는 것을 포함하는, 성숙 혈구의 다수의 작용을 활성화시키는 것 또한 제시하였다. 문헌 [Stanley et al., 1976, J. Exp. Med. 143:631]; [Schrader et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:323]; [Moore et al., 1980, J. Immunol. 125:1302]; [Kurland et al., 1979, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76:2326]; [Handman and Burgess, 1979, J. Immunol. 122:1134]; [Vadas et al., 1983, Blood 61:1232]; [Vadas et al., 1983, J. Immunol. 130:795]; 및 [Weibart et al., 1986, J. Immunol. 137:3584].

공교롭게도, 조혈 성장 인자는 많은 임상 환경에서 효과적이라고 증명되지 않았다. 재조합 인간 GM-CSF 및 G-CSF로 치료한 MDS 환자의 임상 시험은, 이들 사이토카인이 치료된 환자의 과립백혈구조혈을 회복하게 할 수 있지만, 이들의 효능은 헤모글로빈 또는 혈소판 계수에서의 개선이 거의 없거나 또는 전혀 없는 과립백혈구 또는 단구 계통으로 제한된다. 문헌 [Schuster et al., 1990, Blood 76 (Suppl. 1):318a]. 이러한 환자를 재조합 인간 EPO로 치료하면, 헤모글로빈의 지속적인 향상 또는 수혈 필요의 감소가 단지 25 % 미만의 환자에서만 달성되었다. 문헌 [Besa et al., 1990, 76 (Suppl.1):133a]; [Hellstrom et al., 1990, 76 (Suppl.1):279a]; [Bowen et al., 1991, B7. J. Haematol. 77:419]. 따라서, 안전하고 효과적인 MDS의 치료 및 관리 방법에 대한 필요는 여전히 남아 있다.

2.3 질환 치료에 유용한 탈리도마이드 및 다른 화합물

탈리도마이드는 상표명 탈로미드(Thalomid, 등록상표)로 시판되는 라세미 화합물로서 화학적으로는 α -(N-프탈이미도)글루타르이미드 또는 2-(2,6-디옥소-3-피페리디닐)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 지칭된다. 탈리도마이드는 원래 입덧을 치료하기 위해 1950년대에 개발되었으나, 그의 기형유발작용으로 인해 사용이 중단되었다. 탈리도마이드는 나병에서 나병결절홍반의 피부징후들을 신속히 치료하기 위해 미국에서 승인되었다(미국 의사 처방 참고서(Physicians' Desk Reference), 1154-1158(56판, 2002)). 임산부에게 탈리도마이드를 투여하면 기형아 출산을 야기할 수 있기 때문에, 탈리도마이드의 판매는 엄격히 규제되고 있다(상기 문헌). 탈리도마이드는 만성 이식편대숙주병, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 몇몇 염증성 피부 질환 및 염증성 장 질환과 같은 다른 질환들의 치료에서도 연구된 것으로 알려져 있다. 일반적으로 코흐(Koch, H.P.)의 문헌[*Prog. Med. Chem.*, **22**:165-242, 1985]을 참조한다. 또한, 몰러(Moller, D.R.) 등의 문헌[*J. Immunol.*, **159**:5157-5161, 1997], 바실리아우스카스(Vasiliauskas, E.A.) 등의 문헌[*Gastroenterology*, **117**:1278-1287, 1999] 및 에렌프레이스(Ehrenpreis, E.D.) 등의 문헌[*Gastroenterology*, **117**:1271-1277, 1999]을 참조한다. 탈리도마이드는 관상동맥 및 뇌동맥 폐색과 관련된 허혈/구산증을 치료하기 위해 다른 약물들과 배합될 수 있는 것으로도 알려져 있다. 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제5,643,915호를 참조한다.

더욱 최근에, 탈리도마이드는 다양한 질환 상태들, AIDS에서의 악액질 및 AIDS에서의 기회감염에서 면역조절 및 소염 효과를 발휘한다는 것이 밝혀졌다. 탈리도마이드의 생리학적 목표물을 정의하기 위한 연구에서, 이 약물은 그의 진정 효과를 제외하고도 신경독성, 기형유발성, 단핵구/대식세포에 의한 TNF- α 생산의 억제, 고도의 TNF- α 와 관련하여 수반된 염증독성의 억제, 혈관형성의 저해 및 혈관신생의 저해를 포함하는 매우 다양한 생물학적 활성들을 가짐이 밝혀졌다.

또한, 다양한 피부학적 증상들, 궤양결장염, 크론병(Crohn's disease), 베체트 증후군(Bechets's syndrome), 전신성 홍반성 루프스, 아프트궤양 및 루프스에서 이로운 효과가 관찰되었다. 생체 모델에서 탈리도마이드의 항-혈관형성 특성들이 보고되었다(다마토(D'Amato) 등의 문헌[Thalidomide Is An Inhibitor Of Angiogenesis, *PNAS, USA*, **91**:4082-4085, 1994]).

탈리도마이드의 치료적으로 가장 중요한 잠재적 용도들중 하나는 암 치료 용도이다. 상기 화합물은 다양한 유형의 암, 예를 들어 난치성 다발성 골수종, 뇌암, 유방암, 결장암, 전립선암, 흑색종, 중피종 및 신세포암의 치료에 있어서 연구되어 왔다. 예를 들어, 싱할(Singhal, S.) 등의 문헌[*New England J. Med.*, **341**(21):1565-1571, 1999] 및 막스(Marx, G.M.) 등의 문헌[*Proc. Am. Soc. Clin. Oncology*, **18**:454a, 1999]을 참조한다. 탈리도마이드는 또한 래트(rat)에서 독소루비신에 의해 야기되는 만성 심근병증의 발생을 예방하기 위해 사용될 수 있는 것으로도 알려져 있다(코스타(Costa, P.T.) 등의 문헌[*Blood*, **92**(10:증보판 1):235b, 1998]). 특정 암 치료에서 탈리도마이드의 사용에 관한 다른 보고로는 다형성아교모세포종의 치료에 있어서 카르보플라틴과 함께 사용된 예가 있다(맥칸(MaCann, J.)의 문헌[*Drug Topics*, 41-42(June 21, 1999)]). 탈리도마이드를 텍사메타손과 함께 사용한 결과, 다발성 골수종을 앓고 있으며 또한 보조적 치료로서 인간 과립구 콜로니형성자극인자(G-CSF), 시프로플록사신 및 비흡수성 항진균제를 투여받은 환자를 치료하는데 효과적인 것으로 보고되었다(크로프(Kropff, M.H.)의 문헌[*Blood*, **96**(11 부분 1):168a, 2000] 및 또한 문쉬(Munshi, N.) 등의 문헌[*Blood*, **94**(10 부분 1):578a, 1999]을 참조한다). 탈리도마이드를 포함하는 다른 화학요법 병용치료는 고빈다르잔(R. Govindarajan) 및 제이틀란(A. Zeitlan)의 제PCT/US01/15326호 및 젤디스(J.B. Zeldis) 등의 제PCT/US01/15327호에 개시되어 있다.

탈리도마이드보다 더 큰 치료적 안전성 및 효과를 갖는 화합물을 제공하고자, 연구원들은 수많은 다른 화합물들(이들중 일부는 탈리도마이드의 유도체이다)을 개발하기 시작하였다. 예를 들어, 매리오트(Marriott, J.B.) 등의 문헌[*Expert Opin. Biol. Ther.*, **1**(4):1-8, 2001], 물러(G.W. Muller) 등의 문헌[*Journal of Medicinal Chemistry*, **39**(17):3238-3240, 1996] 및 물러 등의 문헌[*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **8**:2669-2674, 1998]을 참조한다. 둘다 물러 등에게 허여된 미국 특허 제6,281,230호 및 제6,316,471호에 각각 기재되어 있는 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)프탈이미드 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌을 예로 들 수 있으나, 이들로 제한되지 않는다.

LPS 자극된 PBMC에 의한 TNF- α 의 생산을 강력하게 저해하는 능력에 대해 선택된 화합물 집단을 조사하였다(코랄(L.G. Corral) 등의 문헌[*Ann. Rheum. Dis.* **58**:(증보판 I), 1107-1113, 1999]). 이미즈(IMiDsTM) 또는 면역조절성 약물로 지칭되는 이들 화합물은 TNF- α 를 강력하게 저해할 뿐만 아니라 LPS 유도된 단핵구 IL1 β 및 IL12의 생산도 현저하게 저해함이 밝혀졌다. LPS 유도된 IL6도 비록 부분적이기는 하나 이미즈TM에 의해 저해된다. 이들 화합물은 LPS 유도된 IL10의 강력한 자극제로서 IL10의 수준을 200 내지 300%까지 증가시킨다(상기 문헌).

이러한 많은 화합물들이 치료제로서 잠재성있는 것으로 밝혀지긴 했지만, 이들의 작용 메카니즘과 효과는 여전히 조사중에 있다. 또한, MDS 및 이와 관련된 질병들을 치료하는 치료제에 대한 요구가 여전히 남아있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

3. 발명의 요약

본 발명은 골수형성이상 증후군("MDS")의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료상 또는 예방상 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 골수형성이상 증후군의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 MDS의 관리가 필요한 환자에게 치료상 또는 예방상 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 MDS의 관리 방법(예를 들면, 완화 시간의 연장)을 포함한다.

본 발명의 한 실시태양은 조혈 성장 인자, 사이토카인, 암, 화학요법제, 줄기세포 이식 및 기타 이식과 같은 MDS를 치료, 예방 또는 관리하는데 현재 사용되는 통상적 요법과 결합되는 하나 이상의 면역조절 화합물의 용도를 포함한다.

또한, 본 발명은 본 발명의 면역 조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 포함하는, MDS의 치료, 예방 및/또는 관리에 사용하는데 적절한 제약 조성물, 단일 단위의 투여 형태 및 키트를 포함한다.

발명의 구성

4. 발명의 상세한 설명

본 발명의 제1 실시태양은 MDS의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료상 또는 예방상 유효량의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 MDS의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 이 실시태양은 불응성 빈혈, 환상철적모구성 불응성 빈혈, 모세포과다 불응성 빈혈, 변형중 모세포과다 불응성 빈혈 및 만성 골수성 단구 백혈병과 같은 특정 MDS의 아형의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 "골수형성이상증후군" 또는 "MDS"는 이하의 하나 이상을 특징으로 하는 조혈 줄기세포 장애를 의미한다: 효과 없는 혈액 세포 생산, 혈구감소의 진행, 급성 백혈병으로의 진행의 위험 또는 형태 및 성숙 부전이 있는 골수 세포 (골수조혈이상). 용어 "골수형성이상증후군" 또는 "MDS"는 달리 언급되지 않는다면, 불응성 빈혈, 환상철적모구성 불응성 빈혈, 모세포과다 불응성 빈혈, 변형중 모세포과다 불응성 빈혈 및 만성 골수성 단구 백혈병을 포함한다.

본 발명의 또다른 실시태양은 MDS의 관리가 필요한 환자에게 예방상 유효량의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 MDS의 관리 방법을 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시태양은 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

또한, 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 포함하는 단일 단위 투여 형태가 본 발명에 포함된다.

본 발명의 또다른 실시태양은 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물, 및 제2 활성제 또는 텍사메타손을 포함하는 제약 조성물 또는 사용 지침을 포함하는 키트를 포함한다.

본 발명의 한 실시태양은 MDS의 치료, 예방 및/또는 관리가 필요한 환자에게 치료상 또는 예방상 유효량의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물, 및 치료상 또는 예방상 유효량의 제2의 활성제를 투여하는 것을 포함하는 MDS의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 포함한다.

제2 활성제는 바람직하게는 조혈모세포 성장 인자, 사이토카인, 항암제, 항생제, 항진균제, 항염증제, 시클로스포린과 같은 면역억제제, MDS에 대한 통상적 요법 또는 예를 들면 의사 처방 참고서(Physician's Desk Reference 2002)에 기재된 기타 화학요법제이다. 바람직한 항암제 또는 암 화학요법제는 아포프토시스 유도제, 토포이소머라제 억제제, 항-혈관형성 화합물, 미세소관 안정화제, 알킬화제 및 기타 공지의 통상적 암 화학요법제이다. 가장 바람직한 제2 활성제는 혈액 생성에 영향을 미치거나 향상시킬 수 있는 것이다. 제2 활성제는 큰 분자(예를 들면, 단백질) 또는 작은 분자(예를 들면, 합성 무기, 유기금속 또는 유기 분자)일 수 있다. 특정 제2 활성제의 예는 에타네르셉트(etanercept)(Enbrel(등록상표)), 이미티닙(imatinib)(Glivec(등록상표)), 항-TNF- α 항체, 인플릭시맵(infliximab)(Remicade(등록상표)), G-CSF, GM-CSF, EPO, 토포테칸(topotecan), 이리노테칸(irinotecan), 펜톡시필린(pentoxifylline), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 텍사메타손(dexamethasone), IL2, IL8, IL18, Ara-C, 비노렐빈(vinorelbine), 빈블라스틴(vinblastine), 이소트레티노인(isotretinoin) 및 13-cis-레티노산을 포함한다. 또한, 본 발명은 천연, 자연적 발생 및 재조합 단백질의 사용을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 게다가, 본 발명은 기재된 단백질의 적어도 일부의 약리 활성을 생체내에서 나타내는 자연 발생 단백질의 돌연변이체 및 유도체 (예를 들면, 변형된 형태)를 포함한다. 돌연변이체의 예로는, 이로 제한되지는 않지만, 단백질의 자연 발생 형태에서의 상응하는 잔기와 상이한 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는 단백질을 포함한다. 또한, 용어 "돌연변이체"에는 자연 발생 형태(예를 들면, 비글리코실화 형태)에 일반적으로 존재하는 탄수화물 잔기가 결여된 단백질이 포함된다. 유도체의 예로는, 이로 제한되지는 않지만, 페길화(pegylated) 유도체 및 융합 단백질, 예컨대, IgG1 또는 IgG3를 원하는 단백질 또는 단백질의 활성부로 융합시켜 형성되는 단백질을 포함한다. 예를 들면, 문헌 [Penichet, M. L. and Morrison, S. L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001)] 참조. 본원에 개시된 단백질, 및 이의 약리적 활성 돌연변이체, 유도체 및 융합체를 분비하게 하는 백신 또한 본 발명에 포함된다.

이론에 의해 제한되지 않고, 특정 면역조절 화합물 및 단백질이 MDS의 치료 또는 관리에 상보적 또는 상승적 방법으로 작용할 수 있다고 생각된다. 또한, 특정 단백질은 몇몇 면역조절 화합물과 관련된 특정 부정적 효과를 감소시키거나 제거할 수 있으므로 다량의 면역조절 화합물을 환자에게 투여할 수 있고(있거나) 환자 순응도를 증가시킨다고 생각된다. 또한, 몇몇 면역조절 화합물은 몇몇 단백질-기반 MDS 요법과 관련된 특정 부정적 효과를 감소시키거나 제거할 수 있어서 다량의 단백질을 환자에게 투여할 수 있고(있거나) 환자 순응도를 증가시킨다고 생각된다.

본 발명의 또다른 실시 태양은 필요한 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, MDS에 걸린 환자에서 암 또는 MDS를 치료하기 위하여 사용되는 화학요법제 또는 요법제의 투여와 관련된 부정적 효과를 반전, 감소시키거나 피하는 방법을 포함한다.

MDS의 특정 단계에서 불가피한 백혈병 전환이 발생하므로, 말초혈 줄기 세포, 조혈 줄기 세포 제조물 또는 골수의 이식이 필요할 수 있다. MDS에 걸린 환자에게 면역조절 화합물과 줄기 세포의 이식을 함께 사용함으로써 독특하고 예상치 못한 상승작용이 제공된다. 특히, 이론에 의해 제한되지 않고, 면역 조절 화합물은 이식 요법과 병용될 때 상가적 또는 상승적 효과를 제공할 수 있는 면역조절 활성을 나타낸다고 생각된다. 면역조절 화합물은 이식 요법과 함께 사용되어 이식의 침습 과정과 연관된 합병증 및 관련 이식편 대 숙주 질환(GVHD)의 위험을 감소시키는 작용을 할 수 있다. 따라서, 본 발명은 이식 요법 전, 중, 또는 후에 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 환자(예를 들면, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, MDS를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다.

본 발명은 또한 하나 이상의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물, 제2 활성제, 및(또는) 이식 요법을 위한 혈액 또는 세포를 포함하는 제약 조성물, 단일 단위 투여 형태, 및 키트를 포함한다. 예를 들면, 키트는 각각 MDS 환자를 치료하는데 사용되는, 하나 이상의 본 발명의 화합물, 이식을 위한 줄기세포, 및 면역억제제, 항생제 또는 기타 약물을 함유할 수 있다.

4.1 면역 조절 화합물

본 발명에 사용되는 화합물은 라세미, 입체이성질적으로 풍부하거나 입체이성질적으로 순수한 면역 조절 화합물, 및 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트, 및 전구약물을 포함한다. 본 발명에 사용되는 바람직한 화합물은 약 1000 g/mol 미만의 분자량을 갖는 작은 유기 분자이고, 단백질, 펩티드, 올리고뉴클레오타이드, 올리고당 또는 다른 거대분자가 아니다.

본원에 사용된 바와 같이, 특별히 다르게 나타내지 않으면, 용어 "입체이성질적으로 순수한"은 한 화합물의 한 입체이성질체를 포함하고, 실질적으로 그 화합물의 다른 입체이성질체가 없는 조성물을 의미한다. 예컨대, 한 키랄 센터를 가지는 화합물의 입체이성질적으로 순수한 조성물에는 그 화합물의 반대 거울상 이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 두개의 키랄 센터를 가지는 화합물의 입체 이성질적으로 순수한 조성물에는 그 화합물의 다른 부분 입체이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 통상적인 입체 이성질적으로 순수한 화합물은, 그 화합물의 한 입체 이성질체를 약 80 중량% 초과, 다른 입체이성질체를 20 중량% 미만, 바람직하게는 한 입체이성질체를 약 90 중량% 초과, 다른 입체이성질체를 약 10 중량% 미만, 더욱 바람직하게는 한 입체이성질체를 약 95 중량% 초과, 다른 입체이성질체를 약 5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 한 입체이성질체를 약 97 중량% 초과, 다른 입체이성질체를 약 3 중량% 미만으로 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 특별히 다르게 나타내지 않으면, 용어 "입체이성질적으로 풍부한"은 화합물의 한 입체이성질체를 약 60 중량% 초과, 바람직하게는 약 70 중량% 초과, 더 바람직하게는 약 80 중량% 초과로 포함하는 조성물을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 특별히 다르게 나타내지 않으면, 용어 "거울상 이성질적으로 순수"는 하나의 키랄 센터를 가지는 화합물의 입체 이성질적으로 순수한 조성물을 의미한다. 유사하게, 용어 "입체 이성질적으로 풍부한"은 하나의 키랄 센터를 가지는 화합물의 입체 이성질적으로 풍부한 조성물을 의미한다.

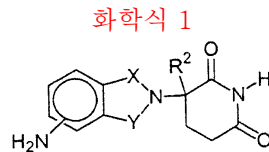
본원에 사용되는 것으로 다른 지시가 없으면, "면역 조절 화합물" 또는 "IMiDsTM"(셀젠 코포레이션)은 TNF- α , LPS 유발 단핵세포 IL1 β 및 IL12를 현저하게 억제하고 IL6 생산을 부분적으로 억제하는 작은 유기 분자를 포괄한다. 특정 면역 조절 화합물이 아래 기술되어 있다.

TNF- α 는 급성 염증 동안 대식세포 및 단핵세포에 의해 생산되는 염증성 사이토카인이다. TNF- α 는 세포 내 다양한 범위의 신호를 알리는 사건의 원인이 된다. TNF- α 는 암에서 병리학적인 역할을 할 수 있다. 이론에 제한됨 없이, 본 발명의 면역 조절 화합물에 의한 생물학적 효과 중 하나는 TNF- α 합성의 감소이다. 본 발명의 면역 조절 화합물은 TNF- α mRNA의 분해를 증진시킨다.

또한, 이론에 제한됨 없이, 본 발명에 사용되는 면역 조절 화합물은 T 세포의 유력한 보조-자극물질일 수도 있고, 용량 의존 방식으로 세포 증식을 극적으로 증가시킨다. 본 발명의 면역 조절 화합물은 또한 CD4+ T 세포 소군보다 CD8+ T 세포 소군에 더 강력한 보조-자극 효과를 발휘할 수 있다. 또한, 본 화합물은 바람직하게는 항-염증 특성을 갖고, 효율적으로 T 세포를 보조-자극한다.

본 발명의 면역 조절 화합물의 구체적 예는 하기 화합물을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다: 미국 특허 제 5,929,117호에 개시된 것과 같은 치환된 스티렌의 시아노 및 카르복시 유도체; 미국 특허 제 5,874,448호에 개시된 것과 같은 1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3-일)이소인돌린 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3-일)이소인돌린; 미국 특허 제 5,798,368호에 기술된 테트라 치환 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린; 미국 특허 제 5,635,517호에 개시된 것을 포함하나 이에 한정되지는 않는 1-옥소 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린(예컨대, 탈리도마이드의 4-메틸 유도체 및 EM-12); 및 미국 특허 제 5,698,579호 및 제 5,877,200호에 개시된 비-폴리펩티드 시클릭 아미드류; 다마토의 미국 특허 제 5,593,990호, 제 5,629,327호 및 제 6,071,948호에 기술된 것과 같은 탈리도마이드의 가수분해 산물, 대사 산물, 유도체 및 전구체를 포함하는 탈리도마이드의 유사체 및 유도체; 미국 특허 제 6,281,230호 및 제 6,316,471호에 기술된 것과 같은 아미노탈리도마이드 및 탈리도마이드의 유사체, 가수분해 산물, 대사 산물, 유도체 및 전구체, 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)프탈이미드 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌; 2001년 10월 5일에 제출된 미국 특허 출원 제 09/972,487호, 2001년 12월 21일에 제출된 미국 특허 출원 제 10/032,286호 및 국제 출원 제 PCT/US01/50401호 (국제 공개 제 WO 02/059106호)에 기술된 것과 같은 이소인돌-이미드 화합물. 본원에 명시된 각 특허 및 특허 출원 전부는 본원에 참고문헌으로서 포함된다. 본 발명의 면역 조절 화합물은 탈리도마이드를 포함하지 않는다.

본 발명의 기타 특정 면역 조절 화합물은 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 제 5,635,517호에 기술된대로 벤조 고리에 아미노로 치환된 1-옥소- 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 이들 화합물은 하기 화학식 1의 구조를 갖는다.



상기 식에서,

X 및 Y 중 하나는 C=O, X 및 Y 중 나머지는 C=O 또는 CH₂이고, R²는 수소 또는 저급 알킬, 특히 메틸이다.

특정 면역 조절 화합물은

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린;

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린;

1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-아미노이소인돌린;

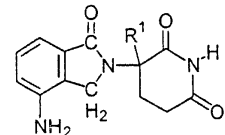
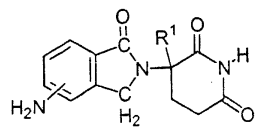
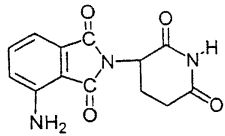
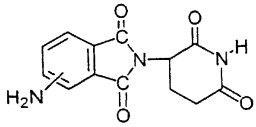
1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-아미노이소인돌린;

1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린; 및

1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린

을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

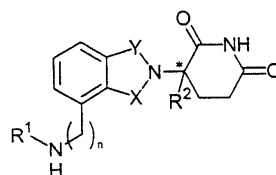
본 발명의 기타 특정 면역 조절 화합물은 각각 본원에 참고문헌으로 포함된 미국 특허 제 6,281,230호, 제 6,316,471호, 제 6,335,349호 및 제 6,476,052호, 및 국제 특허 출원 제 PCT/US97/13375호 (국제 공개 제 WO 98/03502호)에 기술된 것과 같은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 프탈이미드 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌류에 속한다. 이런 류의 대표적 화합물은 다음 화학식을 갖는다:



상기 식에서, R¹은 수소 또는 메틸이다. 별도 실시태양에서, 본 발명은 이들 화합물의 거울상 이성질적으로 순수한 형태 (예컨대, 광학적으로 순수한 (R) 또는 (S) 거울상 이성질체)의 이용을 포괄한다.

본 발명의 또 다른 특정 면역 조절 화합물은 각각 참고문헌으로 본원에 포함되는 미국 특허 출원 제 10/032,286호 및 제 09/972,487호, 및 국제 출원 제 PCT/US01/50401호 (국제 공개 제 WO 02/059106호)에 개시된 이소인돌-이미드류에 속한다. 대표적 화합물은 하기 화학식 2의 화합물 및 이의 제약학상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클라트레이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 입체 이성질체의 혼합물이다.

화학식 2



상기 식에서,

X 및 Y 중 하나는 C=O이고 나머지는 CH₂ 또는 C=O이고;

R¹은 H, (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 벤질, 아릴, (C₀-C₄)알킬-(C₁-C₆)헤테로시클로알킬, (C₀-C₄)알킬-(C₂-C₅)헤테로아릴, C(O)R³, C(S)R³, C(O)OR⁴, (C₁-C₈)알킬-N(R⁶)₂, (C₁-C₈)알킬-OR⁵, (C₁-C₈)알킬-C(O)OR⁵, C(O)NHR³, C(S)NHR³, C(O)NR³R^{3'}, C(S)NR³R^{3'} 또는 (C₁-C₈)알킬-O(CO)R⁵이며;

R²는 H, F, 벤질, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이고;

R^3 및 $R^{3'}$ 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 벤질, 아릴, (C_0-C_4) 알킬- (C_1-C_6) 헤테로시클로알킬, (C_0-C_4) 알킬- (C_2-C_5) 헤테로아릴, (C_0-C_8) 알킬- $N(R^6)_2$, (C_1-C_8) 알킬- OR^5 , (C_1-C_8) 알킬- $C(O)OR^5$, (C_1-C_8) 알킬- $O(CO)R^5$ 또는 $C(O)OR^5$ 이며;

R^4 는 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_1-C_4) 알킬- OR^5 , 벤질, 아릴, (C_0-C_4) 알킬- (C_1-C_6) 헤테로시클로알킬 또는 (C_0-C_4) 알킬- (C_2-C_5) 헤테로아릴이고;

R^5 는 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 벤질, 아릴 또는 (C_2-C_5) 헤테로아릴이며;

각 경우의 R^6 은 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 벤질, 아릴, (C_2-C_5) 헤테로아릴 또는 (C_0-C_8) 알킬- $C(O)O-R^5$ 이거나 R^6 기들은 헤테로시클로알킬기를 형성하도록 연결될 수 있고;

n 은 0 또는 1이며;

*은 키랄-탄소 중심을 나타낸다.

화학식 2의 특정 화합물에서, n 이 0이면 R^1 은 (C_3-C_7) 시클로알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 벤질, 아릴, (C_0-C_4) 알킬- (C_1-C_6) 헤테로시클로알킬, (C_0-C_4) 알킬- (C_2-C_5) 헤테로아릴, $C(O)R^3$, $C(O)OR^4$, (C_1-C_8) 알킬- $N(R^6)_2$, (C_1-C_8) 알킬- OR^5 , (C_1-C_8) 알킬- $C(O)OR^5$, $C(S)NHR^3$ 또는 (C_1-C_8) 알킬- $O(CO)R^5$ 이고;

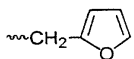
R^2 는 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이며;

R^3 은 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 벤질, 아릴, (C_0-C_4) 알킬- (C_1-C_6) 헤테로시클로알킬, (C_0-C_4) 알킬- (C_2-C_5) 헤테로아릴, (C_5-C_8) 알킬- $N(R^6)_2$; (C_0-C_8) 알킬-NH- $C(O)O-R^5$; (C_1-C_8) 알킬- OR^5 , (C_1-C_8) 알킬- $C(O)OR^5$, (C_1-C_8) 알킬- $O(CO)R^5$ 또는 $C(O)OR^5$ 이고; 나머지 변수들은 동일하게 정의된다.

화학식 2의 기타 특정 화합물에서, R^2 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다.

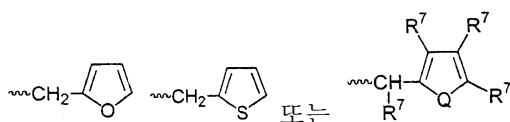
화학식 2의 기타 특정 화합물에서, R^1 은 (C_1-C_8) 알킬 또는 벤질이다.

화학식 2의 기타 특정 화합물에서, R^1 은 H, (C_1-C_8) 알킬, 벤질, CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, 또는



이다.

화학식 2의 화합물의 또 다른 실시태양에서, R^1 은



이고,

상기 식에서, Q는 O 또는 S이며, 각 경우의 R^7 은 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, 벤질, CH_2OCH_3 또는 $CH_2CH_2OCH_3$ 이다.

화학식 2의 기타 특정 화합물에서, R^1 은 $C(O)R^3$ 이다.

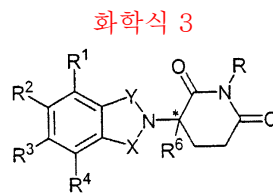
화학식 2의 기타 특정 화합물에서, R^3 는 (C_0-C_4) 알킬- (C_2-C_5) 헤테로아릴, (C_1-C_8) 알킬, 아릴 또는 (C_0-C_4) 알킬- OR^5 이다.

화학식 2의 기타 특정 화합물에서, 헤테로아릴은 피리딜, 퓨릴 또는 티에닐이다.

화학식 2의 기타 특정 화합물에서, R^1 은 $C(O)OR^4$ 이다.

화학식 2의 기타 특정 화합물에서, $C(O)NHC(O)$ 의 H는 (C_1-C_4) 알킬, 아릴, 또는 벤질로 치환될 수 있다.

본 발명의 또다른 특정 변형 조절 화합물은, 각각이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 출원 제09/781,179호, 국제 공개 번호 제WO 98/54170호, 및 미국 특허 제6,395,754호에 개시된 이소인돌-이미드계에 속한다. 대표적인 화합물이 화학식 3으로 나타되는 것과 그의 제약학상 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클라트레이트, 거울상 이성질체, 부분 입체이성질체, 라세미체, 및 입체이성질체의 혼합물이다:



여기서, X 및 Y 중 하나가 $C=O$ 이고, 다른 하나는 CH_2 또는 $C=O$;

R은 H 또는 CH_2OCOR' ;

(i) R^1 , R^2 , R^3 , 또는 R^4 각각이 서로에게 독립적으로 할로, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알콕시 또는 (ii) R^1 , R^2 , R^3 , 또는 R^4 중 하나가 니트로 또는 $-NHR^5$ 이고, R^1 , R^2 , R^3 , 또는 R^4 의 나머지가 수소이며;

R^5 이 수소 또는 탄소 1 내지 8개의 알킬이고,

R^6 이 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 벤조, 클로로, 또는 플루오로이며;

R' 이 $R^7-CHR^{10}-N(R^8R^9)$ 이고;

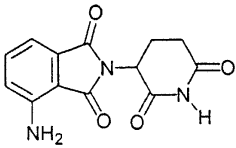
R^7 이 m-페닐렌 또는 p-페닐렌 또는 $-(C_nH_{2n})-$ 이며, 여기서 n이 0 내지 4의 값을 가지고;

R^8 및 R^9 의 각각이 서로 독립적으로 수소 또는 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 또는 R^8 및 R^9 가 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 또는 $-CH_2CH_2[X]X_1CH_2CH_2-$ ($[X]X_1$ 은 $-O-$, $-S-$, 또는 $-NH-$ 임)이고;

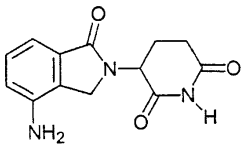
R^{10} 은 수소, 탄소원자 8개 이하의 알킬, 또는 페닐이며;

*은 키랄-탄소 중심을 나타낸다.

본 발명의 가장 바람직한 면역 조절 화합물은 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온 및 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이다. 이들 화합물은 표준, 합성 방법을 통해 얻을 수 있다 (본원에 참조로 포함된 미국 특허 제5,635,517호 참조). 상기 화합물은 셀젠 코포레이션 (워렌, NJ)으로부터 시판중이다. 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온 (ACTIMID™)은 다음 화학 구조를 가진다:



3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(REVIMID™)은 다음 화학 구조를 가진다:



본 발명의 화합물은 상업적으로 시판중이거나 본원에 개시된 특허 출원 또는 특허에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 또한, 광학적으로 순수한 화합물은 비대칭적으로 합성되거나, 다른 표준 합성 유기 화학 기술 뿐 아니라 공지된 분리제 또는 키랄 컬럼을 사용하여 분리될 수 있다.

본원에 사용된 바와 같이, 특별히 다르게 나타내지 않으면, 용어 "제약학상 허용되는 염"은 용어가 가리키는 화합물의 비독성 산 및 염기 부가 염을 포함한다. 허용가능한 비독성 산 부가 염으로는 당업계에서 공지된 유기 및 무기산 (염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 메탄술폰산, 아세트산, 타르타르산, 젖산, 숙신산, 시트르산, 말산, 말레산, 소르빈산, 아코니틴산, 살리실산, 프탈산, 엠볼릭산, 에난틱산, 등을 포함)으로부터 유도된 것을 포함한다.

기질상 산성인 화합물은 다양한 제약학상 허용가능한 염기와 염을 형성할 수 있다. 그러한 산성 화합물의 제약학상 허용가능한 염기 부가 염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 염기는 비독성 염기 부가 염, 즉 약리학적으로 허용가능한 양이온을 함유하는 염(예를 들면, 이에 한정되지는 않으나, 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속 염, 및 특히 칼슘, 마그네슘, 나트륨 또는 칼륨 염)을 형성하는 것이다. 적절한 유기 염기로는, 이에 한정되지는 않으나, N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루타민(N-메틸글루타민), 리신, 및 프로카인등이 포함된다.

본원에 사용된 바와 같이, 특별히 다르게 나타내지 않으면, 용어 "전구약물"은 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내) 하에서 가수 분해, 산화 또는 반응하여 화합물을 제공할 수 있는 화합물 유도체를 뜻한다. 전구약물의 예로는, 이에 한정되지는 않으나, 생가수분해성 아마이드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카르바메이트, 생가수분해성 카르보네이트, 생가수분해성 우레이드, 및 생가수분해성 포스페이트 유사체와 같은 생가수분해성 잔기를 포함하는 본 발명의 면역 조절 화합물의 유도체가 포함된다. 전구약물의 다른 예로는, -NO, -NO₂, -ONO, 또는 -ONO₂ 잔기를 포함하는 본 발명의 면역 조절 화합물의 유도체가 포함된다. 전구약물은 공지된 방법, 예컨대 문헌들[1 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995), 및 *Design of Precursors* (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985) 참조]에 기재된 방법을 사용하여 통상적으로 제조될 수 있다.

본원에 사용된 바와 같이, 특별히 다르게 나타내지 않으면, 용어 "생가수분해성 아마이드", "생가수분해성 에스테르", "생가수분해성 카르바메이트", "생가수분해성 카르보네이트", "생가수분해성 우레이드", "생가수분해성 포스페이트"는 1) 화합물의 생물학적 활성을 간섭하지 않고 흡수, 효과의 지속, 또는 효과의 개시와 같은 생체내 유익한 특성을 부여할 수 있거나; 또는 2) 생물학적으로 불활성이나 생체내에서 생물학적 활성 화합물로 전환되는 화합물의 각각의 아마이드, 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레이드, 또는 포스페이트를 의미한다. 생가수분해성 에스테르의 예로는, 이에 한정되지는 않으나, 저급 알킬 에스테르, 저급 아실록시알킬 에스테르 (예컨대, 아세톡실메틸, 아세톡시에틸, 아미노카르보닐옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 및 피발로일옥시에틸 에스테르), 락토닐 에스테르 (예컨대, 프탈리딜 및 티오프탈리딜 에스테르), 저급 알콕시아실록시알킬 에스테르 (예컨대, 메톡시카르보닐-옥시메틸, 에톡시카르보닐옥시에틸 및 이소프로폭시 카르보닐옥시에틸 에스테르), 알콕시알킬 에스테르, 콜린 에스테르, 및 아실아미노 알킬 에스테르 (예컨대, 아세트아미도메틸 에스테르)가 포함된다. 생가수분해성 아마이드의 예로는, 이에 한정되지는 않으나, 저급 알킬 아마이드, α-아미노산 아마이드, 알콕

시아실 아마이드, 및 알킬아미노알킬카르보닐 아마이드가 포함된다. 생가수분해성 카르바메이트의 예로는, 이에 한정되지는 않으나, 저급 알킬아민, 치환된 에틸렌디아민, 아미노산, 히드록시알킬아민, 헤테로시클릭 및 헤테로방향족 아민, 및 폴리 에테르 아민이 포함된다.

도시된 구조와 그 구조에 주어진 명칭 사이에 불일치하는 경우, 도시된 구조에 더 많은 중점을 둔다는 것을 유의해야 한다. 또한, 구조 또는 구조의 일부분의 입체화학이 예컨대 강조 또는 점선으로 지시되지 않은 경우에는, 구조의 일부분 또는 구조는 그 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 해석해야 한다.

4.2 제2 활성제

본 발명의 면역조절 화합물과 함께 하나 이상의 제2 활성 성분을 본 발명의 방법 및 조성물에서 사용할 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 제2 활성제는 혈액 세포 생산의 과정에 영향을 미치거나 향상시킬 수 있다. 특정 제2 활성제는 또한 시험관 내 또는 생체내 세포에서 수입(committed) 적혈구 전구세포의 분열 및 분화를 자극한다.

제2 활성제는 큰 분자(예를 들어 단백질) 또는 작은 분자(예를 들어 합성 무기, 유기금속 또는 유기 분자)일 수 있다. 제2 활성제는 조혈 성장 인자, 사이토카인, 항암제, 항생제, 프로테아솜(proteasome) 저해제, 면역억제제 및 본원에서 논의되는 기타 치료제를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 특정한 제제는 비제한적으로 G-CSF, GM-CSF, EPO, 텍사메타손, 토포테칸, 펜톡시필린, 이리노테칸, 시프로플록사신, 비노렐빈, IL2, IL8, IL18, 아라-C, 이소트레티노인, 13-시스-레틴산, 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트(TPA), 5-아자2'-데옥시시티딘, 9-니트로캄프-토테신, 트랜스레틴산, 아미포스틴, 암포테리신 B 및 리포솜 암포테리신 B, 항-CD-20 단클론항체, 항-티모실 글로불린 (ATG), 아르세닉 트리옥시드, 아자시티딘, 베바시주맵, 비스무쓰 단클론항체, 브리오스타틴, 부술판, 카스포푼긴 아세테이트, 셀록시브, 클라드리빈, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 시타라빈, 시토신, 다우노루비신, 덤시펩티드, 에토포시드, 파레시 전이효소 저해제(farresy transferase inhibitor), 플라보피리돌, Flt3 리간드, 플루다라빈, 겐투주맵 오조고미신 (밀로타르그), 에타너셉트 (엔브렐(ENBREL)®), 이마티닙 (글리벡(GLIVEC)®), 항-TNF- α 항체, 인플릭시맵 (레미케이드(REMICADE)®), 인간화 단클론 항-VEGF 항체, 이다루비신, 루코보린, 펠팔란, 미톡산트론, 단클론항체 ABX-CBL, 단클론항체 CD52, 미코페놀레이트 모페틸, 오블리메르센, 오메가-3 지방산, 펜토스타틴, 페닐부티레이트, PR1 백혈병 펩티드 백신, 몬타니드, 프로테아솜 저해제, 페닐-부티레이트 나트륨, 살리실레이트 나트륨, 테모졸로미드, 티모글로불린, 트록사틸, 중앙 피사 인자 수용체 IgG 키메라, 이트림 Y 90 인간화 단클론항체 M195를 포함한다. 본원의 특정 태양으로, 본 발명의 면역조절 화합물은 다음의 펜톡시필린, 시프로플록사신, 및(또는) 텍사메타손과 함께 사용된다.

본원 발명은 또한 자연적인, 천연으로 존재하는 재조합 단백질의 용도를 포함한다. 나아가, 본원 발명은 이들이 기초가 되는 단백질의 약리학적 활성의 적어도 일부를 생체 내에서 나타내는, 천연적으로 존재하는 단백질의 돌연변이체 및 유도체(예를 들어 변형된 형태)를 포함한다. 돌연변이체의 예로는 비제한적으로 단백질의 천연적으로 존재하는 형태의 해당 잔기와 다른 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는 단백질을 포함한다. 또한, 용어 "돌연변이체"에 의하여 자연적으로 존재하는 형태에 정상적으로 존재하는 탄수화물 잔기가 결여된 단백질(예를 들어 비글리코실화 형태)이 포함된다. 유도체의 예로 비제한적으로 폐길화 유도체 및 융합 단백질 예컨대 IgG1 또는 IgG3을 관심있는 단백질 또는 단백질의 활성부분에 융합시켜 형성한 단백질을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Penichet, M. L. and MORRISON, S. L., J. Immunol. Methods 248: 91-101 (2001)]을 참조한다.

G-CSF의 재조합 및 돌연변이된 형태를 미국 특허 4,810,643; 4,999,291; 5,528,823; 및 5,580,755에 기재된 바와 같이 하여 제조할 수 있다 (이들 모두 본원에 참고문헌으로 삽입되어 있다). GM-CSF의 재조합 및 돌연변이된 형태를 미국 특허 5,391,485; 5,393,870; 및 5,229,496에 기재된 바와 같이 하여 제조할 수 있다 (이들 모두 본원에 참고문헌으로 삽입되어 있다). 사실상, G-CSF 및 GM-CSF의 재조합 형태는 특이적 화학요법과 관련된 증후의 치료를 위하여 미국에서 현재 시판 중이다. 필그라스티프로 알려진 G-CSF의 재조합 형태는 미국에서 상품명 뉴포젠(NEUPOGEN)®으로 시판 중이다. 뉴포젠은 MDS 환자에서 대부분이 호중구인 과립백혈구의 분열 및 성숙을 자극하고 EPO와 조합하여 적혈구 반응을 향상시키는 것으로 알려져 있다 [문헌 Physicians' Desk Reference, 587-592 (56th ed., 2002) 참조]. 사르그라마스팀으로 알려진 GM-CSF의 재조합 형태는 또한 미국에서 상품명 루킨(Leukine)®으로 시판 중이다. 루킨®은 조기 골수 및 대식세포 전구체 세포의 분열 및 성숙을 자극하는 것으로 알려져 있고, 과립백혈구를 증가시키는 것으로 보고되어 왔다. 문헌[Physicians'Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002)] 참조. 에포에틴 알파로 알려진 EPO의 재조합 형태는 미국에서 상품명 에포젠(EPOGEN)®으로 시판 중이다. 에포젠은 수입 적혈구세포 전구세포의 분열 및 성숙을 자극함으로써 적혈구 생성을 자극하는 데에 사용된다. 에포젠은 단독으로 투여시 MDS 환자의 20-26%에서 효과적이며, G-CSF 또는 GM-CSF와 조합시에 48% 정도의 환자에게서 효과적인 것으로 보고되어 왔다. 문헌[Physicians'Desk Reference, 582-587 (56th ed., 2002)] 참조.

성장 인자 또는 사이토카인 예컨대 G-CSF, GM-CSF 및 EPO도 백신의 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 사이토카인 예컨대 G-CSF 및 GM-CSF의 분비를 야기하거나 이들을 분비하는 백신을 본 발명의 방법에, 제약 조성물에, 그리고 키트에 사용할 수 있다. 예를 들어 문헌 [Emens, L. A., et al., Curr. Opinion Mol. Ther. 3 (1): 77-84 (2001)]을 참조하시오.

본 발명의 면역조절 화합물과 조합하여 사용되거나 투여될 수 있는 다른 화합물로 2002년 5월 17일 출원된 미국 가출원 번호 60/380,842호, 및 2002년 5월 17일 출원된 미국 가출원 번호 60/380,843호(이들 모두 본원에 전체로서 참고문헌으로 삼입됨)에 개시된 것들을 포함한다.

4.3 치료 및 관리 방법

본원 방법은 다양한 유형의 MDS를 예방, 치료 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다. 특히 다르게 언급하지 않으면, 본원에서 사용된 용어 "예방하는"이란 비제한적으로 MDS와 관련된 증후를 저해 또는 방지하는 것을 포함한다. MDS와 관련된 증후는 비제한적으로 빈혈, 저혈소판증, 호중성백혈구감소증, 혈구감소증, 비사이토포니아 (2개 결핍된 세포주), 및 범혈구감소증 (3개 결핍된 세포주)를 포함한다. 다르게 언급하지 않으면, 본원에서 사용된 용어 "치료하는"은 MDS의 증후의 개시 후에 조성물을 투여하는 것을 의미하며, 반면 "예방하는"이란 특히 MDS의 위험이 있는 환자에게 증후의 개시 이전에 투여하는 것을 의미한다. 다르게 언급하지 않으면, 본원에서 사용된 용어 "관리하는"이란 MDS를 앓는 환자에 있어서 MDS의 재발을 예방하는 것, MDS를 앓았던 환자가 완화 상태를 유지하는 시간을 연장하는 것 및(또는) MDS를 앓는 위험에 있는 환자의 MDS의 발병을 예방하는 것을 포함한다.

본원 발명은 원발성 및 속발성 MDS 환자의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 나아가, MDS에 대하여 예전에 치료받은 환자를 치료하는 것과 MDS에 대하여 치료받지 않았던 환자를 치료하는 방법을 포함한다. MDS 환자는 이질적 임상 소견 및 다양한 임상 결과를 갖기 때문에, 예후에 따라 환자를 단계화하고 병의 심도 및 단계에 따라 치료접근하는 것이 필요하다는 사실은 자명하다. 실로, 본원 발명의 방법 및 조성물을 하나 이상의 MDS 유형(비제한적으로 불응성 빈혈(RA), 환상철적구성 불응성 빈혈(RARS), 모세포과다 불응성 빈혈(RAEB), 변형중 모세포과다 불응성 빈혈(RAEB-T) 또는 만성 골수성 단구백혈병(CMML)을 갖는 환자에 대하여 치료하는 다양한 단계에서 사용할 수 있다. 본 발명은 상기 MDS에 대해 IPSS를 사용하여 진단된 환자를 치료하는 것으로도 의도된다. 문헌[Greenberg et al., Blood 1997(89):2079-88]

본 발명에 의해 포함되는 방법은 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체 이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 MDS에 걸린 환자, 또는 걸릴 가능성이 있는 환자(예를 들면, 인간)에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 환자 집단은 노인, 즉, 60세 이상 및 35세를 넘은 사람을 포함한다. MDS 또는 백혈병의 가족력이 있는 환자도 예방 요법의 바람직한 후보이다.

본 발명의 한 실시태양에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 경구로 단일 또는 분할된 1일 용량으로 약 0.10 내지 약 150 mg/일의 양으로 투여된다. 특정 실시태양에서, 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온(엑티미드™)은 약 0.1 내지 약 1 mg/일, 또는 격일로 약 5 mg의 양으로 투여된다. 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(레비미드™)은 바람직하게는 약 5 내지 약 25 mg/일, 또는 격일로 약 25 mg 내지 약 50 mg의 양으로 투여된다.

4.3.1 제2 활성제와의 조합 치료

본 발명의 구체적인 방법은 1) 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체 이성질체, 클라트레이트, 또는 전구약물, 및 2) 제2 활성제 또는 활성 성분을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 면역조절 화합물의 예는 본 명세서에 개시되어 있고(예를 들면, 4.1항 참조); 제2 활성제의 예도 본 명세서에 개시되어 있다(예를 들면, 4.2항 참조).

면역조절 화합물 및 제2 활성제를 환자에게 투여하는 것은 동시에 또는 순차적으로 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 할 수 있다. 특정 활성제에 사용되는 특정 투여 경로의 적합성은 활성제 자체(예컨대, 활성제가 혈류에 들어가기 전에 분해되지 않고 경구 투여될 수 있는지 여부) 및 치료 대상 질병에 따라 다를 것이다. 면역조절 화합물에 바람직한 투여 경로는 경구 투여이다. 본 발명의 제2 활성제 또는 성분들에 바람직한 투여 경로는 당업자에게 알려져 있다. 예컨대, *Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56th ed., 2002) 참조.

본 발명의 한 실시양태에서, 제2 활성제는 하루에 한번 또는 두번 약 1 내지 약 1000 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 10 내지 약 350 mg, 또는 약 50 내지 약 200 mg의 양으로 정맥내 또는 피하 투여한다. 제2 활성제의 특정 양은 사용된 특정 약제, 치료 또는 관리될 MDS의 유형, MDS의 중증도 및 단계, 및 본 발명의 면역조절 화합물 및 환자에게 동시에 투여되는 임의의 추가 활성제의 양에 따라 다를 것이다. 특정 실시양태에서, 제2 활성제는 GM-CSF, G-CSF, EPO, 트랜스레틴산, 텍사메타손, 토포테칸, 펜톡시필린, 시프로플록사신, 텍사메타손, IL2, IL8, IL18, Ara-C, 비노렐빈, 또는 이들의 조합이다. GM-CSF는 2 시간에 걸쳐 정맥내로 약 60 내지 약 500 mcg/m², 또는 피하로 약 5 내지 약 12 mcg/m²/일의 양으로 투여된다. G-CSF는 피하로 최초에 약 1 mcg/kg/일의 양으로 투여되고 총 과립구 계수의 증가에 따라 조정될 수 있다. 유지 용량은 피하로 300(더 작은 환자에서) 또는 480 mcg이다. EPO는 피하로 주 3회 10,000 유닛의 양으로 투여된다.

4.3.2 이식요법과의 용도

또다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 이식 요법과 결합하여 투여하는 것을 포함하는 MDS를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다. 본원의 다른 부분에서 논의된 바와 같이, MDS의 치료는 질병의 단계 및 기전에 기초한다. 불가피한 백혈병 전환이 MDS의 특정 단계에서 일어나므로, 말초혈 줄기 세포, 조혈 줄기 세포 제조물 또는 골수의 이식이 필요할 수 있다. 본 발명의 면역조절 화합물과 이식 요법을 함께 사용함으로써 독특하고 예상치 못한 상승작용이 제공된다. 특히, 본 발명의 면역 조절 화합물은 MDS 환자에게서 이식 요법과 병용할 때 상승적 또는 상승적 효과를 제공할 수 있는 면역조절 활성을 나타낸다. 본 발명의 면역조절 화합물은 이식 요법과 함께 사용되어 이식의 침습 과정과 연관된 합병증 및 관련 이식편 대 숙주 질환(GVHD)의 위험을 감소시키는 작용을 할 수 있다. 본 발명은 제대혈, 태반혈, 말초혈 줄기 세포, 조혈 줄기 세포 제조물 또는 골수의 이식 전, 중 또는 후에 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 환자(예를 들면, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, MDS를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 줄기 세포의 예는 전체가 본원에 인용함으로써 삽입되는 2002년 4월 12일 출원된 알. 하리리(R. Hariri) 등의 미국 가 특허 출원 60/372,348호에 개시되어 있다.

4.3.3 주기 요법

특정 실시양태에서는, 본 발명의 예방 또는 치료제는 환자에게 주기적으로 투여된다. 주기 요법은 일정 기간 동안 제1 약제의 투여 후에, 일정 기간 동안 그 약제 및(또는) 제2 약제를 투여하고, 이러한 순차적 투여를 반복하는 것을 포함한다. 주기 요법은 하나 이상의 요법에 대한 내성 발달을 감소시키고, 요법 중 하나의 부작용을 회피하거나 감소시키고(시키거나) 치료 효율을 개선시킨다.

특정 실시양태에서, 예방 또는 치료제는 매일 약 한번 또는 두번, 약 16주의 주기로 투여된다. 1 주기는 치료 또는 예방제의 투여 및 적어도 1 또는 3 주의 휴지기를 포함할 수 있다. 투여되는 주기의 수는 약 1 내지 약 12 주기, 더욱 전형적으로 약 2 내지 약 10 주기, 더욱더 전형적으로 약 2 내지 약 8 주기이다.

4.4 제약 조성물 및 단일 단위 투여 형태

제약 조성물은 개별적, 단일 단위 투여형의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물 및 투여형은 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 포함한다. 본 발명의 제약 조성물 및 투여형은 또한 1종 이상의 부형제를 포함할 수 있다.

본 발명은 제약 조성물 및 투여형은 1종 이상의 추가 활성 성분들을 포함할 수도 있다. 결과적으로, 본 발명의 제약 조성물 및 투여형은 본 명세서에 개시된 활성 성분들(예, 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물, 및 제2 활성 성분)을 포함한다. 임의의 추가 활성 성분의 예는 본 명세서에 개시되어 있다(예, 4.2 단원 참조).

본 발명의 단일 단위 투여형은 환자에게 경구, 점막(예, 비강, 설하, 질내, 협측 또는 직장), 비경구(예, 피하, 정맥, 볼루스 주사, 근내 또는 동맥내), 또는 경피(transdermal or transcutaneous) 투여하기에 적합하다. 투여형의 예로는 정제, 카플렛, 캡슐(예, 연질 탄성 젤라틴 캡슐), 카세제, 트로키, 로젠지, 분산제, 좌제, 분제, 에어로졸(예, 비강 스프레이 또는 흡입제), 젤, 현탁액(예, 수성 또는 비수성 액상 현탁액, 수중유 에멀전 또는 유중수 액상 에멀전)을 포함하는 경구 또는 점막 투여에 적합한 액상 투여형, 용제 및 엘릭서, 비경구 투여에 적합한 액상 투여형, 및 환자에게 비경구 투여하기에 적합한 액상 투여형을 제공하도록 재구성될 수 있는 무균 고형물(예, 결정질 또는 비정질 고형물)이 있지만, 이에 한하지 않는다.

본 발명의 투여형의 조성, 형상 및 종류는 대체로 그 용도에 따라 변할 것이다. 예를 들면, 질병의 급성 치료에 사용되는 투여형은 동일 질병의 만성 치료에 사용되는 투여형보다 그것이 포함하는 1종 이상의 활성 성분들을 더 다량으로 함유할 수 있다. 마찬가지로, 비경구 투여형은 동일 질병 치료에 사용되는 경구 투여형보다 그것이 포함하는 1종 이상의 활성 성분을 더 소량 함유할 수 있다. 본 발명에 포함되는 특정 투여형들이 서로 다를 수 있는 이러한 방식 및 기타 방식들은 당업계의 숙련자들에게는 쉽게 이해될 것이다(예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA(1990)] 참조).

전형적인 제약 조성물 및 투여형은 1종 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 제약 분야의 숙련자에게 공지되어 있고, 적합한 부형제의 비제한적 예를 본 명세서에 제공한다. 특정 부형제가 제약 조성물 또는 투여형으로 도입하기에 적합한지 여부는 환자에게 투여형이 투여되는 방식을 포함하지만 이러한 방식으로 제한되지 않는 당업계에 공지된 다양한 요인들에 따라 좌우된다. 예를 들어, 정제와 같은 경구 투여형은 비경구 투여형에 사용하기에 적합하지 않은 부형제를 함유할 수 있다. 특정 부형제의 적합성은 또한 투여형 중의 특정 활성 성분들에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 일부 활성 성분의 분해는 락토오스와 같은 일부 부형제에 의해, 또는 물에 노출시 가속화될 수 있다. 일차 또는 이차 아민을 포함하는 활성 성분이 특히 그러한 가속 분해가 되기 쉽다. 결과적으로, 본 발명은 있더라도 매우 소량의 락토오스, 기타 단당 또는 이당류를 함유하는 제약 조성물 및 투여형을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "무-락토오스(lactose-free)"는 존재하는 락토오스량이 있더라도 활성 성분의 분해율을 실질적으로 증가시키기에는 불충분한 것을 의미한다.

본 발명의 무-락토오스 조성물은 당업계에 공지된 부형제를 포함할 수 있고, 예를 들어 미국 약전(USP) 25-NF20 (2002)에 열거되어 있다. 일반적으로, 무-락토오스 조성물은 활성 성분, 결합제/충전제 및 윤활제를 제약학적으로 상용성이고 제약학상 허용되는 양으로 포함한다. 바람직한 무-락토오스 투여형은 활성 성분, 미정질 셀룰로오스, 호화 전분(pre-gelatinized starch) 및 스테아르산 마그네슘을 포함한다.

본 발명은 또한, 물이 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문에, 활성 성분을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여형을 포함한다. 예를 들어, 제형의 시간에 대한 안정성 또는 저장 수명과 같은 특성을 결정하기 위하여 장기간 저장을 자극하는 수단으로서 물의 첨가(예, 5%)가 제약 분야에서는 널리 받아들여지고 있다(예, 문헌[Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80] 참조). 요컨대, 물과 열은 일부 화합물의 분해를 가속시킨다. 따라서, 수분 및(또는) 습도를 통상적으로 제조, 취급, 포장, 저장, 선적 및 제형의 사용 과정에서 맞닥뜨리게 되므로, 제형에 대한 물의 효과는 매우 중요할 수 있다.

본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여형은 무수 또는 저 수분 함유 성분 및 저 수분 또는 저 습도 조건을 이용하여 제조할 수 있다. 수분 및(또는) 습도와 실질적인 접촉이 제조, 포장 및(또는) 저장 과정에서 예상된다면, 락토오스 및 일차 또는 이차 아민을 포함하는 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 및 투여형은 무수인 것이 바람직하다.

무수 제약 조성물은 그 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 방식의 키트에 포함될 수 있도록 물에의 노출을 방지하는 것으로 알려진 물질들을 이용하여 포장되는 것이 바람직하다. 적합한 포장의 예로는 기밀하게 밀폐되는 호일, 플라스틱, 단위 투여량 용기(예, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하지만 이에 한하지 않는다.

본 발명은 또한 활성 성분이 분해되는 속도를 감소시키는 1종 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 투여형을 포함한다. "안정화제"라 칭하는 그러한 화합물들은 아스코르브산과 같은 항산화제, pH 완충제 또는 염 완충제를 포함하지만, 이에 한하지 않는다.

부형제의 양 및 종류처럼, 환자에 투여되는 경로를 포함하지만 이에 한하지 않는 요인들에 따라, 투여형 중의 활성 성분의 양 및 특정 종류는 변할 수 있다. 그러나, 본 발명의 전형적 투여형은 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 약 0.10 내지 약 150mg의 양으로 포함한다. 전형적 투여형은 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 그의 전구약물을 약 0.1, 1, 2, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 50, 100, 150 또는 200mg의 양으로 포함한다. 특정 실시태양에서는, 바람직한 투여형은 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딘))-이소인돌린-1,3-디온(ActimidTM)을 약 1, 2, 5, 10, 25 또는 50mg의 양으로 포함한다. 특정 실시태양에서는, 바람직한 투여형은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(RevimidTM)을 약 5, 10, 25 또는 50mg의 양으로 포함한다.

다. 전형적 투여형은 제2 활성 성분을 1 내지 약 1000mg, 약 5 내지 약 500mg, 약 10 내지 약 350mg, 또는 약 50 내지 약 200mg의 양으로 포함한다. 물론, 제2 활성 성분의 특정량은 사용된 특정 약제, 치료 또는 관리될 MDS의 종류, 본 발명의 면역조절 화합물의 양 및 환자에게 함께 투여될 임의의 추가 활성제에 의존할 것이다.

4.4.1 경구 투여형

경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 정제(예, 씹는 정제), 카플렛, 캡슐 및 액제(예, 향미(flavored) 시럽)와 같은, 그러나 이에 한하지 않는 이산된 투여형으로서 존재할 수 있다. 그러한 투여형은 소정량의 활성 성분을 함유하고, 당업계의 숙련자에게 공지된 조제 방법에 의해 제조할 수 있다(문헌 [*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)] 참조).

본 발명의 전형적 경구 투여형은 통상적인 제약 합성 기술에 따라 1종 이상의 부형제와의 잘 섞인 혼합물로 활성 성분을 배합하여 제조된다. 부형제는 투여를 위해 요망되는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 경구 액상 또는 에어로졸 투여형에 적합한 부형제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향료, 방부제 및 착색제를 포함하지만 이에 한하지 않는다. 고상 경구 투여형(예, 분제, 정제, 캡슐 및 카플렛)으로 사용하기에 적합한 부형제의 예로는 전분, 당, 미정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 봉해제를 포함하지만, 이에 한하지 않는다.

정제 및 캡슐은 이들의 투여 용이성 때문에, 고상 부형제가 사용되는 경우에 가장 유리한 경구 투여 단위형을 대표한다. 바람직하다면, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 그러한 투여형은 임의의 조제 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 제약 조성물 및 투여형은 활성 성분과 액상 담체, 미분된 고상 담체 또는 둘 다를 균일하게 잘 혼합한 다음, 필요하다면 바람직한 외양으로 제품을 형상화하여 제조된다.

예를 들어, 정제는 압축 또는 몰딩에 의해 제조할 수 있다. 압축 정제는 분제 또는 입제와 같은 자유유동 형태(임의로 부형제와 혼합됨)로 활성 성분을 적합한 기계에서 압축하여 제조할 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액상 희석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩하여 제조할 수 있다.

본 발명의 경구 투여형에서 사용될 수 있는 부형제의 예로는 결합제, 충전제, 봉해제 및 윤활제가 있지만, 이에 한하지 않는다. 제약 조성물 및 투여형에 사용하기에 적합한 결합제로는 옥수수 전분 또는 기타 전분, 젤라틴, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 기타 알기네이트류, 분말화된 트라가칸스, 구아 검과 같은 천연 및 합성 검, 셀룰로오스 및 그의 유도체(예, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 호화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(예, 2208, 2906, 2910번), 미정질 셀룰로오스 및 그의 혼합물이 있지만, 이에 한하지 않는다.

미정질 셀룰로오스의 적합한 형태로는 AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105로서 시판되는 물질들(FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA로부터 구입 가능) 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한하지 않는다. 한 특정 결합제는 AVICEL RC-581로서 시판되는 미정질 셀룰로오스 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저 수분 부형제 또는 첨가제는 AVICEL-PH-103(상표명) 및 전분 1500 LM을 포함한다.

본 명세서에 개시된 제약 조성물 및 투여형에 사용하기에 적합한 충전제의 예로는 활석, 탄산칼슘(예, 입상 또는 분산물), 미정질 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 호화 전분 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한하지 않는다. 본 발명의 제약 조성물 중의 결합제 또는 충전제는 대체로 제약 조성물 또는 투여형의 약 50 내지 약 99 중량퍼센트로 존재한다.

봉해제는 수성 환경에 노출시 분해되는 정제를 제공하기 위해 본 발명의 조성물에 사용된다. 과도한 봉해제를 함유하는 정제는 저장 중 봉해될 수 있지만, 너무 소량을 함유하는 것은 원하는 조건하에 또는 원하는 속도로 봉해되지 않을 수 있다. 따라서, 활성 성분의 방출을 불리하게 변경시키는 너무 다량도 소량도 아닌 충분한 양의 봉해제가 본 발명의 고상 경구 투여형을 형성하는데 사용되어야 한다. 사용된 봉해제의 양은 제형 종류에 따라 변하며, 당업계의 숙련자라면 쉽게 식별가능하다. 전형적 제약 조성물은 봉해제 약 0.5 내지 약 15 중량퍼센트, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 중량퍼센트를 포함한다.

본 발명의 제약 조성물 및 투여형에 사용될 수 있는 봉해제로는 실한천(agar-agar), 알긴산, 탄산칼슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 기타 전분류, 호화 전분, 기타 전분류, 점토, 기타 알긴류, 기타 셀룰로오스류, 검류 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한하지 않는다.

본 발명의 제약 조성물 및 투여형에 사용될 수 있는 윤활제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 광유, 경광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜류, 스테아르산, 나트륨 라우릴 술페이트, 활석, 수소화 식물성 기름(예, 땅콩 기름, 면실유, 해바라기 기름, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 콩기름), 스테아르산아연, 에틸 올리에이트, 에틸 라우레이트, 한천 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한하지 않는다. 추가의 윤활제로는 예를 들어 실로이드 실리카겔(AEROSIL200(Baltimore, MD 소재 W.R. Grace Co. 제품)), 합성 실리카의 응고된 에어로졸(Plano, TX 소재 Degussa Co.에서 판매), CAB-O-SIL(Boston, MA 소재 Cabot Co.가 판매하는 발열성 이산화규소) 및 이들의 혼합물이 있다. 이와 사용된다면, 윤활제는 대체로 그것이 도입되는 제약 조성물 또는 투여형의 약 1 중량퍼센트 미만의 양으로 사용된다.

본 발명의 바람직한 고상 경구 투여형은 본 발명의 면역조절 화합물, 무수 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 스테아르산, 콜로이드성 무수 실리카 및 젤라틴을 포함한다.

4.4.2 서방성 투여형

본 발명의 활성 성분은 당업계의 숙련자들에게 공지된 전달 장치에 의하거나 제어된 방출 수단에 의해 투여될 수 있다. 예로는 미국특허 제3,845,770호, 제3,916,899호, 제3,536,809호, 제3,598,123호 및 동 제4,008,719호, 제5,674,533호, 제5,059,595호, 제5,591,767호, 제5,120,548호, 제5,073,543호, 제5,639,476호, 제5,354,556호 및 제5,733,566호(각각이 본 명세서에 참고로 인용됨)에 기술된 것들을 포함하지만, 이에 한하지 않는다. 상기 투여형들은 예를 들어 히드로프로필메틸 셀룰로오스, 기타 중합체 매트릭스, 젤, 투과성 막, 삼투성 시스템, 다층 코팅, 미립자, 리포솜, 미소 구체, 또는 이들의 조합을 이용하여 1종 이상의 활성 성분들의 지연되거나 조절된 방출을 제공함으로써 변화하는 비율로 목적하는 방출 프로파일을 제공하는데 사용될 수 있다. 본 명세서에서 기술된 것들을 포함하는, 당업계의 숙련자들에게 공지된 적합한 조절-방출 제형은 본 발명의 활성 성분과 함께 사용하기 위해 용이하게 선택할 수 있다. 따라서, 본 발명은 조절-방출에 적합한 정제, 캡슐, 젤캡 및 카플렛과 같은, 그러나 이에 한하지 않는 경구 투여에 적합한 단일 단위 투여형을 포함한다.

모든 조절-방출 제약 제품들은 그들의 비조절 대응물에 의해 성취되는 것보다 약물 치료를 개선하는 공통의 목적을 가지고 있다. 이상적으로는, 의학 치료에 최적으로 고안된 조절-방출 제제의 사용은 최소량의 시간에 증상의 치료 또는 조절에 이용되는 최소량의 약물로 특징지어진다. 조절-방출 제형의 이점은 약물의 연장된 활성, 감소된 투여 빈도 및 증가된 환자 순응성을 포함한다. 또한, 조절-방출 제형은 약물의 혈압과 같은 기타 특성 또는 작용의 개시 시간에 영향을 주기 위해 사용될 수 있고, 따라서 부작용(예, 역효과)의 발생에 영향을 줄 수 있다.

대부분의 조절-방출 제형들은 목적하는 치료 효과를 즉시 생성하는 약물(활성 성분)의 양을 초기에 방출하고, 연장된 기간에 걸쳐 이러한 수준의 치료 또는 예방적 효과를 유지하기 위하여 점차적으로 그리고 지속적으로 다른 양의 약물을 방출하도록 고안된다. 이러한 지속적 수준의 약물을 체내에 유지하기 위하여, 체내로부터 대사되고 배설되는 약물의 양을 대체할 속도로 투여형으로부터 약물이 방출되어야 한다. 활성 성분의 조절-방출은 pH, 온도, 효소, 물, 또는 기타 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하지만 이에 한하지는 않는 다양한 조건들에 의해 자극될 수 있다.

4.4.3 비경구 투여형

비경구 투여형은 피하, 정맥내(볼루스 주사 포함), 근내 및 동맥내 투여를 포함하지만 이에 한하지 않는 다양한 루트로 환자에게 투여될 수 있다. 이들 투여가 오염원에 대한 환자의 자연적 방어를 우회하기 때문에, 비경구 투여형은 무균화되는 것이 바람직하거나 환자에 투여하기 전에 무균화될 수 있다. 비경구 투여형의 예로는 주사용 용액, 약학적으로 허용가능한 주사용 비히클에 용해되거나 현탁될 수 있는 건조 제품, 주사용 현탁액 및 에멀전이 있지만, 이에 한하지 않는다.

본 발명의 비경구 투여형을 제공하는데 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당업계의 숙련자에게 공지되어 있다. 예에는 주사용 물 USP; 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 젖산염 링거 주사액과 같은, 그러나 이에 한하지 않는 수성 비히클; 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은, 그러나 이에 한하지 않는 수혼화성 비히클; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩 기름, 참기름, 에틸 올리에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트와 같은, 그러나 이에 한하지 않는 비수성 비히클이 포함되지만, 이에 한하지 않는다.

본 명세서에 개시된 1종 이상의 활성 성분의 용해도를 증가시키는 화합물도 본 발명의 비경구 투여형에 도입할 수 있다. 예를 들어, 시클로덱스트린 및 그의 유도체를 본 발명의 면역 조절 화합물 및 그의 유도체의 용해도를 증가시키는데 사용할 수 있다(예를 들어, 본 명세서에 참고로 인용되는 미국특허 제5,134,127호 참조).

4.4.4 국소 및 점막 투여형

본 발명의 국소 및 점막 투여형은 스프레이, 에어로졸, 용제, 에멀전, 현탁액, 또는 당업계의 숙련자에게 공지된 기타 형태를 포함하지만, 이에 한하지 않는다(예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA(1980&1990)] 및 [*Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)] 참조). 구강 공동 내의 점막 조직 처리에 적합한 투여형은 구강세척액 또는 경구 젤로서 제형화될 수 있다.

본 발명에 포함되는 국소 및 점막 투여형을 제공하는데 사용될 수 있는 적합한 부형제(예, 담체 또는 희석제) 및 기타 물질은 제약 분야의 숙련자들에게 공지되어 있고, 주어진 제약 조성물 또는 투여형이 적용될 특정 조직에 의존한다. 이러한 사실을 고려하면, 전형적 부형제로는 무독성 및 제약학상 허용되는 용제, 에멀전 또는 젤을 형성하는, 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 광유 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한하지 않는다. 가습제 또는 습윤제도 원한다면 제약 조성물 및 투여형에 가할 수 있다. 그러한 추가 성분들의 예는 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA(1980&1990)] 참조).

제약 조성물 또는 투여형의 pH도 1종 이상의 성분의 전달을 개선하기 위해 조절될 수 있다. 마찬가지로, 용매 담체의 극성, 그의 이온 강도, 또는 등장성을 전달을 개선하기 위해 조절할 수 있다. 스테아르산염과 같은 화합물도 전달을 개선하기 위해 1종 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친유성을 유리하게 변화하도록 제약 조성물 또는 투여형에 가할 수 있다. 이와 관련하여, 스테아르산염은 제형을 위한 지질 비히클로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 그리고 전달향상 또는 침투향상제로서 작용할 수 있다. 생성되는 조성물의 특성을 추가로 조절하기 위해 활성 성분들의 상이한 염, 수화물 또는 용매화물을 사용할 수 있다.

4.4.5 키트

전형적으로, 본 발명의 활성 성분은 바람직하게는 환자에게 동시에 또는 동일한 투여 경로에 의해 투여되지 않는다. 따라서, 본 발명은 의사에 의해 사용되는 경우 환자에게 적합한 양의 활성 성분을 간단히 투여할 수 있는 키트를 포함한다.

본 발명의 전형적인 키트는 본 발명의 면역 조절 화합물의 투여형, 또는 그들의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 전구약물, 또는 클라트레이트를 포함한다. 본 발명에 포함되는 키트는 추가의 유효 성분, 예를 들면 G-CSF, GM-CSF, EPO, 토폠테칸, 펜톡시필린, 시프로플록사신, 텍사메타손, IL2, IL8, IL18, Ara-C, 비노렐빈, 이소트레티노인, 13 시스-레틴산, 또는 그들의 약리학적 활성 변이체 또는 유도체, 또는 그들의 조합물을 추가로 포함할 수 있다. 추가의 활성 성분의 예는 본 명세서에 개시된 것들(예를 들면, 섹션 4.2)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

본 발명의 키트는 활성 성분을 투여하는 데에 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 장치의 예는 주사기, 드립백(drip bag), 패치 및 흡입기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

본 발명의 키트는 하나 이상의 활성 성분을 투여하는 데에 사용될 수 있는 제약학적으로 허용가능한 비히클 뿐만 아니라 이식용 세포 또는 혈액을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 비경구 투여를 위해 재구성되어야 하는 어떤 활성 성분이 고체 형태로 제공된 경우, 키트는 비경구 투여에 적합한 미립자-비함유 멸균 용액을 형성하도록 활성 성분이 용해될 수 있는 적합한 비히클로 된 밀폐 용기를 포함할 수 있다. 제약학적으로 허용가능한 비히클의 예는 하기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다: 주사용 물 USP; 수성 비히클, 예를 들면, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액, 및 락테이트화(Lactated) 링거 주사액(이에 한정되지 않음); 수혼화성 비히클, 예를 들면 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜(이에 한정되지 않음); 및 비수성 비히클, 예를 들면 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트(이에 한정되지 않음).

5. 실시예

하기 연구는 본 발명의 범위를 제한하지 않고 본 발명을 추가로 설명하기 위한 것이다.

MDS 환자의 골수 혈장에서 성장 억제 사이토카인 TNF- α 의 과도 생산이 증명되었고, 이는 TNF- α 가 장애에서 적혈구 전구세포 생존의 중요한 음성 조절인자라는 것을 암시한다. 그 결과, 본 발명의 면역조절 화합물을 사용한 연구가 수행되었다.

5.1 약리학 및 독성학적 연구

인간 개체에서 본 발명의 면역조절 화합물의 임상 평가를 뒷받침하기 위해 일련의 비임상 약리학 및 독성학적 연구를 수행하였다. 이들 연구는 달리 언급하지 않는 한, 연구 디자인에 대해 국제적으로 인정된 가이드라인(guideline)에 따라 우수실험실 운영기준(Good Laboratory Practice, GLP)의 요구조건에 맞추어 수행하였다.

탈리도마이드와의 활성 비교를 비롯하여, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 약리학적 성질들을 시험관내 연구로 나타내었다. 연구에서 다양한 사이토카인의 생산에 대한 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 효과를 검사하였다. 모든 연구에서, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 탈리도마이드보다 50 배 이상 효력이 더 컸다. 또한, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 안전성 약리학적 연구를 개에서 수행하여 ECG 파라미터에 대한 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 효과를 영장류에서의 3회 반복-투여에 따른 독성 연구의 일부로서 더욱 검사하였다. 이 연구의 결과를 이하에 기재한다.

5.2 사이토카인 생산의 조절

3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 또는 탈리도마이드에 의한, 인간 PBMC 및 인간 전혈의 LPS-자극후의 TNF- α 생산의 저해를 시험관내에서 조사하였다(물러(Muller) 등의 문헌[Bioorg. Med. Chem. Lett., 9:1625-1630, 1999]). PBMC 및 인간 전혈의 LPS-자극후의 TNF- α 의 생산 저해에 대한 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 IC₅₀은 각각 ~100 nM(25.9 ng/mL) 및 ~480 nM(103.6 ng/mL)였다. 반면, 탈리도마이드는 PBMC의 LPS-자극 후 TNF- α 의 생산 저해에 대한 IC₅₀이 ~194 μ M(50.2 μ g/mL)였다.

시험관내 연구들은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 약리학적 활성 프로파일 이 탈리도마이드와 유사하나 그보다 50 내지 2000배 효력이 더 강함을 제시하였다. 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 이러한 약리학적 효과는 수용체-개시된 영양 신호(예를 들어, IGF-1, VEGF, 시클로옥시게나제-2)에 대한 세포성 반응의 저해제로서의 그의 작용, 및 다른 활성들로부터 유래한다. 결과적으로, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 염증성 사이토카인의 생성을 억제하고, 접착분자들과 아포프토시스(apoptosis) 저해 단백질(예를 들어, cFLIP, cIAP)을 하향-조절하며, 사멸-수용체 개시된 세포예정사에 대한 민감도를 촉진시키고, 혈관형성반응을 억제한다. 상기 연구들은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 리간트(ligant)-유도된 Akt-인산화를 단절시킴으로써 AML 세포에서 VEGF에 대한 분열촉진 반응을 차단시키고, 전임상(pre-clinical) 모델에서 정상 골수 전구세포의 형성에 비해 MDS를 선택적으로 억제함을 보여준다.

5.3 MDS 환자에서의 임상 연구

프로토콜

4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온 및 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온과 같은 본 발명의 면역조절 화합물을 16주 동안 MDS를 앓고 있는 환자에게 1일당 약 0.1 mg 내지 약 25 mg의 양으로 투여하고, 이어서 혈액학적 반응을 평가하였다. 반응률은 국제 예후증상 점수체계(International Prognostic Scoring System, IPSS)에서 정의된 위험 집단(즉, IPSS 저위험도 및 중간위험도 I; 대 IPSS 중간위험도 II 및 고위험도)에 따라 MDS 아형의 백혈병으로 전환될 가능성에 대해 분류된 코호트(cohort)에서 평가하였다.

예를 들어, 15명의 환자들을 제 1 코호트에 넣고, 1일당 25 mg의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온으로 치료하였다. 그뒤로 16주까지 적혈구 반응(주반응 또는 부반응)을 나타낸 환자들의 수를 세었다. 아무런 반응이 관찰되지 않는 경우, 연구는 효과가 없는 것으로 하여 종결하였다. 그러나, 4명 이상의 환자에서 반응이 관찰되면, 연구는 장래성있는 임상 활성이 있는 것으로 하여 종결하였다. 중간 경우(예를 들어, 1, 2 또는 3명의 환자에서 반응이 관찰되는 경우)에서는, 10명의 환자들로 제 2 코호트를 형성하였다. 제 2 코호트의 치료가 완결된 후에, 치료된 25명의 환자들중 4명 이상의 환자들에서 반응이 관찰되면, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 장래성있는 임상 활성을 나타내는 것으로 결론지었다.

임상 연구

적혈구 수혈 의존성(> 4 단위/8주) 또는 증상성 빈혈(Hgb < 10 g/dl)이 있는 MDS 환자에게서 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 완화 가능성에 대한 임상 연구를 수행하였다. 환자는 25 mg/일의 경구 용량으로 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온으로 연속 치료하였다. 16 주의 치료 후 IWG 기준에 따라 반응을 평가하였다. 치료를 받는 15 명의 환자 중, 11 명은 독성에 대해 평가할 수 있었고, 9 명은 반응에 대해 평가할 수 있었고(> 8 주 치료), 3명은 담낭염, 자가면역 용혈성 빈혈, 또는 환자 거부 때문에 치료를 미리 중단하였다(< 2 주). 환자의 연령 중앙값은 78세(51세 내지 82세의 범위)였다. MDS 환자의 FAB 유형은 11 명의 환자에게서 Low/Int-1 및 4 명의 환자에게서 Int-2/High의 상응하는 IPSS 카테고리과 함께 RA[4 명], RARS[4 명], RAEB[6 명], 및 RAEB-T[1 명]을 포함한다. 3 등급 통상 독성 기준보다 높은 것 또는 백혈구 및 혈소판 수의 50% 감소[9 명의 환자], 및 3 등급 피로[1 명의 환자]가 특징인 골수저해 때문에 초기 10 명의 환자에 있어서 10 mg으로의 용량 감소가 필요했다. 모든 추후 환자는 1일 10 mg으로 경구 투여를 시작했다. 등급 1,2 약물-관련 부정적 효과는 25 mg 용량으로 제한되었고 가려움증 또는 두피 가려움[6 명의 환자] 및 근통[1 명의 환자]을 포함했다. 9 명의 평가할 수 있는 환자 중 6 명(66%)에게는 IPSS Low/Int-1를 갖는 6/7(86%)의 환자를 비롯하여 혈액학적 이점(dual lineage, 1 명)이 나타났다. 혈액학적 반응은 RBC 수혈-비의존성[4 명], 50% 초과 RBC 수혈의 감소[1 명], 1.5 g 초과 Hgb의 증가[1 명], 한 건의 미소한 혈소판 반응(30,000/ μ l 초과 증가)을 포함했다. 세포유전학적 반응에 대해 평가할 수 있는 5 명의 환자 중, 3 명에게서 완전 또는 부분적(50% 초과 비정상 중기의 감소) 완화가 달성되었다. 반응은 모세포 퍼센트의 정상화[1 명], BM 세포적 형성이상의 등급 감소, 및 BM 다기능 전구세포(CFU-GEMM) 및 적혈구 파열(burst)(BFU-E) 형성의 50% 내지 40 배 이상 향상과 관련되었다. 아포프토시스 인덱스, 형관형성 특징(세포/혈장 VEGF, 미세혈관 밀도), 사이토카인 생성, 및 증식성 분획(Ki67)에서의 변화와의 상관관계가 진행 중이다. 이 연구의 결과는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 저/중간-1 위험 MDS 환자에서 현저한 적혈구 생성 및 세포유전학적 완화 활성이 있다는 것을 나타낸다. 임상적 이점은 세포학적 형성이상의 분석과 관련된, 저/중간-1 질환 또는 5q-중후군 환자에서 가장 크게 나타났다. 아포프토시스 인덱스의 증가, CFC의 복원, 및 핵형 이상의 억제는 화합물이 골수형성이상 클론의 소멸을 촉진한다는 것을 제시한다. 이 데이터에 근거하여, 추가적 대상을 치료하기 위하여 연구를 확장하였다. 연속 경구 1일 용량으로서 10 mg으로의 처치는 최소의 골수저해와 함께 내약성이 양호하였다.

확장된 연구

임상 연구를 최소 8 주 동안 추가의 16 명의 MDS 환자에게로 확장하였다. IPSS에 따르면, 이 환자 중 13 명은 저- 또는 중간-1-위험 환자로 분류되며, 세 명의 환자는 중간-2- 또는 고-위험 환자로 나누어졌다. FAB 분류에 따르면 불응성 빈혈(RA) 또는 환상철적모구성 RA(RARS)가 있는 환자가 11 명, 및 모세포과다 RA(RAEB), 변형중 RAEB(RAEB-T)가 있는 환자가 5 명 있었다. 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 출발 용량은 첫번째 13 명의 환자에 대해서 1일당 25 mg 및 나머지 3 명의 환자에 대해서 1일당 10 mg이었다. 25 mg의 출발 용량을 투여받은 모든 환자는 8 주의 치료가 끝났을 때 용량 감소가 필요했다. 최소 8 주 간의 모니터링을 마친 이 16 명의 환자 중, 9 명은 국제 MDS 연구 그룹 기준에 의해 평가하였을 때 적혈구 반응이 달성되었다. 적혈구 반응은 7 명의 이전의 수혈-의존성 환자에 있어서 수혈 비의존성, 수혈-비의존성 빈혈이 있는 1 명의 환자에서 혈중 헤모글로빈 농도의 > 2 g/dL 상승, 및 1 명의 수혈-의존성 환자에 있어서 RBC 수혈 필요성의 > 50% 감소로 이루어졌다. 따라서, 주요 적혈구 반응은 16 명의 환자 중 8 명에게서 일어났고 부수적 적혈구 반응은 1 명의 환자에서 관찰되었다. 적혈구 반응을 나타낸 9 명의 환자 모두는 저- 또는 중간-1-위험 환자였다. 1 명의 환자는 또한 부수적 혈소판 반응을 나타냈다. 또한, 기준선에서 비정상적 핵형을 가진 8 명의 환자 중 5 명에게서 완전한 세포유전학적 반응이 일어났다. 완전한 세포유전학적 반응을 나타낸 이 5 명의 환자는 모두 MDS에 대한 우수한 예후 인자인 것으로 발견된 Del5q31-33 이상을 가졌다. 실제로, 5q-중후군이 있는 이 연구에 참여한 모든 5 명의 환자는 완전한 세포유전학적 반응 및 주요 적혈구 반응이 달성되었다. 이 연구는 또한 골수형성 전구세포에 대한 아포프토시스 인덱스의 증가 및 정상 조혈 전구세포의 회복과 이 치료의 관련성을 나타낸다.

5.4 MDS 환자에서의 주기적 치료법

상기한 바와 같이, 본 발명의 면역조절 화합물은 MDS 환자에게 주기적으로 투여될 수 있다. 주기적 치료법은 일정 시간 동안 제 1 제제를 투여한 후, 일정 시간 동안 제 1 제제 및(또는) 제 2 제제를 투여하고, 이러한 순차적인 투여를 반복하는 것을 포함한다. 이러한 주기적 치료법에 의해 하나 이상의 치료법들에 대한 내성의 발달을 감소시키고, 치료법들중 하나의 부작용을 피하거나 감소시키고(시키거나), 치료 효과를 향상시킬 수 있다.

실시예 1

특정 실시태양에서, 예방 또는 치료제를 약 16 주의 주기로 매일 약 1회 또는 2회 투여하였다. 한 주기는 치료제 또는 예방제의 투여 및 1주, 2주 또는 3주 이상의 휴지기를 포함할 수 있다. 투여하는 주기의 수는 약 1 내지 약 12주기, 더욱 전형적으로는 약 2 내지 약 10주기, 더욱 전형적으로는 약 2 내지 약 8주기이다.

실시예 2

본 연구의 목적은 MDS를 앓고 있는 환자에게 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 경구 투여시 그 효과와 안전성을 평가하는 것이다. 환자들은 10 mg/일 또는 15 mg/일의 양의 상기 화합물을 4주 주기로 16 주(4주기) 또는 24 주(6주기) 동안 매 28일마다 21일간 투여받았다. 개체군은 기저선 8주(치료 연구의 제1일) 이내에 2단위 이상의 적혈구를 수혈받은 적혈구 수혈-의존성 빈혈을 앓는 저위험도 또는 중간위험도 1의 MDS(국제 예후증상 점수체계) 환자들을 포함하였다. 혈액학적 실험결과들을 모니터링함과 동시에, 3주기 완결후 및 6주기 완결후에 세포유전적 분석결과와 함께 골수 흡인물/생검을 기저선에서 수득하였다. 골수, 안전성 및 효과 데이터를 검토하여 본 연구를 통한 이점-내지-위험도 고려사항들을 평가하였다. 본 연구는 국제 MDS 연구 그룹 기준(International MDS Working Group Criteria)에 따라 적혈구 수혈 비의존성 및 적혈구 주반응을 검토하였다. 나아가, 본 연구는 8주에 걸쳐 5q 결실 세포유전 이상을 갖는 환자들의 서브집단(subgroup)에서 적혈구 수혈 비의존성을 관찰하였고, 혈소판, 호중구, 골수 및 세포유전성 반응을 관찰하였으며, 적혈구 수혈 요구조건에서 50% 이상 내지 100% 미만의 적혈구 부반응 감소를 관찰하였다. 본 연구는 또한 부정적 사건들, 혈액학적 검사, 혈청 화학, TSH, 소변검사, 소변 또는 혈청 임신 검사, 활력징후, ECG 및 물리적 검사를 모니터링하였다.

실시예 3

본 연구의 목적은 MDS를 앓고 있는 환자에서 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 경구 투여시의 효과 및 안전성을 표준 치료와 함께 투여된 위약과 비교하기 위한 것이다. 환자들은 4주 주기로서 16주(4주기) 또는 24주(6주기) 동안 상기 치료법을 적용받았다. 개체군은 기저선 8주(치료 연구의 제1일) 이내에 2단위 이상의 적혈구를 수혈받은 적혈구 수혈-의존성 빈혈을 앓는 저위험도 또는 중간위험도 1의 MDS(국제 예후증상 점수체계) 환자들을 포함하였다. 본 연구는 매 4주마다 안전성 및 효과를 검사하였고, 매 2주마다 혈액학적 실험결과를 모니터링하였다. 3주기 완결후 및 6주기 완결후에 세포유전적 분석결과와 함께 골수 흡인물/생검을 기저선에서 수득하였다. 골수 검사 결과, 안전성 및 효과 데이터를 검토하여 본 연구를 통한 이점-내지-위험도 고려사항들을 평가하였다. 상기 화합물을 투여하는 계속적 치료의 확대 연구는 상기 6주기의 치료법으로부터 임상적 이점을 나타낸 환자들에서 수행가능하며, 무작위적으로 위약을 투여받은 개체에게 상기 치료법을 적용받을 수 있는 기회를 제공한다.

본원에 기재된 본 발명의 실시태양들은 본 발명의 범주의 단지 일례일 뿐이다. 본 발명의 전체 범주는 하기 첨부된 청구의 범위를 참조함으로써 더욱 잘 이해된다.

발명의 효과

본 발명은 골수형성이상 증후군("MDS")의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료상 또는 예방상 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 골수형성이상 증후군의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 MDS의 관리가 필요한 환자에게 치료상 또는 예방상 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 MDS의 관리 방법(예를 들면, 완화 시간의 연장)을 포함한다.