(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0058469
(43) 공개일자 2008년06월25일

(51) Int. Cl.
A61K 31/454 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7010897
(22) 출원일자 2008년05월06일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년05월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/038844
국제출원일자 2006년10월03일
(87) 국제공개번호 WO 2007/041637
국제공개일자 2007년04월12일
(30) 우선권주장
11/244,117 2005년10월04일 미국(US)

(71) 출원인
셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴 86
(72) 발명자
젤디스, 제롬, 비.
미국, 뉴저지주 08540, 프린스톤, 크리스토퍼 드라이브 157
(74) 대리인
특허법인필앤온지

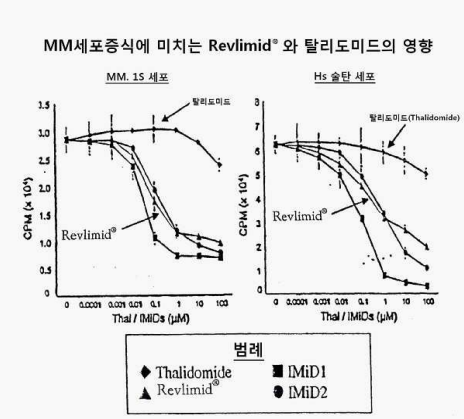
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 백혈병을 치료하기 위한3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 사용방법

(57) 요 약

백혈병의 치료, 예방 또는 관리 방법이 개시된다. 상기 방법은 Revlimid®또는 레날리도미드로 알려진 본 발명의 면역조절 화합물의 투여를 포함한다. 또한, 본 발명은 상기 화합물을 화학적 치료, 방사선 치료, 호르몬 치료, 생물학적 치료 또는 면역치료에 사용하는 치료방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한 약학적 조성물 및 단일 유닛 복용 형태도 개시된다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 약학적 유효량을 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 인간의 백혈병 치료방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 백혈병은 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 또는 급성 골수모구성 백혈병인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 백혈병은 종래 치료법에 대해 재발성(relapsed), 난치성(refractory) 또는 저항성(resistant)인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 백혈병은 만성 림프구성 백혈병인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 백혈병은 난치성 또는 재발성 만성 림프구성 백혈병인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 6

3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 약학적 유효량 및 제2 활성 성분의 약학적 유효량을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 백혈병 치료방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 제2 활성 성분은 항체, 조혈 성장 인자, 시토카인, 항암제, 항생제, cox-2 억제제, 면역조절제, 면역억제제, 코르티코스테로이드, 또는 약리학적으로 활성인 변이체, 또는 이들의 유도체인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 제2 활성 성분은 리툭시맙(rituximab)인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 백혈병은 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 또는 급성 골수모구성 백혈병인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 백혈병은 만성 림프구성 백혈병인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 투여량은 하루당 약 1 내지 약 50 mg인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 투여량은 하루당 약 5, 10 또는 25 mg인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 3-(4-아미노--옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 투여량은 하루당 약 1, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50 mg인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여되는 3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 에난티오머적으로 순수한 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 투여되는 3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 S 에난티오머인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

상기 투여되는 3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 R 에난티오머인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 17

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 캡슐 또는 정제 형태로 투여되는 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 18

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 28일 순환으로 21일 동안에는 하루당 약 25 mg의 양으로 투여된 후 7일 간의 휴식기가 있는 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

375 mg/m^2의 리툭시맙의 투여를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 20

제6항에 있어서,

상기 제2 활성 성분은 플루다라빈인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 백혈병은 만성 림프구성 백혈병인 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 22

제1항에 있어서,

상기 3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 경구 투여되는 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 캡슐 형태로 투여되는 것을 특징으로 하는 백혈병 치료방법.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 출원은 2003년 5월 15일에 출원된 미국 일부계속출원 제10/438,213호이며, 본 출원에 참고문헌으로 통합되는 미국 가출원들인 2002년 5월 17일에 출원된 제60/380,842호 및 2002년 11월 6일에 출원된 제60/424,600호에 대해 우선권 이익을 주장한다.

<2> 본 발명은 Revlimid® 또는 Revimid® 로 알려진 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione)의 화학명을 갖는 면역조절 화합물로 백혈병을 치료, 예방 및 관리하는 방법에 관한 것이다. 특히 본 발명은 치료제로서 상기 화합물을 단독으로 사용하여, 이에 제한되는 것은 아니지만 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병을 포함하는 백혈병의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다.

<3> 또한 본 발명은 Revlimid® 및 다른 치료법, 예를 들면 방사선 또는 이에 제한되는 것은 아니지만 항암제, 면역억제제 및 스테로이드와 같은 소염제를 포함하는 다른 화학치료제의 특정 조합 또는 "칵테일"(cocktails)의 사용을 포함한다. 또한 본 발명은 치료제로서 상기 화합물의 단독 투여방법 및 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

<4> **암의 병태생리학**

<5> 암은 소정의 정상 조직에서 유래된 비정상 세포의 숫자의 증가, 이러한 비정상 세포의 인접 조직으로의 침투 또는 악성 세포의 부위 림프절 및 원격 지점으로의 림프계 또는 혈액계 확산(전이)에 의해 주로 특징지어진다. 임상 자료 및 분자생물학적 연구는 암이 사소한 전암(preneoplastic) 변화에서 시작되어 어떤 조건 하에서 종양으로 진행되는 다단계 과정임을 지적한다. 종양성 병변(neoplastic lesion)은, 특히 종양세포가 숙주의 면역감시 기전을 이탈하는 조건하에서 클론적으로 진화할 수 있고 침투, 성장, 전이 및 이질성 능력의 증가를 발전시킬 수 있다. Roitt, L, Brostoff, J. and Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

<6> 의학서적에는 상세하게 설명된 무수히 다양한 암들이 있다. 예시로서 혈액, 폐, 결장, 직장, 전립선, 유방, 뇌 및 창자 암을 포함한다. 백혈병과 같은 암들의 다양한 형태는 2002년 5월 17일에 출원된 미국 가출원 제60/380,842호에 설명되어 있으며, 그 전체가 본 출원에 참고문헌으로 통합된다(예를 들면, 섹션2.2 암의 형태

참조).

<7> 특히, 백혈병은 혈액-형성 조직의 악성 종양을 말한다. 보고에 따르면 바이러스가 동물에게 여러 형태의 백혈병을 야기한다고 하나, 인간의 백혈병 원인은 많이 알려져 있지 않다. The Merck Manual, 944-952 (17th ed. 1999). 악성으로의 변형은 통상적으로 후속적인 증식 및 클론확장과 함께 둘 이상의 단계를 거쳐 단일 세포 내에서 발생한다. 어떤 백혈병에서는, 특정 염색체 전좌가 일관된 백혈병 세포 모폴로지 및 특정 임상 특성에 관여한다(예, 만성 골수구성 백혈병에서는 9 및 22의 전좌, 급성 전골수구성 백혈병에서는 15 및 17의 전좌). 급성 백혈병들은 주로 미분화 세포 집단이며 만성 백혈병들은 더 성숙한 세포형태이다.

<8> 급성 백혈병들은 림프모구성(ALL) 및 비림프모구성(ANLL) 유형으로 분류된다. The Merck Manual, 946-949 (17th ed. 1999). 이들은 French-American-British(FAB) 분류법에 따라 또는 그들의 분화 유형 및 정도에 따라 그 형태적 및 세포화학적 모양에 의해 더 세부분류될 수 있다. 특정 B- 및 T- 세포와 골수양항원(myeloid antigen) 단일클론 항체의 사용은 가장 유용한 분류법이다. ALL은 실험실 발견 및 골수이식 검사에 의해 확인되는 소아기 질병에서 우세하다. 급성 골수성 백혈병 또는 급성 골수모구성 백혈병(AML)으로도 알려진 ANLL은 모든 연령대에서 발생하며 성인들에게 더 일반적인 급성 백혈병이고; 일반적으로 병원체로서 방사선조사와 관련된 형태이다.

<9> 만성 백혈병들은 림프구성(CLL) 또는 골수구성(CML)으로 설명된다. The Merck Manual, 949-952 (17th ed. 1999). CLL은 혈액, 골수 및 림프기관 내의 성숙 림프구의 모양에 의해 특징지어진다. CLL의 특징은 지속적인 절대림프구증가증(>5,000/㎕) 및 골수에서 림프구의 증가이다. 또한, 대부분의 CLL 환자들은 B-세포 특성을 갖는 림프구의 클론확장을 갖는다. CLL은 중년 또는 노년기의 질병이다. CML에서, 특징은 혈액, 골수, 간, 지라 및 다른 기관에서 분화의 모든 단계에서 과립구의 우세이다. 진단 중의 증상환자에서 총 WBC 수는 보통 약 200,000/㎕이지만, 1,000,000/㎕에 달할 수도 있다. CML은 필라델피아 염색체의 존재 때문에 진단하기가 상대적으로 용이하다.

<10> 전체 인구가 나이가 들고, 새로운 암이 발생하고, 감수성 인구(예, AIDS에 감염되거나 태양광에 과도하게 노출된 사람들)가 증가함에 따라 암의 발생이 계속적으로 증가하고 있다. 특히, 만성 림프구성 백혈병은 재발성(relapsed) 또는 난치성(refractory) 질병이 있는 환자에게 제한된 치료 옵션을 갖는 불치성 백혈병이다. 따라서 백혈병을 포함한 암에 걸린 환자를 치료하는데 사용될 수 있는 새로운 방법 및 조성물에 대한 많은 요구가 있다.

<11> 많은 유형의 암이 새로운 혈관 형성(angiogenesis로 알려진 과정)에 관련된다. 종양-유도성 혈관형성에 연관된 여러 메커니즘이 밝혀져 있다. 이러한 메커니즘의 가장 직접적인 것은 시토카인의 종양세포에 의한 분비이다. 이러한 시토카인의 예시는 산성 및 염기성 섬유모세포 성장인자(a,b-FGF), 안지오제닌(angiogenin), 혈관내피성장인자(VEGF), 및 TNF-α를 포함한다. 선택적으로, 종양세포는 프로테아제의 생산 및 후속적인 어떤 시토카인이 저장된 세포외기질의 파괴를 통해 혈관형성 펩티드를 방출할 수 있다(예, b-FGF). 또한, 염증세포의 동원 및 이들의 혈관형성 시토카인의 후속적인 방출을 통해 혈관형성과정이 간접적으로 유도될 수 있다(예, TNF-α, bFGF).

<12> 따라서, 혈관형성과정을 조절하거나 TNF-α를 포함하는 어떤 시토카인의 생산을 억제할 수 있는 화합물은 다양한 암의 치료 및 예방에 유용할 수 있다.

<13> **암 치료 방법**

<14> 현재 암 치료법은 환자의 종양세포를 제거하기 위한 외과수술, 화학적 치료, 호르몬 치료 및/또는 방사선 치료와 관련된다(예를 들면, Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV 참조). 최근에, 암 치료법은 생물학적 치료 또는 면역치료와도 관련된다. 이러한 모든 접근법은 환자에게 상당한 장애를 내포한다. 예를 들면, 외과수술은 환자의 건강 때문에 금기시될 수 있거나 환자에게 허용가능하지 않을 수도 있다. 추가적으로, 외과수술은 종양조직을 완벽하게 제거하지 못할 수도 있다. 방사선 치료는 단지 종양조직이 정상조직보다 방사선에 더 높은 민감성을 나타내는 경우에만 효과적이다. 또한 방사선 치료는 종종 심각한 부작용을 낳을 수 있다. 호르몬 치료는 단일 제제로서 드물게 사용된다. 비록 호르몬 치료가 효과적일 수 있으나, 다른 치료가 암세포의 대부분을 제거한 후에 암의 재발을 방지하거나 지연하기 위해 종종 사용된다. 생물학적 치료 및 면역치료는 수(number)에서 제한되며 발진 또는 부기(swelling), 열, 오한 및 피로를 포함하는 인플루엔자와 같은 증상, 소화관 문제 또는 알레르기 반응과 같은 부작용을 낳을 수도 있다.

<15> 화학적 치료에 관하여, 암의 치료에 사용되는 다양한 화학적 치료제제가 있다. 암의 화학적 치료제의 다수는 간

접으로 또는 직접적으로 디옥시리보뉴클레오티드 트리포스페이트 전구체의 생합성을 억제하여 DNA 합성을 억제함으로써 기능하여 DNA 복제 및 수반성 세포 분열을 방지한다. Gilman et al, Goodman and Gilman 's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

<16> 다양한 화학적 치료제제의 사용에도 불구하고, 화학적 치료는 많은 단점을 갖는다. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. 거의 모든 화학적 치료제제는 독성이며, 화학적 치료는 중증의 구역(nausea), 골수기능억제 및 면역억제를 포함하는, 심각하고 종종 위험한 부작용을 야기한다. 추가적으로, 화학적 치료제제의 조합물의 투여에도 많은 종양 세포들이 저항성이 있거나 화학적 치료 제제에 대한 저항성이 커져가고 있다. 사실상, 이러한 제제들이 특정 치료에서 사용되는 약물들과 다른 메커니즘에 의해 기능함에도 불구하고, 치료 프로토콜에 사용되는 특정 화학적 치료 제제에 대한 저항성이 있는(resistant) 이러한 세포들은 다른 약물에 저항성이 있음이 종종 판명되고 있다. 이런 현상은 다면발현성 약물 또는 다중 약물 저항성으로 언급된다. 상기 약물 저항성으로 인해, 많은 암들이 표준 화학요법 치료 프로토콜에 난치성이다.

<17> 따라서 암, 특히 외과수술, 방사선 치료, 화학적 치료 및 호르몬 치료와 같은 표준 치료에 대해 난치성인 질병에 대해, 종래 치료법과 관련된 독성 및/또는 부작용을 감소시키거나 피할 수 있으며, 안전하고 효과적인 치료, 예방 및 관리방법에 대한 상당한 요구가 있다.

<18> **IMiDs®**

<19> TNF-α의 비정상적 생산과 관련된 질병을 치료하는 데 안전하고 효과적으로 사용될 수 있는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 하는 많은 연구가 행해져 왔다. 예, Marriott, J.B., et al, Expert Opin. Biol. Ther. 1(4):1-8 (2001); G. W. Muller, et al., Journal of Medicinal Chemistry 39(17): 3238-3240 (1996); 및 G. W. Muller, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8: 2669-2674 (1998) 참조. 어떤 연구들은 LPS 자극된 PBMC에 의한 TNF-α 생산을 강력하게 억제하는 용량을 위해 선택된 일군의 화합물에 초점을 맞추었다. L.G. Corral, et al., Ann. Rheum. Dis. 58:(Suppl I) 1107-1113 (1999). 이런 화합물들은 IMiDs®(Celgene Corporation) 또는 면역조절 약물(Immunomodulatory Drugs)로서 지칭되며, TNF-α의 강력한 억제 뿐만 아니라 LPS 유도 단핵구 IL1β 및 IL12 생산의 억제를 나타낸다. 또한, LPS 유도 IL6는 비록 부분적이지만 상기 발명의 면역조절 화합물들에 의해 억제된다. 이 화합물들은 LPS 유도 IL10의 강력한 자극제이다. IMiDs®의 특정 예시들은, 이에 제한되는 것은 아니지만, G. W. Muller, et al 의 미국특허 제5,635,517호, 제6,281,230호 및 제6,316,471호에 기재된 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)프탈이미드 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소인돌을 포함한다.

발명의 상세한 설명

<20> **발명의 요약**

<21> 본 발명은 재발성, 난치성 또는 종래 화학치료에 저항성인 암 뿐만 아니라 1차 및 전이 암을 포함하는 어떤 유형의 암을 치료, 예방 또는 관리 방법을 포함한다. 특히, 본 발명의 방법은 재발성, 난치성 또는 저항성인 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병과 같은 다양한 형태의 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 포함한다.

<22> 상기 방법은 상기 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 약학적으로 또는 예방적으로 유효한 양의 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 면역조절 화합물은 단독으로, 즉 다른 화학치료제 없이 사용된다.

<23> 본 발명의 다른 방법에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 암을 치료, 예방 관리하는데 통상적으로 사용되는 치료법과 함께 조합하여 투여된다. 그러한 통상적인 치료법의 예시는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 외과수술, 화학적 치료, 방사선 치료, 호르몬 치료, 생물학적 치료, 면역치료 및 이들의 조합을 포함한다.

<24> 또한, 본 발명은 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물, 및 제2 또는 추가적인 활성 성분을 포함하는 약학적 조성물, 단일 유닛 복용 형태 및 복용 요법을 포함한다. 제2 활성 성분은 약물 또는 치료법, 또는 둘 다의 특정 조합 또는 "칵테일"을 포함한다.

<25> 상기 방법들 및 조성물에서 사용되는 바람직한 화합물은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)이다.

<26> **발명의 상세한 설명**

<27> 본 발명의 제1 구현예는 상기 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 약학적으로 또는 예방적으로 유효한 양의 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료, 관리 또는 예방 방법을 포함한다. 특히, 본 발명의 방법은, 이에 제한되는 것은 아니지만 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병을 포함하는 다양한 형태의 백혈병의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 백혈병은 난치성 백혈병, 재발성 백혈병 또는 본 발명의 면역조절 화합물과는 다른 화학적 치료에 저항성인 백혈병이다.

<28> 본 발명의 다른 구분된 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 다른 약물("제2 활성 성분") 또는 암 치료용, 관리용 또는 예방용 다른 치료와 조합하여 투여된다. 제2 활성 성분은 여기에 제공되는 예시로서, 소분자 및 대분자(예, 단백질 및 항체) 뿐만 아니라 줄기세포 또는 제대혈을 포함한다. 본 발명의 면역조절 화합물의 투여와 조합하여 사용될 수 있는 방법들 또는 치료법들은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 외과수술, 수혈, 면역치료, 생물학적 치료, 방사선 치료, 및 암을 치료 예방 또는 관리하기 위해 현재 사용되는 치료에 근거하는 다른 비약물치료를 포함한다.

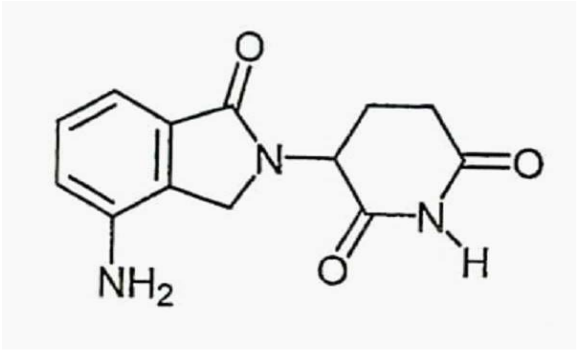
<29> 또한, 본 발명은 여기에 기재된 방법들에 사용되는 약학적 조성물(예, 단일 유닛 복용 형태)을 포함한다. 특정한 약학적 조성물은 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물, 및 제2 활성 성분을 포함한다.

<30> **면역조절 화합물**

<31> 본 발명에서 사용되는 화합물은 라세미체이거나, 입체이성질체적으로 풍부하거나, 입체이성질체적으로 순수한 화합물을 포함한다, 어떤 구현예에서, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 및 전구약물이 포함된다. 본 발명에서 사용되는 바람직한 화합물은 분자량이 약 1,000g/mol 이하인 소(small) 유기분자이며, 단백질, 펩티드, 올리고뉴클레오티드, 올리고사카라이드 또는 다른 거대분자(macromolecule)가 아니다.

<32> 다르게 지칭하지 않는다면 여기에 사용되는 바와 같이, 용어 "면역조절 화합물"(immunomodulatory compound) 및 "IMiDs®"(Celgene Corporation)은 TNF-α와 LPS 유도 단핵구 IL1β 및 IL12를 현저하게 억제하고 IL6 생산을 부분적으로 억제하는 소유기분자를 포함한다. 본 발명의 특정 면역조절 화합물은 이하에서 설명한다.

<33> 가장 바람직한 구현예에서, "본 발명의 면역조절 화합물"은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(레날리도미드(lenalidomide), 또한 Revlimid® 또는 Revimid®로 알려짐)이다. 상기 화합물 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 다음의 화학식의 구조를 갖는다:



<34>

<35> 면역조절 화합물의 특정한 예시들은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 미국특허 제5,929,117호에 개시된 것과 같은 치환된 스티렌의 시아노 및 카르복시 유도체들; 미국특허 제5,874,448호에 개시된 것과 같은 1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3일) 이소인돌린 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3-일) 이소인돌린; 미국특허 제5,798,368호에 개시된 테트라 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린; 이에 제한되는 것은 아니지만 미국특허 제5,635,517호에 개시된 것들을 포함하는 1-옥소 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 이소인돌린; 미국특허 제6,281,230호 및 제6,316,471호에 개시된 것과 같은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 프탈이미드 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌; 미국특허 제5,698,579호 및 제5,877,200호에 개시된 일군의 비폴리펩티드 시클릭 아미드; D'Amato의 미국특허 제5,593,990호 및 제

5,629,327호 및 제6,071,948호에 개시된 것과 같은 탈리도미드의 가수분해 산물, 대사산물 및 전구체를 포함하는 탈리도미드 유사물; 및 미국공개특허 제2003/0096841호 및 국제출원 제PCT/US01/50401호(국제공개 제WO02/059106호)에 개시된 것과 같은 이소인돌-이미드 화합물을 포함한다. 여기에서 확인된 상기 특허 및 특허출원 각각은 그 전체가 본 출원에 참고문헌으로 통합된다. 본 발명의 면역조절 화합물은 탈리도미드를 포함하지 않는다.

<36> 본 발명의 면역조절 화합물은 상업적으로 구매할 수 있거나 여기에 개시된 상기 특허들 또는 특허공보들(예, 본 출원에 참고문헌으로 통합된 미국특허 제5,635,517호 참조)에 개시된 방법들에 따라 제조될 수 있다. 또한, 광학적으로 순수한 화합물이 알려진 분리제 또는 키랄 컬럼 그리고 다른 표준 합성 유기화학 기술을 사용하여 비대칭적으로 합성되거나 분리될 수 있다.

<37> 다르게 지칭되지 않는다면 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 상기 용어가 언급하는 화합물의 무독성 산 및 염기 첨가 염을 포함한다. 허용가능한 무독성 산 첨가 염은 당분야의 공지된 유기 및 무기 산 또는 염기로부터 유도된 것들을 포함하며, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 메탄술폰산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 숙신산, 시트르산, 말산, 말레산, 소르브산, 아코니틴산(aconitic acid), 살리실산, 프탈산, 엠볼산(embolic acid), 에난트산(enanthic acid) 등을 포함한다.

<38> 자연적으로 산성인 화합물은 다양한 약학적으로 허용가능한 염기와 함께 염을 형성할 수 있다. 상기 산성 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기 첨가 염을 제조하는 데 사용될 수 있는 염기는 무독성 염기 첨가 염을 형성하는 것들이며, 예를 들면, 약학적으로 허용가능한 양이온, 예를 들면 이에 제한되는 것은 아니지만, 특히 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염 및 칼슘, 마그네슘, 소듐 또는 포타슘 염이다. 적절한 유기 염기는, 이에 제한되는 것은 아니지만 N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루마인(meglumaine)(N-메틸글루카민), 리신(lysine) 및 프로카인을 포함한다.

<39> 다르게 지칭되지 않는다면 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "전구약물"은 생물학적 조건(생체 내 또는 생체외)에서 가수분해, 산화 또는 다른 반응을 하여 상기 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물의 예시는, 이에 제한되는 것은 아니지만 생가수분해가능한 아미드, 생가수분해가능한 에스테르, 생가수분해가능한 카바메이트, 생가수분해가능한 카보네이트, 생가수분해가능한 우레이드, 및 생가수분해가능한 포스페이트 유사물과 같은 생가수분해가능한 부분을 포함하는 본 발명의 면역조절 화합물의 유도체를 포함한다. 전구약물의 다른 예시는 본 발명의 -NO, $-NO_2$, -ONO 또는 $-ONO_2$ 부분을 포함하는 면역조절 화합물의 유도체를 포함한다. 전구약물은 1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995) 및 Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elselvier, New York 1985)에 설명된 것과 같은 통상적으로 공지된 방법들을 사용하여 제조될 수 있다.

<40> 다르게 지칭되지 않는다면 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "생가수분해가능한 아미드", "생가수분해가능한 에스테르", "생가수분해가능한 카바메이트", "생가수분해가능한 카보네이트", "생가수분해가능한 우레이드", 및 "생가수분해가능한 포스페이트"는 1) 상기 화합물의 생물학적 활성을 방해하지 않으나 섭취, 활동기간 또는 활동징후와 같은 생체 내에서 유리한 성질을 상기 화합물에 부여할 수 있거나; 또는 2) 생물학적으로 비활성이지만 생체 내에서 활성 화합물로 전환되는 화합물의 아미드, 에스테르, 카바메이트, 카보네이트, 우레이드 또는 포스페이트 각각을 의미한다. 생가수분해가능한 에스테르의 예시는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 저급 알킬 에스테르, 저급 아실옥시알킬 에스테르(예를 들면, 아세톡실메틸, 아세톡시에틸, 아미노카르보닐옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 및 피발로일옥시에틸 에스테르), 락토닐 에스테르(예를 들면, 프탈리딜 및 티오프탈리딜 에스테르), 저급 알콕시아실옥시알킬 에스테르(예를 들면, 메톡시카르보닐-옥시메틸, 에톡시카르보닐옥시에틸 및 이소프로폭시카르보닐옥시에틸 에스테르), 알콕시알킬 에스테르, 콜린 에스테르, 및 아실아미노알킬 에스테르(예를 들면, 아세트아미도메틸 에스테르)를 포함한다. 생가수분해가능한 아미드의 예시는 이에 제한되는 것은 아니지만, 저급 알킬 아미드, α-아미노산 아미드, 알콕시아실 아미드, 및 알킬아미노알킬카르보닐 아미드를 포함한다. 생가수분해가능한 카마메이트의 예시는 이에 제한되는 것은 아니지만, 저급 알킬아민, 치환된 에틸렌디아민, 아미노산, 하이드록시알킬아민, 헤테로시클릭 및 헤테로아로마틱 아민, 및 폴리에테르 아민을 포함한다.

<41> 본 발명의 면역조절 화합물은 키랄 중심을 포함하며, R 및 S 에난티오머의 라세미 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 상기 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 형태의 사용을 포함하며, 그러한 형태들의 혼합물의 사용을 포함한다. 예를 들면, 상기 에난티오머들의 동등한 또는 비동등한 양을 포함하는 혼합물이 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용될 수 있다. 이러한 이성질체들은 비대칭적으로 합성되거나 키랄컬럼 또는 키랄 분리제와 같은

표준 기술을 사용하여 분리될 수 있다. 예, Jacques, J., et al, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) 참조.

<42> 다르게 지칭되지 않는다면 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "입체이성질체적으로 순수한"은 화합물의 한 입체이성질체를 포함하고 상기 화합물의 다른 입체이성질제가 실질적으로 없는 조성물을 의미한다. 예를 들면, 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 상기 화합물의 다른 에난티오머가 실질적으로 없는 것이다. 두 개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 상기 화합물의 다른 부분입체이성질체(diastereomer)들이 실질적으로 없는 것이다. 통상적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 상기 화합물의 한 입체이성질체를 약 80중량% 이상 및 상기 화합물의 다른 입체이성질체를 약 20중량% 이하, 더 바람직하게는 상기 화합물의 한 입체이성질체를 약 90중량% 이상 및 상기 화합물의 다른 입체이성질체를 약 10중량% 이하, 더욱 더 바람직하게는 상기 화합물의 한 입체이성질체를 약 95중량% 이상 및 상기 화합물의 다른 입체이성질체를 약 5중량% 이하, 가장 바람직하게는 상기 화합물의 한 입체이성질체를 약 97중량% 이상 및 상기 화합물의 다른 입체이성질체를 약 3중량% 이하로 포함한다. 다르게 지칭되지 않는다면 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "입체이성질체적으로 풍부한"은 화합물의 한 입체이성질체를 60중량% 이상, 바람직하게는 70중량% 이상, 더 바람직하게는 80중량% 이상 포함하는 조성물을 의미한다. 다르게 지칭되지 않는다면 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "에난티오머적으로 순수한"은 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물을 의미한다. 유사하게, 용어 "입체이성질체적으로 풍부한"은 지칭되지 않는다면 여기에서 사용된 바와 같이, 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 풍부한 조성물을 의미한다. 다르게 말하면, 본 발명은 상기 방법들에서 면역조절 화합물의 R 및 S 에난티오머의 사용을 포함한다.

<43> 만약 묘사된 구조와 상기 구조에 주어진 명칭에 불일치가 있다면, 상기 묘사된 구조에 더 무게를 둔다. 추가적으로, 구조의 입체화학 또는 구조의 일부분이 예를 들면 굵게 또는 대시선(dash line)으로 지시되지 않는다면, 상기 구조 또는 상기 구조의 일부분 그의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 설명되는 것이다.

<44> **제2 활성 성분**

<45> 본 발명의 면역조절 화합물은 본 발명의 방법 및 조성물에서 다른 약리학적으로 활성인 화합물("제2 활성 성분")와 함께 조합되거나 사용될 수 있다. 어떤 조합이 특정 유형의 암 및 바라지 않는 혈관형성으로 특징지어지거나 연관된 어떤 질병 및 조건의 치료에 상승 작용을 하는 것으로 보여진다. 또한 본 발명의 면역조절 화합물은 어떤 제2 활성 성분과 연관된 역효과를 완화하는 작용을 할 수 있고, 어떤 제2 활성 성분은 본 발명의 면역조절 화합물과 연관된 역효과를 완화하기 위해 사용될 수 있다.

<46> 하나 이상의 제2 활성 성분 또는 제제가 본 발명의 면역조절 화합물과 함께 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용될 수 있다. 제2 활성 성분은 대분자(예, 단백질) 또는 소분자(예, 합성된 무기, 유기금속 또는 유기 분자)일 수 있다.

<47> 대분자 활성 성분의 예시는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 조혈 성장 인자, 시토카인, 및 단일클론 및 다클론 항체를 포함한다. 통상적인 대분자 활성 성분은 자연적으로 생성되거나 인공적으로 제조된 단백질과 같은 생물학적 분자이다. 본 발명에서 특히 유용한 단백질은 조혈 전구세포 및 면역 활성형성 세포의 생존 및/또는 증식을 생체 외 또는 생체 내에서 자극하는 단백질을 포함한다. 다른 것들은 생체 외 또는 생체 내에서 세포 내의 수임 적혈구 전구체(committed erythroid progenitors)의 분할 및 분화를 자극한다. 특정한 단백질은 이에 제한되는 것은 아니지만, 다음을 포함한다: IL-2(재조합 IL-II("rIL2") 및 카나리폭스 IL-2 포함), IL-10, IL-12, 및 IL-18와 같은 인터루킨; 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-Ia 및 인터페론 감마-Ib와 같은 인터페론; GM-CF 및 GM-CSF; 및 EPO.

<48> 본 발명의 방법 및 조성물에서 사용될 수 있는 특정한 단백질은 이에 제한되는 것은 아니지만, 다음을 포함한다:상표명 Neupogen®(Amgen, Thousand Oaks, CA)으로 미국에서 판매되는 필그라스팀; 상표명 Leukine®(Immunex, Seattle, WA)으로 미국에서 판매되는 사르그라모스팀; 및 상표명 Epogen®(Amgen, Thousand Oaks, CA)으로 미국에서 판매되는 재조합 EPO.

<49> GM-CSF의 재조합 및 변이된 형태는 본 출원에 참고문헌으로 모두 통합되는 미국특허 제5,391,485호, 제5,393,870호, 및 제5,229,496호에서 기재된 대로 제조될 수 있다. G-CSF의 재조합 및 변이된 형태는 본 출원에

참고문헌으로 모두 통합되는 미국특허 제4,810,643호, 제4,999,291호, 제5,528,823호 및 제5,580,755호에서 기재된 대로 제조될 수 있다.

<50> 본 발명은 천연적인, 자연적으로 생성된 및 재조합 단백질의 사용을 포함한다. 본 발명은 또한 생체 내에서 단백질의 약리학적 활성의 적어도 일부를 발현하는, 자연적으로 생성되는 상기 단백질의 변이체 및 유도체(예, 변성형)를 포함한다. 변이체의 예시는 이에 제한되는 것은 아니지만, 단백질의 자연적 생성 형태의 대응되는 잔기와는 다른 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는 단백질을 포함한다. 또한, 용어 "변이체"는 그 자연적 생성 형태에서 일반적으로 존재하는 탄수화물 부분이 없는 단백질을 포함한다(예, 비글리코실레이트 형태). 유도체의 예시는 이에 제한되는 것은 아니지만, 목적하는 단백질 또는 단백질의 활성부에 IgG1 또는 IgG3을 융합함으로써 형성되는 단백질과 같은 융합 단백질 및 페길레이티드(pegylated) 단백질을 포함한다. 예, Penichet, M.L. and Morrison, S.L., J Immunol. Methods 248:91-101 (2001) 참조.

<51> 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 항체는 단일클론 및 다클론 항체를 포함한다. 항체의 예시는 이에 제한되는 것은 아니지만, 트라스투주맙(Herceptin®), 리툭시맙(Rituxan®), 베바시주맙(Avastin™), 퍼투주맙(Omnitarg™), 토시투모맙(Bexxar®), 에드레콜로맙(Panorex®), 및 G250을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물은 항-TNF-α 항체와 조합되거나 조합되어 사용될 수 있다.

<52> 대분자 활성 성분은 항암 백신 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, IL-2, G-CSF, 및 GM-CSF와 같은 시토카인을 분비하거나 분비를 야기하는 백신은 본 발명의 방법, 약학적 조성물 및 키트에서 사용될 수 있다. 예, Emens, L.A., et al, Curr. Opinion MoI. Ther. 3(1):77-84 (2001) 참조.

<53> 본 발명의 한 구현예에서, 대분자 활성 성분은 본 발명의 면역조절 화합물의 투여와 연관된 역효과를 저하시키거나, 제거하거나, 방지한다. 본 발명의 특정한 면역조절 화합물 및 치료되는 질병 또는 질환에 따라, 역효과는 이에 제한되는 것은 아니지만, 졸음 및 기면, 어지럼증 및 기립저혈압, 호중성 백혈구감소증, 호중성 백혈구감소증에 기인한 감염, 증가된 HIV 바이러스 개수, 서맥, 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피 괴사 용해, 및 발작(예, 대발작)를 포함한다. 특정한 역효과는 호중성백혈구감소증이다.

<54> 또한, 소분자인 제2 활성 성분은 본 발명의 면역조절 화합물의 투여와 연관된 역효과를 완화하기 위해 사용될 수 있다. 그러나, 어떤 대분자와 같이, 본 발명의 면역조절 화합물과 함께 투여(예, 전, 후 또는 동시)되는 경우에 많은 것들이 상승 효과를 제공할 수 있다고 여겨진다. 소분자 제2 활성 성분의 예시는 이에 제한되는 것은 아니지만, 항암제, 항생제, 면역억제제, 및 스테로이드를 포함한다.

<55> 항암제의 예시는 이에 제한되는 것은 아니지만, 아시비신(acivicin); 아클라루비신(aclarubicin); 아코다졸 하이드로클로라이드(acodazole hydrochloride); 아크로닌(acronine); 아도젤레신(adozelesin); 알데슬루킨(aldesleukin); 알트레타민(altretamine); 암보미신(ambomycin); 아메탄트론 아세테이트(ametantrone acetate); 암사크린(amsacrine); 아나스트로졸(anastrozole); 안트라미신(anthramycin); 아스파라기나제(asparaginase); 아스펄린(asperlin); 아자시티딘(azacitidine); 아제테파(azetepa); 아조토미신(azotomycin); 바티마스타트(batimastat); 벤조데파(benzodepa); 비칼루타미드(bicalutamide); 비스안트렌 하이드로클로라이드(bisantrene hydrochloride); 비스나피데 디메실레이드(bisnafide dimesylate); 비젤레신(bizelesin); 블레오미신 술페이트(bleomycin sulfate); 브레퀴나르 소듐(brequinar sodium); 브로피리민(bropirimine); 부술판(busulfan); 칵티노미신(cactinomycin); 칼루스데론(calusterone); 카라세미드(caracemide); 카르베티머(carbetimer); 카르보플라틴(carboplatin); 카르무스틴(carmustine); 카루비신 하이드로클로라이드(carubicin hydrochloride); 카르젤레신(carzelesin); 세데핀골(cedefingol); 셀레콕시브(celecoxib(COX-2 억제제)); 클로람부실(chlorambucil); 시롤레미신(cirolemycin); 시스플라틴(cisplatin); 클라드리빈(cladribine); 크리스나톨 메실레이트(crisnatol mesylate); 시클로포스파미드(cyclophosphamide); 시타라빈(cytarabine); 다카르바진(dacarbazine); 닥티노미신(dactinomycin); 다우노루비신 하이드로클로라이드(daunorubicin hydrochloride); 데시타빈(decitabine); 덱소르마플라틴(dexormaplatin); 데자구아닌(dezaguanine); 데자구아닌 메실레이트(dezaguanine mesylate); 디아지쿠온(diaziquone); 도세탁셀(docetaxel); 독소루비신(doxorubicin); 독소루비신 하이드로클로라이드(doxorubicin hydrochloride); 드롤록시펜(droloxifene); 도롤록시펜 시트레이트(droloxifene citrate); 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone propionate); 두아조미신(duazomycin); 에다트렉세이트(edatrexate); 에플로르니틴 하이드로클로라이드(eflornithine hydrochloride); 엘사미트루신(elsamitrucin); 에늘로플라틴(enloplatin); 엔프로메이트(enpromate); 에피프로피딘(epipropidine); 에피루비신 하이드로클로라이드(epirubicin hydrochloride); 에르불로졸(erbulozole); 에소루비신 하이드로클로라이드(esorubicin hydrochloride); 에스트라무스틴(estramustine); 에스트라무스틴 포스페

이트 소듐(estramustine phosphate sodium); 에타니다졸(etanidazole); 에토포시드(etoposide); 에토포시드 포스페이트(etoposide phosphate); 에토프린(etoprine); 파드로졸 하이드로클로라이드(fadrozole hydrochloride); 파자라빈(fazarabine); 펜레티니드(fenretinide); 플록수루딘(floxuridine); 플루다라빈 포스페이트(fludarabine phosphate); 플루오로우라실(fluorouracil); 플루오로시타빈(flurocitabine); 포스퀴돈(fosquidone); 포스트리에신 소듐(fostriecin sodium); 젬시타빈(gemcitabine); 젬시타빈 하이드로클로라이드(gemcitabine hydrochloride); 하이드록시우레아(hydroxyurea); 이다루비신 하이드로클로라이드(idarubicin hydrochloride); 이포스파미드(ifosfamide); 일모포신(ilmofosine); 이프로플라틴(iproplatin); 이리노테칸(irinotecan); 이리노테칸 하이드로클로라이드(irinotecan hydrochloride); 란레오티드 아세테이트(lanreotide acetate); 레트로졸(letrozole); 레우프롤리드 아세테이트(leuprolide acetate); 리아로졸 하이드로클로라이드(liarozole hydrochloride); 로메트렉솔 소듐(lometrexol sodium); 로무스틴(lomustine); 로속산트론 하이드로클로라이드(losoxantrone hydrochloride); 마소프로콜(masoprocol); 마이탄신(maytansine); 메클로레타민 하이드로클로라이드(mechlorethamine hydrochloride); 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate); 멜레게스트롤 아세테이트(melengestrol acetate); 멜파란(melphalan); 메노가릴(menogaril); 메르캅토푸린(mercaptopurine); 메토트렉세이트(methotrexate); 메토트렉세이트 소듐(methotrexate sodium); 메토프린(metoprine); 메투레데파(meturedepa); 미틴도미드(mitindomide); 미토카르신(mitocarcin); 미토크로민(mitocromin); 미토길린(mitogillin); 미토말신(mitomalcin); 미토미신(mitomycin); 미토스퍼(mitosper); 미토탄(mitotane); 미톡산트론 하이드로클로라이드(mitoxantrone hydrochloride); 미코페놀산(mycophenolic acid); 노코다졸(nocodazole); 노갈라미신(nogalamycin); 오르마플라틴(ormaplatin); 옥시수란(oxisuran); 파클리탁셀(paclitaxel); 페카스파르가제(pegaspargase); 펠리오미신(peliomycin); 펜타무스틴(pentamustine); 페플로미신 술페이트(peplomycin sulfate); 페르포스파미드(perfosfamide); 피포브로만(pipobroman); 피포술판(piposulfan); 피록산트론 하이드로클로라이드(piroxantrone hydrochloride); 플리카미신(plicamycin); 플로메스탄(plomestane); 포르피머 소듐(porfimer sodium); 포르피로미신(porfiromycin); 프레드니무스틴(prednimustine); 프로카르바진 하이드로클로라이드(procarbazine hydrochloride); 푸로미신(puromycin); 푸로미신 하이드로클로라이드(puromycin hydrochloride); 피라조푸린(pyrazofurin); 리보프린(riboprine); 사핀골(safingol); 사핀골 하이드로클로라이드(safingol hydrochloride); 세무스틴(semustine); 심트라젠(simtrazene); 스파르포세이트 소듐(sparfosate sodium); 스파르소미신(sparsomycin); 스피로게르마늄 하이드로클로라이드(spirogermanium hydrochloride); 스피로무스틴(spiromustine); 스피로플라틴(spiroplatin); 스트렙토니그린(streptonigrin); 스트렙토조신(streptozocin); 술로펜누르(sulofenur); 탈리소미신(talisomycin); 테코갈란 소듐(tecogalan sodium); 탁소테레 테가푸르(taxotere tegafur); 텔록산트론 하이드로클로라이드(teloxantrone hydrochloride); 테모포르핀(temoporfin); 테니포시드(teniposide); 테록시론(teroxirone); 테스톨락톤(testolactone); 티아미프린(thiamiprine); 티오구아닌(thioguanine); 티오테파(thiotepa); 티아조푸린(tiazofurin); 티라파자민(tirapazamine); 토레미펜 시트레이트(toremifene citrate); 트레스톨론 아세테이트(trestolone acetate); 트리시리빈 포스페이트(triciribine phosphate); 트리메트렉세이트(trimetrexate); 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트(trimetrexate glucuronate); 트리포토렐린(triptorelin); 투불로졸 하이드로클로라이드(tubulozole hydrochloride); 우라실 무스타드(uracil mustard); 우레데파 바프레오티드(uredepa vapreotide); 베르테포프[이오타]안(verteporf[iota]n); 빈블라스틴 술페이트(vinblastine sulfate); 빈크리스틴 술페이트(vincristine sulfate); 빈데신(vindesine); 빈데신 술페이트(vindesine sulfate); 빈피딘 술페이트(vinepidine sulfate); 빈글리시네이트 술페이트(vinglycinate sulfate); 빈레우로신 술페이트(vinleurosine sulfate); 비노렐빈 타르트레이트(vinorelbine tartrate); 빈로시딘 술페이트(vinrosidine sulfate); 빈졸리딘 술페이트(vinzolidine sulfate); 보로졸(vorozole); 제니플라틴(zeniplatin); 지노스타틴(zinostatin); 및 조루비신 하이드로클로라이드(zorubicin hydrochloride)를 포함한다.

<56> 다른 항암 약물은 이에 제한되는 것은 아니지만, 20-에피-1,25 디하이드록시비타민 D3(20-epi-1,25 dihydroxyvitamin D3); 5-에티닐우라실(5-ethynyluracil); 아비라테론(abiraterone); 아클라루비신(aclarubicin); 아실풀벤(acylfulvene); 아데시페놀(adecypenol); 아도젤레신(adozelesin); 알데슬레루킨(aldesleukin); 모든-TK 길항제(ALL-TK antagonists); 알트레타민(altretamine); 암밤무스틴(ambamustine); 아미독스(amidox); 아미포스틴(amifostine); 아미놀레불린산(aminolevulinic acid); 암루비신(amrubicin); 암사크린(amsacrine); 아나젤리드(anagrelide); 아나스트로졸(anastrozole); 안드로그라폴리드(andrographolide); 혈관형성 제제(angiogenesis inhibitors); 길항제 D(antagonist D); 길항제 G(antagonist G); 안타렐릭스(antarelix); 항-도르살리징 모포제네틱 단백질-1(anti-dorsalizing orphogenetic protein-1); 안티안드로겐(antiandrogen), 프로스타틱 카르시노마(prostatic carcinoma); 안티에스트로겐(antiestrogen); 안티네오플라

톤(antineoplaston); 안티센스 올리고누클레오티드(antisense oligonucleotides); 아피디콜린 글리시네이트(aphidicolin glycinate); 아포토시스 유전자 조절제(apoptosis gene modulators); 아포토시스 조절제(apoptosis regulators); 아푸린산(apurinic acid); 아라-CDP-DL-PTBA(ara-CDP-DL-PTBA); 아르기닌 데아미나제(arginine deaminase); 아술라크린(asulacrine); 아타메스탄(atamestane); 아트리무스틴(atrimustine); 악시나스타틴 1(axinastatin 1); 악시나스타틴 2(axinastatin 2); 악시나스타틴 3(axinastatin 3); 아자세트론(azasetron); 아자톡신(azatoxin); 아자티로신(azatyrosine); 박카틴 III 유도체(baccatin III derivatives); 발라놀(balanol); 바티마스타트(batimastat); BCR/ ABL 길항제(BCR/ ABL antagonists); 벤조클로린(benzochlorins); 벤조일스타우로스포린(benzoylstaurosporine); 베타 락탐 유도체(beta lactam derivatives); 베타-알레틴(beta-alethine); 베타클라미신 B(betaclamycin B); 베툴린산(betulinic acid); bFGF 억제제(bFGF inhibitor); 비칼루타미드(bicalutamide); 비산트렌(bisantrene); 비사지리디닐스퍼르민(bisaziridinylspermine); 비스나피드(bisnafide); 비스트라텐 A(bistratene A); 비젤레신(bizelesin); 브레플레이트(breflate); 브로피리민(bropirimine); 부도티탄(budotitane); 부티오닌 술폭시민(buthionine sulfoximine); 칼시포트리올(calcipotriol); 칼포스틴 C(calphostin C); 캄포테신 유도체(camptothecin derivatives); 카페시타빈(capecitabine); 카르복사미드-아미노-트리아졸(carboxamide-amino-triazole); 카르복시아미도트리아졸(carboxyamidotriazole); CaRest M3; CARN 700; 카틸라제 유도 억제제(cartilage derived inhibitor); 카르젤레신(carzelesin); 카세인 키나제 억제제(casein kinase inhibitors (ICOS)); 카스타노스퍼르민(castanospermine); 세크로핀 B(cecropin B); 세트로렐릭스(cetrorelix); 클로린스(chlorlns); 클로로퀴녹살린 술폰아미드(chloroquinoxaline sulfonamide); 시카프로스트(cicaprost); 시스-포르피린(cis-porphyrin); 클라드리빈(cladribine); 클로미펜 유사물(clomifene analogues); 클로트리마졸(clotrimazole); 콜리스미신 A(collismycin A); 콜리스미신 B(collismycin B); 콤브레타스타틴 A4(combretastatin A4); 콤브레타스타틴 유사물(combretastatin analogue); 코나제닌(conagenin); 크람베시딘 816(crambescidin 816); 크리스나톨(crisnatol); 크립토피신 8(cryptophycin 8); 크립토피신 A 유도체(cryptophycin A derivatives); 쿠라신 A(curacin A); 시클로펜탄트라퀴논(cyclopentanthraquinones); 시플로플라탐(cycloplatam); 시페미신(cypemycin); 시타라빈 옥포스페이트(cytarabine ocfosfate); 세포융해 요소(cytolytic factor); 시토스타틴(cytostatin); 다클릭시맙(dacliximab); 데시타빈(decitabine); 데하이드로디데민 B(dehydrodidemnin B); 데슬로렐린(deslorelin); 덱사메타손(dexamethasone); 덱시포스파미드(dexifosfamide); 덱스라족산(dexrazoxane); 덱스베라파밀(dexverapamil); 디아지퀴온(diaziquone); 디뎀닌 B(didemnin B); 디독스(didox); 디에틸노르스퍼르민(diethylnorspermine); 디하이드로-5-아자시티딘(dihydro-5-azacytidine); 디하이드로탁솔, 9-(dihydrotaxol, 9-); 디옥사미신(dioxamycin); 디페닐 스피로무스틴(diphenyl spiromustine); 도세탁셀(docetaxel); 도코사놀(docosanol); 돌라세트론(dolasetron); 독시플루리딘(doxifluridine); 독소루비신(doxorubicin); 드롤록시펜(droloxifene); 드로나비놀(dronabinol); 두오카르미신 SA(duocarmycin SA); 엡셀렌(ebselen); 에코무스틴(ecomustine); 에델포신(edelfosine); 에드레콜로맙(edrecolomab); 에플로르니틴(eflornithine); 엘레멘(elemene); 에미테푸르(emitefur); 에피루비신(epirubicin); 에프리스테리드(epristeride); 에스트라무스틴 유사물(estramustine analogue); 에스트로겐 작용제(estrogen agonists); 에스트로겐 길항제(estrogen antagonists); 에타니다졸(etanidazole); 에토포시드 포스페이트(etoposide phosphate); 엑세메스탄(exemestane); 파드로졸(fadrozole); 파자라빈(fazarabine); 펜레티니드(fenretinide); 필그라스팀(filgrastim); 피나스터리드(finasteride); 플라보피리돌(flavopiridol); 플레젤라스틴(flezelastine); 플루아스테론(fluasterone); 플루다라빈(fludarabine); 플루오로다우노루니신 하이드로클로라이드(fluorodaunorunicin hydrochloride); 포르페니멕스(forfenimex); 포르메스탄(formestane); 포스트리에신(fostriecin); 포테무스틴(fotemustine); 가돌리늄 텍사피린(gadolinium texaphyrin); 갈륨 니트레이트(gallium nitrate); 갈로시타빈(galocitabine); 가니렐릭스(ganirelix); 젤라티나제 억제제(gelatinase inhibitors); 젬시타빈(gemcitabine); 글루타티온 억제제(glutathione inhibitors); 헵술팜(hepsulfam); 헤레굴린(heregulin); 헥사메틸렌 비사세타미드(hexamethylene bisacetamide); 히페리신(hypericin); 이반드론산(ibandronic acid); 이다루비신(idarubicin); 이독시펜(idoxifene); 이드라마톤(idramantone); 일모포신(ilmofosine); 일모스타트(ilomastat); 이마티닙(imatinib)(예, Gleevec®); 이미퀴모드(imiquimod); 면역자극성 펩티드(immunostimulant peptides); 인슐린 유사 성장 인자-1 수용체 억제제(insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor); 인터페론 작용제(interferon agonists); 인터페론(interferons); 인터루킨스(interleukins); 이오벤구안(iobenguane); 이오도독소루비신(iododoxorubicin); 이포메아놀, 4~(ipomeanol, 4~); 이로플락트(iroplact); 이르소글라딘(irsogladine); 이소벤가졸(isobengazole); 이소호모할리콘드린 B(isohomohalicondrin B); 이타세트론(itasetron); 자스플라키놀리드(jasplakinolide); 카할라이드

F(kahalalide F); 라멜라린-N 트리아세테이트(lamellarin-N triacetate); 란레오티드(lanreotide); 레이나미신(leinamycin); 레노그라스팀(lenograstim); 렌티난 술페이트(lentinan sulfate); 렙토스타틴(leptolstatin); 레트로졸(letrozole); 백혈병 억제 인자(leukemia inhibiting factor); 백혈구 알파 인터페론(leukocyte alpha interferon); 레우프롤리드+에스트로겐+프로게스테론(leuprolide+estrogen+progesterone); 레우프로렐린(leuprorelin); 레바미솔(levamisole); 리아로졸(liarozole); 선형 폴리아민 유사물(linear polyamine analogue); 친유성 디사카라이드 펩티드(lipophilic disaccharide peptide); 친유성 백금 화합물(lipophilic platinum compounds); 리소클리나미드 7(lissoclinamide 7); 로바플라틴(lobaplatin); 롬브리신(lombricine); 로메트렉솔(lometrexol); 로니다민(lonidamine); 로속산트론(losoxantrone); 록소리빈(loxoribine); 루르토테칸(lurtotecan); 루테튬 사피린(lutetium texaphyrin); 리소필린(lysofylline); 리틱 펩티드(lytic peptides); 마이탄신(maitansine); 만노스타틴 A(mannostatin A); 마리마스타트(marimastat); 마소프로콜(masoprocol); 마스핀(maspin); 마트릴리신 억제제(matrilysin inhibitors); 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제(matrix metalloproteinase inhibitors); 메노가릴(menogaril); 메르바론(merbarone); 메테렐린(meterelin); 메티오니나제(methioninase); 메토클로프라미드(metoclopramide); MIF 억제제(MIF inhibitor); 미페프리스톤(mifepristone); 밀테포신(miltefosine); 미리모스팀(mirimostim); 미토구아존(mitoguazone); 미토졸락톨(mitolactol); 미토미신 유사물(mitomycin analogues); 미토나피드(mitonafide); 미토톡신 섬유모세포 성장 인자-사포린(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin); 미톡산트론(mitoxantrone); 모파로텐(mofarotene); 몰그라모스팀(molgramostim); 데르비툭스, 인간의 코로닉 고나도트로핀(Erbitux, human chorionic gonadotrophin); 모노포스포릴 리피드 A+미요박테리움 세포 벽 sk(monophosphoryl lipid A+myobacterium cell wall sk); 모피다몰(mopidamol); 무스타드 항암제(mustard anticancer agent); 미카페르 옥사이드 B(mycaperoxide B); 미코박테리아 세포벽 추출물(mycobacterial cell wall extract); 미리아포론(myriaporone); N-아세틸디날린(N-acetyldinaline); N-치환된 벤자미드(N-substitutd benzamides); 나파렐린(nafarelin); 나그레스팁(nagrestip); 날록손+펜타조신(naloxone+pentazocine); 나파빈(napavin); 나프테르핀(naphterpin); 나르토그라스팀(nartograstim); 네타플라틴(nedaplatin); 네모루비신(nemorubicin); 네리드론산(neridronic acid); 닐루타미드(nilutamide); 니사미신(nisamycin); 질산 조절제(nitric oxide modulators); 니트록사이드 항산화제(nitroxide antioxidant); 니트룰린(nitrullyn); 오블리메르센(oblimersen)(Genasense®); O^6-벤질구아닌(O^6-benzylguanine); 옥트레오티드(octreotide); 오키세논(okicenone); 올리거뉴클레오티드(oligonucleotides); 오나프리스톤(onapristone); 온단세트론(ondansetron); 온단세트론(ondansetron); 오라신(oracin); 경구 시토카인 유도제(oral cytokine inducer); 오르마플라틴(ormaplatin); 오사테론(osaterone); 옥살리플라틴(oxaliplatin); 옥사우노미신(oxaunomycin); 파클리탁셀(paclitaxel); 파클리탁셀 유사물(paclitaxel analogues); 파클리탁셀 유도체(paclitaxel derivatives); 팔라우아민(palauamine); 말미토일루족신(palmitoylrhizoxin); 파미드론산(pamidronic acid); 파낙시트리온(panaxytriol); 파노미펜(panomifene); 파라박틴(parabactin); 파젤립틴(pazelliptine); 페가스파르가제(pegaspargase); 펠데신(peldesine); 펜토산 폴리술페이트 소듐(pentosan polysulfate sodium); 펜노스타틴(pentostatin); 펜트로졸(pentrozole); 퍼르플루브론(perflubron); 퍼르포스파미드(perfosfamide); 페릴릴 알코올(perillyl alcohol); 페나지노미신(phenazinomycin); 페닐아세테이트(phenylacetate); 포스파타제 억제제(phosphatase inhibitors); 피시바닐(picibanil); 필카[피]인 하이드로클로라이드(piloca[phi]ine hydrochloride); 피라루비신(pirarubicin); 피리트렉신(piritrexim); 플라세틴 A(placetin A); 플라세틴 B(placetin B); 플라스민노젠 활성제 억제제(plasminogen activator inhibitor); 백금 착화합물(platinum complex); 백금 화합물(platinum compounds); 백금-트리아민 착화합물(platinum-triamine complex); 포르피머 소듐(porfimer sodium); 포르피로미신(porfiromycin); 프레드니손(prednisone); 프로필 비스-아크리돈(propyl bis-acridone); 프로스타글란딘 J2(prostaglandin J2); 프로테아솜 억제제(proteasome inhibitors); 단백질 A-유래 면역 조절제(protein A-based immune modulator); 단백질 키나제 C 억제제(protein kinase C inhibitor); 단백질 키나제 C 억제제, 미크로알갈(protein kinase C inhibitors, microalgal); 단백질 티로신 포스파타제 억제제(protein tyrosine phosphatase inhibitors); 푸린 뉴클레오티드 포스포릴라제 억제제(purine nucleoside phosphorylase inhibitors); 푸르푸린스(purpurins); 피라졸로아크리딘(pyrazoloacridine); 피리독실레이트 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate); 라프 길항제(raf antagonists); 릴티트렉세드(raltitrexed); 라모세트론(ramosetron); 라스 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제(ras farnesyl protein transferase inhibitors); 라스 억제제(ras inhibitors); 라스-GAP 억제제(ras-GAP inhibitor); 레텔립틴 데메틸레이트(retelliptine demethylated); 레늄 Re 186 에티드로네이트(rhenium Re 186 etidronate); 리족신(rhizoxin); 리보지메스(ribozymes); RII 레티나미드(RII retinamide); 로히투킨(rohitukine); 로무르티드

(romurtide); 로퀴니멕스(roquinimex); 루비기논 B1(rubiginone B1); 루복실(ruboxyl); 사핀골(safingol); 사인토핀(saintopin); SarCNU; 사르코피톨 A(sarcophytol A); 사르그라모스팀(sargramostim); Sdi 1 미메틱스(Sdi 1 mimetics); 세무스틴(semustine); 세네센 유도 억제제 1(senescence derived inhibitor 1); 센스 올리고뉴클레오티드(sense oligonucleotides); 신호전달 억제제 (signal transduction inhibitors); 시조피란(sizofiran); 소부족산(sobuzoxane); 소듐 보로캅테이트(sodium borocaptate); 소듐 페닐아세테이트(sodium phenylacetate); 솔베롤(solverol); 소마토메딘 결합 단백질(somatomedin binding protein); 소네르민(sonermin); 스파르포스산(sparfosic acid); 스피카미신 D(spicamycin D); 스피로무스틴(spiromustine); 스플레노펜틴(splenopentin); 스포기스타틴 1(spongistatin 1); 스쿠알라민(squalamine); 스티피아미드(stipiamide); 스트로멜리신 억제제(stromelysin inhibitors); 술피노신(sulfinosine); 과활성 혈관작용 창자 펩티드(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist); 수라디스타(suradista); 수라민(suramin); 스와인소닌(swainsonine); 탈리무스틴(tallimustine); 타목시펜 메티오디드(tamoxifen methiodide); 타우로무스틴(tauromustine); 타자로텐(tazarotene); 테코갈란 소듐(tecogalan sodium); 테가푸르(tegafur); 텔루라피릴륨(tellurapyrylium); 텔로머라제 억제제(telomerase inhibitors); 테모포르핀(temoporfin); 테니포시드(teniposide); 테트라클로로데카옥사이드(tetrachlorodecaoxide); 테트라조민(tetrazomine); 탈리블라스틴(thaliblastine); 티오코랄린(thiocoraline); 트롬보포이에틴(thrombopoietin); 트롬보포이에틴 미메틱(thrombopoietin mimetic); 티말파신(thymalfasin); 티모포이에틴 수용체 작용제(thymopoietin receptor agonist); 티모트리난(thymotrinan); 티로이드 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone); 틴 에틸 에티푸르푸린(tin ethyl etiopurpurin); 티라파자민(tirapazamine); 티타노센 클로라이드(titanocene bichloride); 톱세틴(topsentin); 토레미펜(toremifene); 번역 억제제(translation inhibitors); 트레티노인(tretinoin); 트리아세틸우리딘(triacetyluridine); 트리시리빈(triciribine); 트리메트렉세이트(trimetrexate); 트립토렐린(triptorelin); 트로피세트론(tropisetron); 투로스테리드(turosteride); 티로신 키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitors); 티르포스틴(tyrphostins); UBC 억제제(UBC inhibitors); 우베니멕스(ubenimex); 우로제니탈 시누스-유도 성장 억제 인자(urogenital sinus-derived growth inhibitory factor); 우로키나제 수용제 길항제(urokinase receptor antagonists); 밥프레오티드(vapreotide); 바리올린 B(variolin B); 벨라레솔(velaresol); 베라민(veramine); 베르딘스(verdins); 베르테포르핀(verteporfin); 비노렐빈(vinorelbine); 빈살틴(vinxaltine); 비탁신(vitaxin); 보로졸(vorozole); 자노테론(zanoterone); 제니플라틴(zeniplatin); 질라스코르브(zilascorb); 및 지노스타틴 스티말라머(zinostatin stimalamer)를 포함한다.

<57> 특정한 제2 활성 성분은 이에 제한되는 것은 아니지만, 리툭시맙(rituximab), 오블리머센(oblimersen)(Genasense®), 레미카데(remicade), 도세탁셀(docetaxel), 셀레콕십(celecoxib), 멜파란(melphalan), 덱사메타손(dexamethasone)(Decadron®), 스테로이드(steroids), 젬시타빈(gemcitabine), 시스플라티넘(cisplatinum), 테모졸로미드(temozolomide), 에토포시드(etoposide), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 테모다르(temodar), 카르보플라틴(carboplatin), 프로카르바빈(procarbazine), 글리아델(gliadel), 타목시펜(tamoxifen), 토포테칸(topotecan), 메토트렉세이트(methotrexate), Arisa®, 탁솔(taxol), 탁소테레(taxotere), 플루오로우라신(fluorouracil), 레우코보린(leucovorin), 이리노테칸(irinotecan), 젤로다(xeloda), CPT-11, 인터페론 알파(interferon alpha), 페길레이티드 인터페론 알파(pegylated interferon alpha)(예, PEG INTRON-A), 카페시타빈(capecitabine), 시스플라틴(cisplatin), 티오테파(thiotepa), 플루다라빈(fludarabine), 카르보플라틴(carboplatin), 리포소말 다우노루비신(liposomal daunorubicin), 시타라빈(cytarabine), 독세탁솔(doxetaxol), 파실리탁셀(pacilitaxel), 빈블라스틴(vinblastine), IL-2, GM-CSF, 다카르바빈(dacarbazine), 비노렐빈(vinorelbine), 졸레드론산(zoledronic acid), 팔미트로네이트(palmitronate), 비악신(biaxin), 부술판(busulphan), 프레드니손(prednisone), 비스포스포네이트(bisphosphonate), 아르세닉 트리옥사이드(arsenic trioxide), 빈크리스틴(vincristine), 독소루비신(doxorubicin)(Doxil®), 파클리탁셀(paclitaxel), 간시클로비르(ganciclovir), 아드리아미신(adriamycin), 에스트라무스틴 소듐 포스페이트(estramustine sodium phosphate)(Emcyt®), 술린닥(sulindac), 및 에토포시드(etoposide)를 포함한다.

<58> **치료 및 예방 방법**

<59> 본 발명의 방법은 다양한 유형의 암의 치료, 예방 또는 관리 방법을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 방법은 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병과 같은 다양한 유형의 백혈병을 치료, 예방 또는 관리 방법을 포함한다.

<60> 다르게 설명하지 않는다면 여기에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"는 특정한 질병 또는 질환의 증상의 발병 후에 본 발명의 화합물, 또는 다른 첨가 활성 성분을 투여하는 것을 말한다. 다르게 설명하지 않는다면 여기에 사용되는 바와 같이, 용어 "예방"은 증상의 발병 전에 암 및 특히 백혈병의 위험이 있는 환자에게 투여하는 것을 말한다. 상기 용어 "예방"은 특정한 질병 또는 질환의 증상의 억제를 포함한다. 특정한 암 또는 백혈병의 가족력이 있는 환자는 예방 요법에 바람직한 후보이다. 다르게 설명하지 않는다면 여기에 사용되는 바와 같이, 용어 "관리"는 특정 질병 또는 질환을 앓았던 환자에게 재발을 예방하는 것을 포함하며, 상기 질병 또는 질환을 앓았던 환자에게 완화된 상태로 남아있는 시간을 늘리고/늘리거나 환자의 사망률을 감소시키는 것을 포함한다.

<61> 여기에 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 이에 제한되는 것은 아니지만, 고형 종양 및 혈액계 종양을 포함한다. 상기 용어 "암"은 피부 조직, 기관, 혈액 및 관(vessel)의 질병을 말하며, 이에 제한되는 것은 아니지만, 방광, 뼈 또는 혈액, 뇌, 유방, 자궁경부, 흉부, 결장, 자궁내막(endrometrium), 식도, 눈, 머리, 신장, 간, 림프절, 폐, 입, 목, 난소, 이자, 전립선, 직장, 위, 고환, 목, 및 자궁의 암을 말한다.

<62> 상기 용어 "백혈병"은 혈액 형성 조직의 악성 종양을 말한다. 상기 백혈병은 이에 제한되는 것은 아니지만, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병을 포함한다. 상기 백혈병은 종래 치료법에 대해 재발성, 난치성, 또는 저항성일 수 있다. 상기 용어 "재발성"은 치료 후 백혈병의 완화를 겪은 환자가 골수에서 백혈병 세포가 다시 생기고 정상 혈액 세포가 감소하는 상태를 말한다. 상기 용어 "난치성 또는 저항성"은 집중 치료 후에도 환자의 골수에 백혈병 세포가 남아 있는 상태를 말한다.

<63> 다양한 유형의 암이 그 전체가 본 출원에 참고문헌으로 통합되는 2002년 5월 17일에 출원된 미국 가출원 제60/380,842호(예, 섹션 2.2. 암의 유형 참조)에 기재되어 있다. 특정한 암은 이에 제한되는 것은 아니지만, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병와 같은 백혈병; 진행된 암(advanced malignancy), 아밀로이드증(amyloidosis), 신경모세포종(neuroblastoma), 수막종(meningioma), 혈관주위세포종(hemangiopericytoma), 다중 뇌 전이(multiple brain metastase), 다형성아교모세포종(glioblastoma multiforms), 아교모세포종(glioblastoma), 뇌줄기 신경아교종(brain stem glioma), 불량 예후 악성 뇌종양(poor prognosis malignant brain tumor), 악성 신경아교종(malignant glioma), 재발성 악성 신경아교종(recurrent malignant giolma), 역형성 별세포종(anaplastic astrocytoma), 역형성 희소돌기아교세포종(anaplastic oligodendroglioma), 신경내분비종(neuroendocrine tumor), 직장 샘암종(rectal adenocarcinoma), 듀크 C & D 직장결장 암(Dukes C & D colorectal cancer), 절개불가 결장직장 암종(unresectable colorectal carcinoma), 전이 간세포 암종(metastatic hepatocellular carcinoma), 카포시육종(Kaposi's sarcoma), 핵형 급성 골수모구성 백혈병(karotype acute myeloblastic leukemia), 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma), 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 피부 T-세포 림프종(cutaneous T-CeII lymphoma), 피부 B-세포 림프종(cutaneous B-CeII lymphoma), 광범위 대B-세포 림프종(diffuse large B-CeII lymphoma), 양성 소포림프종(low grade follicular lymphoma), 악성 흑색종(malignant melanoma), 악성 중피종(malignant mesothelioma), 악성 흉막 삼출 중피종 증후군(malignant pleural effusion mesothelioma syndrome), 복막 암종(peritoneal carcinoma), 유두상 장액 암종(papillary serous carcinoma), 부인과 육종(gynecologic sarcoma), 연조직 육종(soft tissue sarcoma), 공피증(scleroderma), 피부 혈관염(cutaneous vasculitis), 랑게르한스 세포 조직구증(Langerhans cell histiocytosis), 평활근육종(leiomyosarcoma), 진행성 골화성 섬유형성이상(fibrodysplasia ossificans progressive), 호르몬 무반응성 전립선암(hormone refractory prostate cancer), 절개된 고위험 연조직 육종(resected high-risk soft tissue sarcoma), 절개불가 간세포 암종(unrescectable hepatocellular carcinoma), 발덴스트룀 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macro globulinemia), 아급성 골수종(smoldering myeloma), 무통성 골수종(indolent myeloma), 자궁관 암(fallopian tube cancer), 안드로겐 비의존성 전립선암(androgen independent prostate cancer), 안드로겐 의존성 단계 IV 비전이성 전립선암(androgen dependent stage IV non-metastatic prostate cancer), 호르몬-무감각성 전립선암(hormone-insensitive prostate cancer), 화학치료-무감각성 전립선암(chemotherapy-insensitive prostate cancer), 갑상선 유두상 암종(papillary thyroid carcinoma), 갑상선 여포 암종(follicular thyroid carcinoma), 갑상선 수질 암종(medullary thyroid carcinoma), 및 평활근종(leiomyoma)을 포함한다. 한 구현예에서, 상기 암은 1차 또는 전이형이다. 다른 구현예에서, 상기 암은 화학적 치료 또는 방사선에 재발성, 난치성 또는 저항성이며; 특히 탈리도미드에 난치성이다. 여기에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndromes) 또는 MDS를 포함하지 않는다.

<64> 본 발명은 전에 암 치료를 받았으나 표준 치료에 반응하지 않았거나 전에 치료를 받지 않았던 환자를 치료하는

방법을 포함한다. 또한, 본 발명은, 일부 질병 또는 질환이 특정 연령군에 더 일반적이지만, 환자의 연령에 상관없이 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 조직에 질병 또는 질환을 치료하기 위해 외과수술 시도를 경험했거나 하지 않은 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 암 환자는 균일하지 않은 임상증상과 다양한 임상결과를 갖기 때문에, 환자에게 주어지는 치료는 환자의 예후에 따라 다양할 수 있다. 숙련된 임상의사는 과도한 실험없이 개별 암환자를 치료하기에 효과적으로 사용될 수 있는 특정한 2차 제제, 외과수술의 유형, 및 비약물계 표준 치료를 용이하게 결정할 수 있다.

<65> 본 발명에 포함되는 방법은 본 발명의 하나 이상의 면역조절 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물을 암, 특히 백혈병을 갖고 있거나 있을 수 있는 환자(예, 인간)에게 투여하는 것을 포함한다.

<66> 본 발명의 한 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 약 0.10 내지 약 150 mg/일(day)의 양으로 단일 또는 분할된 일일복용량으로 경구 투여될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 3-(4-아미노-1-옥소- 1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)은 하루당 약 0.10 내지 150 mg, 또는 하루당 약 1 내지 50 mg, 또는 하루당 약 5 내지 25 mg의 양으로 투여될 수 있다. 하루당 특정 복용량은, 하루당 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50 mg 을 포함한다.

<67> 바람직한 구현예에서, 3-(4-아미노-1-옥소- 1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)은 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병과 같은 다양한 형태의 백혈병 환자에게 하루당 약 1 내지 50 mg, 또는 하루당 약 5 내지 25 mg의 양으로 투여될 수 있다.

<68> 특히, 3-(4-아미노-1-옥소- 1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)은 만성 림프구성 백혈병 환자에게 하루당 약 1 내지 50 mg, 또는 하루당 약 5 내지 25 mg의 양으로 투여될 수 있다. 특정한 구현예에서, 3-(4-아미노-1-옥소- 1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)은 만성 림프구성 백혈병 환자에게 하루당 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50 mg의 양으로 투여될 수 있다. 특정한 구현예에서, Revlimid®는 만성 림프구성 백혈병 환자에게 약 25mg/일의 양으로 투여될 수 있다.

<69> 한 구현예에서, 3-(4-아미노-1-옥소- 1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)의 추천되는 시작 복용량은 하루당 10mg 이다. 상기 복용량은 매주마다 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 and 50 mg/일로 상승할 수 있다. 초기에 10mg으로 복용하고 Revlimid® 치료를 시작한 첫 4주 후 내 또는 그 후에 저혈소판증 또는 호중성백혈구감소증이 진행되는 것을 경험한 환자는 혈소판 계산 또는 절대 중성구 계산(ANC)에 따라 그 복용량을 조절할 수 있다.

<70> **제2 활성 성분과 조합 치료**

<71> 본 발명의 특정 방법은 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물을 하나 이상의 제2 활성 성분과 조합 및/또는 방사선 치료, 수혈, 또는 외과수술과 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 면역조절 화합물의 예시는 본 출원에 기재되었다(예, 면역조절 화합물 섹션 참고). 또한, 제2 활성 성분의 예시도 본 출원에 기재되었다(예, 제2 활성 성분 섹션 참조).

<72> 본 발명의 면역조절 화합물 및 제2 활성 성분의 환자에게의 투여는 동일한 또는 다른 투여 경로로 동시에 또는 순서대로 수행될 수 있다. 특정한 활성 성분이 적용되는 특정한 투여 경로의 적합성은 그 활성 성분 자체(예, 혈류에 유입되기 전에 분해없이 경구 투여될 수 있는지 여부) 및 치료되는 질병에 의존할 것이다. 본 발명의 면역조절 화합물의 바람직한 투여 경로는 경구이다. 본 발명의 제2 활성 성분 또는 성분들의 바람직한 투여 경로는 당업자에게 알려져 있다. 예, Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56^{th} ed., 2002) 참조.

<73> 본 발명의 한 구현예에서, 상기 제2 활성 성분은 약 1 내지 1,000 mg, 약 5 내지 500 mg, 약 10 내지 375 mg, 또는 약 50 내지 200 mg의 양으로 하루에 한 번 내지 두 번 정맥으로 또는 피하조직으로 투여될 수 있다. 상기 제2 활성 성분의 특정한 양은 사용되는 특정한 제제, 치료 또는 관리되는 질병의 유형, 질병의 중증도 및 단계, 및 환자에게 현재 투여되는 본 발명의 면역조절 화합물과 선택적인 추가적 활성 성분의 양에 의존한다. 특정한

구현예에서, 상기 제2 활성 성분은 리툭시맙(rituximab), 오블리머센(oblimersen)(Genasense®), GM-CSF, G-CSF, EPO, 탁소테레(taxotere), 이리노테칸(irinotecan), 다카르바진(dacarbazine), 트랜스레틴산(transretinoic acid), 토포테칸(topotecan), 펜톡시필린(pentoxifylline), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 덱사메타손(dexamethasone), 빈크리스틴(vincristine), 독소루비신(doxorubicin), COX-2 억제제, IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, 비노렐빈(vinorelbine), 또는 이들의 조합이다.

<74> 특정한 구현예에서, 본 발며의 면역조절 화합물은 백혈병 환자에게 리툭시맙와 조합하여 투여된다. 특정 구현예에서, Revlimid® 하루당 약 5 내지 25 mg의 양으로 만성 림프구성 백혈병 환자에게 375 mg/m^2 양의 리툭시맙과 조합되어 투여된다.

<75> 다른 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 플루다라빈, 카르보플라틴, 및/또는 토포테칸과 조합하여 난치성 또는 재발성 또는 고위험 급성 골수성 백혈병 환자에게 투여된다.

<76> 다른 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 리포소말 다우노루비신, 토포테칸, 및/또는 시타라빈과 조합하여 불량성 핵형 급성 골수모구성 백혈병 환자에게 투여된다.

<77> 다른 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 단독으로 또는 빈블라스틴 또는 플루다라빈과 같은 제2 활성 성분과 조합하여 이에 제한되는 것은 아니지만 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 피부 B-세포 림프종, 광범위 대B-세포 림프종 또는 재발성 또는 난치성 양성 소포림프종을 포함하는 다양한 유형의 림프종 환자에게 투여된다.

<78> 다른 구현예에서, GM-CSF, G-CSF 또는 EPO는 약 1 내지 약 750 mg/m^2의 양으로, 바람직하게는 약 25 내지 약 500 mg/m^2의 양으로, 더 바람직하게는 약 50 내지 약 250 mg/m^2의 양으로, 가장 바람직하게는 약 50 내지 약 200 mg/m^2의 양으로 4 주 또는 6 주 순환으로 약 5 일 동안 피하조직으로 투여된다. 어떤 구현예에서, GM-CSF는 약 60 내지 500 mcg/m^2의 양을 2 시간 동안 정맥으로, 또는 약 5 내지 12 mcg/m^2/일의 양을 피하조직으로 투여될 수 있다. 특정한 구현예에서, G-CSF는 초기에 약 1 mcg/kg/일의 양으로 피하조직으로 투여될 수 있으며 총 과립구 개수의 증가에 따라 조절될 수 있다. G-CSF의 유지 복용량은 약 300(작은 환자에게) 또는 480 mcg의 양으로 피하조직으로 투여될 수 있다. 어떤 구현예에서, EPO는 약 10,000 Unit의 양으로 주당 3 번 피하조직으로 투여될 수 있다.

<79> 또한, 본 발명은 환자에게 안전하고 유효할 수 있는 항암 약물 또는 제제의 복용량을 증가하는 방법으로서, 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물을 환자(예, 인간)에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 방법에 의해 효과를 얻을 수 있는 환자는 혈액, 피부, 피하조직, 림프절, 뇌, 폐, 간, 뼈, 창자, 결장, 심장, 이자, 부신, 신장, 전립선, 유방, 직장결장, 또는 이들의 조합의 특정 암을 치료하기 위한 항암 약물과 연관된 역효과를 겪을 수 있는 환자들이다. 본 발명의 면역조절 화합물의 투여는 역효과의 심각성 또는 항암제의 양의 제한을 완화시키거나 저하시킨다.

<80> 한 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 환자에게 항암 약물의 투여와 연관된 역효과 발생하기 전 또는 그 동안 또는 그 후에 약 0.10 내지 150 mg, 바람직하게는 1 내지 50 mg, 더 바람직하게는 약 5 내지 25 mg의 양으로 매일 경구 투여될 수 있다. 특정한 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만 호중성 백혈구감소증(neutropenia) 또는 저혈소판증(thrombocytopenia)와 같은 항암 약물과 연관된 역효과를 피하기 위해 헤파린, 아스피린, 코우마딘, 또는 G-CSF와 같은 특정 제제와 조합하여 투여된다.

<81> 다른 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물을, 이에 제한되는 것은 아니지만, 외과수술, 면역치료, 생물학적 치료, 방사선 치료, 또는 현재 암의 치료, 예방 또는 관리에 사용되는 다른 비약물계 치료와 같은 종래의 치료법과 결합(예, 이전, 하는 동안 또는 이후)하여 투여하는 것을 포함하는 암의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 포함한다. 본 발명의 면역조절 화합물과 종래 치료법의 결합사용은 어떤 환자에게 기대하지 못한 효과를 갖는 특이한 치료 요법을 제공할 수 있다. 이론에 제한되지 않는다면, 본 발명의 면역조절 화합물은 종래 치료법과 동시에 주어지는 경우에 추가적 또는 상승 효과를 제공할 수 있다.

<82> 본 출원에서 다른 곳에서 서술한 바와 같이, 본 발명은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 외과수술, 화학적 치료, 방사선 치료, 호르몬 치료, 생물학적 치료 및 면역치료를 포함하는 종래의 치료법과 연관된 역효과 또는 바라지

않는 효과를 저하, 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다. 본 발명의 면역조절 화합물 및 다른 활성 성분은 종래 치료법과 연관된 역효과의 발생하기 전 또는 그 동안 또는 그 후에 환자에게 투여될 수 있다.

<83> 한 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 약 0.10 내지 약 150 mg의 양으로, 바람직하게는 약 1 내지 50 mg의 양으로, 더 바람직하게는 5 내지 25 mg의 양으로 단독으로, 또는 본 출원에 기재된 제2 활성 성분(예, 제2 활성 성분 섹션 참조)과 결합하여, 종래 치료법의 사용 전에 또는 그 동안에 또는 그 후에 매일 경구 투여될 수 있다.

<84> **이식 치료법에의 사용**

<85> 본 발명의 화합물은 이식대숙주병(Graft Versus Host Disease, GVHD)의 위험을 저하하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 이식 치료법과 결합하여 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 포함한다.

<86> 당업자에게 알려진 바와 같이, 암의 치료는 종종 그 질병의 단계 및 메커니즘에 근거한다. 예를 들면, 불가피한 백혈병 전환이 암의 특정 단계에서 진행됨에 따라, 말초혈액 줄기세포, 조혈간세포 제제 또는 골수의 이식이 필요할 수도 있다. 본 발명의 면역조절 화합물 및 이식 치료법의 결합사용은 특이하고 기대하지 못한 상승작용을 제공한다. 특히, 본 발명의 면역조절 화합물은 암 환자에게 이식 치료법과 동시에 주어지는 경우에 추가적이거나 상승 효과를 제공할 수 있는 면역조절 활성을 나타낸다.

<87> 본 발명의 면역조절 화합물은 이식의 침습성 시술 및 GVHD의 위험과 연관된 합병증을 저하시키도록 이식 치료법에 결합되어서 작용할 수 있다. 본 발명은, 제대혈, 태반혈, 말초혈액 줄기세포, 조혈간세포 제제 또는 골수의 이식 전, 그 동안 또는 그 후에 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물을 환자(예, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 포함한다. 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한 줄기세포의 예시는 R. Hariri et al에 의한 미국특허공보 제2002/0123141호, 제2003/0235909호 및 제2003/0032179호에 개시되어 있으며, 이 전체가 본 출원에 참고문헌으로 통합된다.

<88> 상기 방법의 한 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 말초혈액 전구세포 자가이식 전에 또는 그 동안 또는 그 후에 백혈병 환자에게 투여된다.

<89> 다른 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 줄기세포 이식 후에 재발성 백혈병 환자에게 투여된다.

<90> **순환 치료법(CYCLING THERAPHY)**

<91> 어떤 구현예에서, 본 발명의 예방적 또는 치료적 제제는 환자에게 순환적으로 투여된다. 일정 주기의 시간 동안 활성 성분의 투여, 그 후의 일정 주기의 시간 동안의 휴식 및 이러한 순차적 투여의 반복과 관련된다. 순환 치료법은 하나 이상의 상기 치료법에 대한 저항성의 진행을 저하시킬 수 있고, 상기 치료법들 중의 하나의 부작용을 피하거나 저하시킬 수 있고, 및/또는 치료의 효과를 개선할 수 있다.

<92> 결과적으로, 본 발명의 특정 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 약 1 주 또는 2 주의 휴식 기간과 함께 4 주 내지 6 주 내에 순환적으로 단일 또는 분할된 복용량으로 매일 투여된다. 또한, 본 발명은 복용 순환의 주기, 횟수 및 길이를 증가시킬 수 있다. 그리고, 본 발명의 다른 특정 구현예는 본 발명의 면역조절 화합물이 단독으로 투여되는 경우에, 통상적인 것보다 더 많은 순환의 투여를 포함한다. 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 통상적으로는 제2 활성 성분이 투여되지 않는 환자에게 복용-한계 독성을 야기할 수도 있는 많은 횟수의 순환 동안 투여된다.

<93> 다른 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 약 0.10 내지 약 150 mg/d 의 복용량으로 3 주 또는 4 주 동안 연속적으로 매일 투여되고 1 주 내지 2 주의 휴식기를 갖는다. 특정 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 4 주 또는 6 주 순환에서 3 주 내지 4 주 동안 약 1 내지 50 mg/일의 양으로, 바람직하게는 약 25 mg/일의 양으로 투여되고, 1 주 내지 3주의 휴식기를 갖는다.

<94> 바람직한 구현예에서, 3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)은 28 일 순환에서 백혈병 환자에게 21일 동안 하루당 약 0.10 내지 약 150 mg의 양으로 투여되고, 7 일 간 휴식기를 갖는다. 가장 바람직한 구현예에서, 3-(4-아미노-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)은 28 일 순환에서 난치성 또는 재발성 만성 림프구성 백혈병 환자에게 21일 동안 하루당 약 25 mg

의 양으로 투여되고, 7 일 간 휴식기를 갖는다.

<95> 본 발명의 한 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물 및 제2 활성 성분은 4 내지 6 주의 순환 동안 경구 투여되며, 본 발명의 면역조절 화합물은 제2 활성 성분보다 30 내지 60 분 전에 투여된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 면역조절 화합물은 경구 투여되며, 제2 활성 성분은 정맥내주입으로 투여된다.

<96> 특정 구현예에서, 한 순환은 약 10 내지 약 25 mg/일의 Revlimid® 및 약 50 내지 750 mg/m^2/일의 제2 활성 성분의 3 내지 4 주 동안 매일 투여 및 그 후 1 또는 2 주의 휴식기를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 리툭시맙은 추가적 활성 성분로서 375 mg/m^2의 양으로 난치성 또는 재발성 만성 림프구성 백혈병 환자에게 투여될 수 있다. 통상적으로, 결합 치료가 환자에게 투여되는 동안에 순환의 횟수는 약 1 내지 약 24 순환, 더 통상적으로는 약 2 내지 약 16 순환, 더욱 더 통상적으로는 약 4 내지 약 3 순환일 수 있다.

<97> **약학적 조성물 및 복용 형태**

<98> 약학적 조성물은 개별적인 단일 유닛 복용 형태의 제조로 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물 및 복용 형태는 본 발명의 면역조절 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물 및 복용 형태는 하나 이상의 부형제(excipient)를 더 포함할 수 있다.

<99> 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 추가적 활성 성분을 포함할 수 있다. 결과적으로, 본 발명의 약학적 조성물 및 복용 형태는 본 출원에 기재된 상기 활성 성분(예, 본 발명의 면역조절 화합물 및 제2 활성 성분)을 포함한다. 선택적인 제2의 또는 추가적인 활성 성분의 예시는 본 출원에 기재되어 있다(예, 제2 활성 성분 섹션 참조).

<100> 본 발명의 단일 유닛 복용 형태는 환자에게 경구, 점막(예, 코, 혀밑, 질, 볼, 또는 직장), 비경구(예, 피하, 정맥내, 일시주사, 근육내, 또는 동맥내), 국소(예, 점안약 또는 다른 눈 제제), 경피(transdermal 또는 transcutaneous) 투여하기에 적합하다. 복용 형태의 예시는, 이에 제한되는 것은 아니지만: 정제(tablets); 캐플릿(caplets); 연질 탄성 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐(capsules); 카세(cachets); 구내정제(troches); 로젠지(lozenges); 분산제(dispersions); 좌약(suppositories); 분말(powders); 에어로졸(aerosols)(예, 코 스프레이 또는 흡입기); 겔(gels); 서스펜션(예, 수성 또는 비수성 액체 서스펜션, 친수성유화 에멀젼(oil-in-water emulsions), 또는 친유성수화(water-in-oil) 액체 에멀젼), 용액, 및 엘릭시르를 포함하는 환자에게 구강 또는 점막 투여에 적합한 액체 복용 형태; 환자에게 비경구 투여에 적합한 액체 복용 형태; 국소 투여에 적합한 점안액 또는 다른 눈 제제; 및 무균 고형분(예, 결정성 또는 무정형 고형분)을 포함하며, 액체 복용 형태가 환자에게 비경구적 투여에 적합하도록 재구성될 수 있다.

<101> 본 발명의 복용 형태의 조성, 형태 및 유형은 통상적으로 그 용도에 따라 다양할 수 있다. 예를 들면, 질병의 급성 치료에 사용되는 복용 형태는 하나 이상의 상기 활성 성분들을 동일 질병의 만성 치료에 사용되는 복용 형태에서 포함되는 것보다 더 많은 양으로 포함할 수 있다. 유사하게, 비경구 복용 형태는 하나 이상의 활성 성분들을 동일 질병의 치료에 사용되는 경구 복용 형태보다 더 적은 양으로 포함할 수 있다. 본 발명에 포함되는 특정 복용 형태의 서로 다양할 수 있는 여러 방식은 당업자에게 자명할 것이다. 예, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) 참조.

<102> 통상적인 약학적 조성물 및 복용 형태는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 적절한 부형제들이 약학 분야의 당업자에게 잘 알려져 있으며, 적절한 부형제들의 비제한적인 예시들이 본 출원에서 제공된다. 특정 부형제가 약학적 조성물 또는 복용 형태에 통합되기에 적절한지 여부는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 상기 복용 형태가 환자에게 투여되는 방식을 포함하는, 당분야에 잘 알려진 다양한 인자에 의존한다. 예를 들면, 정제와 같은 경구 복용 형태는 비경구 복용 형태에 사용되기에 적합하지 않은 부형제들을 포함할 수 있다. 또한, 특정 부형제의 적합성은 복용 형태 내의 특정 활성 성분에 의존한다. 예를 들면, 어떤 활성 성분의 분해가 락토오스와 같은 어떤 부형제에 의해 또는 물에 노출되는 경우에 촉진될 수 있다. 1차 또는 2차 아민을 포함하는 활성 성분은 특히 그러한 촉진된 분해에 민감하다. 결과적으로, 본 발명은, 만약 있다면, 소량의 락토오스 및 다른 모노- 또는 디-사카라이드를 포함하는 약학적 조성물 및 복용 형태를 포함한다. 여기에 사용된 바와 같이, 상기 용어 "락토오스 프리"는 존재하는 락토오스의 양이, 만약 있다면, 활성 성분의 분해 속도를 실질적으로 증가하기에 불충분한 것을 의미한다.

<103> 본 발명의 락토오스-프리 조성물은 당분야에 잘 알려지고, 예를 들면 U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (200

2)에 열거된 부형제들을 포함할 수 있다. 일반적으로, 락토오스-프리 조성물은 활성 성분, 바인더/필러, 및 윤활제를 약학적으로 호환성있고 약학적으로 허용가능한 양으로 포함한다. 바람직한 락토오스-프리 복용 형태는 활성 성분, 미세결정 셀룰로오스, 선-젤라틴화된(pre-gelatinized) 전분, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

<104> 물이 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문에, 본 발명은 활성 성분을 포함하는 무수 약학적 조성물 및 복용 형태를 더 포함한다. 예를 들면, 물의 첨가(예, 5%)는 저장기간 또는 시간에 따른 제형의 안정성과 같은 특성을 결정하기 위해 약학 분야에서 장기간 저장을 자극하는 수단으로 널리 허용된다. 예, Jens T. Carstensen, Drug Stability:, Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80 참조. 사실상, 물과 열은 일부 화합물의 분해를 촉진한다. 따라서, 일반적으로 수분 및/또는 습기를 제형의 제조, 조절, 포장, 저장, 선적 및 사용 동안에 접하기 때문에, 제형에 미치는 물의 영향은 매우 중대할 수 있다.

<105> 본 발명의 무수 약학적 조성물 및 복용 형태는 무수 또는 저습 함유 성분 및 저수분 또는 저습기 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 만약 제조, 포장 및/또는 저장 동안에 수분 및/또는 습기와 실질적인 접촉이 예상된다면, 1차 또는 2차 아민을 포함하는 적어도 하나의 활성 성분 및 락토오스를 포함하는 약학적 조성물 및 복용 형태는 바람직하게는 무수물이다.

<106> 무수 약학적 조성물은 그 무수 성질이 유지되도록 제조되고 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 바람직하게는 물에 노출되는 것을 방지하기 위해 알려진 물질을 사용하여 포장되며, 적절한 규정화된 키트에 포함될 수 있다. 적절한 포장의 예시들은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 밀봉된 호일, 플라스틱, 유닛 복용량 저장기(예, 유리병), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함한다.

<107> 본 발명은 활성 성분이 분해되는 속도를 저하시키는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 복용 형태를 더 포함한다. 그러한 화합물들은, 이하 "안정화제"라고 지칭하며, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아스코르브산과 같은 항산화제, pH 버퍼, 또는 염 버퍼를 포함한다.

<108> 부형제의 양 및 유형과 같이, 복용 형태 내의 활성 성분의 양과 특정 유형은 이에 제한되는 것은 아니지만, 환자에게 투여되는 경로와 같은 요인에 따라 다를 수 있다. 그러나, 본 발명의 통상적인 복용 형태는 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물을 약 0.10 내지 약 150 mg의 양으로 포함한다. 통상적인 복용 형태는 보 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접물 또는 전구약물을 약 0.1, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 50, 100, 150 또는 200 mg의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 바람직한 복용 형태는 3-(4-아미노-1-옥소- 1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)을 약 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 또는 50 mg의 양으로 포함한다. 통상적인 복용 형태는 제2 활성 성분을 약 1 내지 1000 mg, 약 5 내지 500 mg, 약 10 내지 350 mg, 또는 약 50 내지 200 mg의 양으로 포함한다. 물론, 항암 약물의 상기 특정 양은 사용되는 특정 제제, 치료되거나 관리되는 암의 유형, 및 본 발명의 면역조절 화합물 및 환자에게 동시에 투여되는 어떤 선택적인 추가적 활성 성분의 양에 의존할 것이다.

<109> **경구 복용 형태**

<110> 경구 투여에 적합한 본 발명의 약학적 조성물은 이에 제한되는 것은 아니지만, 정제(예, 씹을 수 있는 정제), 캐플릿, 캡슐, 및 액체(예, 향미있는 시럽)와 같은 구체적인 복용 형태로 존재할 수 있다. 그러한 복용 형태는 활성 성분을 미리 정해진 양으로 포함하며, 당업자에게 잘 알려진 조제 방법으로 제조될 수 있다. generally, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) 참조.

<111> 한 구현예에서, 바람직한 복용 형태는 3-(4-아미노-1-옥소- 1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)을 약 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 또는 50 mg의 양으로 포함하는 캡슐 또는 정제이다. 특정한 구현예에서, 바람직한 캡슐 또는 정제 복용 형태는 3-(4-아미노-1-옥소- 1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)을 약 5 또는 10 mg의 양으로 포함한다.

<112> 본 발명의 통상적인 경구 복용 형태는 종래의 약학적 조제 기술 기술에 따라 적어도 하나의 부형제와 상기 활성 성분들을 밀접히 결합된 혼합물로서 조합함으로써 제조된다. 부형제들은 투여를 위해 원하는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들면, 경구 액체 또는 에어로졸 복용 형태에 사용되기에 적합한 부형제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 및 착색제를 포함한다. 고형 경구 복용 형태(예, 분말, 정제, 캡슐, 및 캐플릿)에 사용되에 적합한 부형제의 예시는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 전분, 당, 미세결정 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 바인더, 및 붕해제를 포함한다.

<113> 투여의 용이함 때문에 정제 및 캡슐은 가장 유리한 경구 복용 형태를 대표하며, 이 경우 고형 부형제가 적용될 수 있다. 원한다면, 정제는 표준적인 수성 또는 비수성 기술로써 코팅될 수 있다. 그러한 복용 형태는 어떠한 조제방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 약학적 조성물 및 복용 형태는 상기 활성 성분과 액체 담체 또는 미세하게 분리된 고형 담체 또는 그 모두를 규격화되고 밀접하게 혼합한 후, 그 산물을 요구되는 형태로 형상화함으로써 제조될 수 있다.

<114> 예를 들면, 정제는 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적절한 기계에서 상기 활성 성분을 분말 또는 과립과 같이 자유롭게 흐를 수 있는 형태로 압축하고, 선택적으로 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 상기 분말화된 화합물의 혼합물을 적절한 기계에서 몰딩함으로써 제조될 수 있다.

<115> 본 발명의 경구 복용 형태에서 사용될 수 있는 부형제의 예시는 이에 제한되는 것은 아니지만, 바인더, 필러, 붕해제, 및 윤활제를 포함한다. 약학적 조성물 및 복용 형태에서 사용하기 적합한 바인더는 이에 제한되는 것은 아니지만, 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 다른 전분, 젤라틴, 아카시아와 같은 천연 또는 합성 검(gums), 소듐 알기네이트, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말 트라가칸트(tragacanth), 구아검, 셀룰로오스 및 그 유도체(예, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 선젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(예, 제2208호, 제2906호, 제2910호), 미세결정 셀룰로오스, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

<116> 미세결정 셀룰로오스의 적절한 형태는 이에 제한되는 것은 아니지만, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA의 제품)로서 판매되는 물질, 및 그 혼합물을 포함한다. 특정한 바인더는 미세결정 셀룰로오스와 AVICEL RC-581로 판매되는 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스의 혼합물이다. 적절한 무수 또는 저수분 부형제 또는 첨가제는 AVICEL-PH-103™ 및 전분 1500 LM을 포함한다.

<117> 여기에 기재된 약학적 조성물 및 복용 형태에서 사용하기에 적합한 필러의 예시는 이에 제한되는 것은 아니지만, 탈크, 칼슘 카보네이트(예, 과립 또는 분말), 미세결정 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산(silicic acid), 소르비톨, 전분, 선젤라틴화된 전분, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물에서 바인더 또는 필러는 통상적으로 약학적 조성물 또는 복용 형태 중 약 50 내지 99 중량%로 존재한다.

<118> 붕해제는 본 발명의 조성물에서 사용되어 정제가 수성 환경에 노출되면 분해되도록 한다. 너무 많은 붕해제를 포함하는 정제는 저장 시 분해될 수도 있는 반면, 너무 적은 양으로 포함하면 요구되는 조건에서 요구되는 속도로 분해되지 않을 수도 있다. 따라서, 상기 활성 성분의 방출이 불리하게 변경되지 않도록 너무 많지도 않고 너무 적지도 않은 충분한 양의 붕해제가 사용되어 본 발명의 고형 경구 복용 형태를 형성한다. 사용되는 붕해제의 양은 제형의 유형에 근거하여 다양하며, 당업자에게 용이하게 인식될 수 있다. 통상적인 약학적 조성물은 붕해제를 약 0.5 내지 약 15 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 중량% 포함한다.

<119> 본 발명의 약학적 조성물 및 복용 형태에서 사용될 수 있는 붕해제는 이에 제한되는 것은 아니지만, 아가-아가(agar-agar), 알긴산(alginic acid), 칼슘 카보네이트, 미세결정 셀룰로오스, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 폴라크릴린 포타슘, 소듐 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 선젤라틴화된 전분, 다른 전분, 점토(clay), 다른 알긴(algins), 다른 셀룰로오스, 검, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

<120> 본 발명의 약학적 조성물 및 복용 형태에서 사용될 수 있는 윤활제는 이에 제한되는 것은 아니지만, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 미네랄 오일, 경(light) 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 소듐 라우릴 술페이트, 탈크, 수소화 식물성 오일(예, 땅콩 오일, 면실 오일, 해바라기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 및 콩 오일), 아연 스테아레이트, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 아가(agar), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 추가적인 윤활제는, 예를 들면 실로이드 실리카겔(AEROSIL200, W.R. Grace Co.사, Baltimore, MD), 합성 실리카겔의 응집된 에어로졸(Degussa Co.사, Piano, TX), CAB-O-SIL(발열성 디옥사이드 제품, Cabot Co.사, Boston, MA), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 만약 사용한다면, 윤활제는 통상적으로 통합되는 약학적 조성물 또는 복용 형태 중 약 1 중량% 이하의 양으로 사용된다.

<121> 본 발명의 바람직한 고형 경구 복용 형태는 본 발명의 면역조절 화합물, 무수 락토오스, 미세결정 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 스테아르산, 무수 실리카 콜로이드, 및 젤라틴을 포함한다.

<122> **복용 형태의 지연 방출**

<123> 본 발명의 활성 성분은 당업자에에 잘 알려진 조절된 방출 수단 또는 전달 수단에 의해 투여될 수 있다. 예시는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 미국특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 및 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 제5,733,566호에 개시된 것을 포함하여, 그 전체가 본 출원에 참고문헌으로 통합된다. 그러한 복용 형태는, 다양한 비율에서 요구되는 방출 프로파일을 제공할 수 있는, 예를 들면, 하이드로프로필메틸 셀룰로오스, 다른 고분자 매트릭스, 겔, 삼투막, 삼투시스템, 다중층 코팅, 미세입자, 리포솜, 마이크로스피어, 또는 이들의 조합을 사용하여 느린 또는 조절된 방출을 제공하도록 사용될 수 있다. 당업자에게 알려진 적절한 조절된 방출 제형은 여기에 기재된 것들을 포함하며, 본 발명의 상기 활성 성분과 함께 사용되도록 용이하게 선택될 수 있다. 따라서 본 발명은 조절된 방출을 위해 개조된, 이에 제한되는 것은 아니지만, 정제, 캡슐, 젤캡(gelcaps), 및 캐플릿과 같은 경구 투여에 적합한 단일 유닛 복용 형태를 포함한다.

<124> 모든 조절된 방출 약학적 제품은 비조절된 것들에 의해 얻을 수 있는 약물 치료를 개선하는 공통된 목적을 갖는다. 이상적으로, 의학적 치료에서 최적으로 설계된 조절된 방출 제형의 사용은 최소한의 시간 내에 질병을 치료하거나 조절하도록 적용되는 약물 물질을 최소한으로 사용하는 것에 특징이 있다. 조절된 방출 제형의 장점은 약물 활성의 연장, 복용 주기의 감소, 및 환자 순응도의 개선을 포함한다. 추가적으로 조절된 방출 제형은 활성의 개시 시간 또는 약물의 혈액 농도와 같은 다른 특징에 영향을 미치도록 사용될 수 있으며, 부작용(예, 역효과)의 발생에 영향을 줄 수 있다.

<125> 대부분의 조절된 방출 제형은 요구되는 치료 효과를 신속하게 나타낼 수 있는 약물(활성 성분)의 양을 초기에 방출하고, 연장된 시간 주기에 따라 치료 또는 예방 효과의 수준을 유지하는 약물의 다른 양을 점차적이며 연속적으로 방출하도록 설계된다. 신체 내에서 약물의 일정한 농도를 유지하기 위해, 상기 약물은 인체 내에서 대사되고 배설되는 약물의 양을 대체할 수 있는 속도로 복용 형태로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 조절된 방출은 이에 제한되는 것은 아니지만, pH, 온도, 효소, 물, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하는 다양한 조건에 의해 자극될 수 있다.

<126> **비경구 복용 형태**

<127> 비경구 복용 형태는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 피하, 정맥 내(일시주사 포함), 근육 내, 및 동맥 내를 포함하는 다양한 경로를 통해 환자에게 투여될 수 있다. 이런 투여는 통상적으로 오염물질에 대한 환자의 자연적인 방어를 우회하기 때문에, 비경구 복용 형태는 환자에게 투여하기 전에 바람직하게는 살균되거나 또는 살균될 수 있다. 비경구 복용 형태의 예시는 이에 제한되는 것은 아니지만, 주사용으로 준비된 용액, 주사용으로 약학적으로 허용가능한 비이클 내에서 용해되거나 분산되도록 준비된 고형 제품, 주사용으로 준비된 서스펜션, 및 에멀젼을 포함한다.

<128> 본 발명의 비경구 복용 형태를 제공하기 위해 사용될 수 있는 적절한 비이클은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예시는, 이에 제한되는 것은 아니지만, USP 주사용 물; 이에 제한되는 것은 아니지만, 소듐 클로라이드 주사, 링거 주사, 덱스트로스 주사, 덱스트로스 및 소듐 클로라이드 주사 및 락테이트 링거 주사와 같은 수성 비이클; 이에 제한되는 것은 아니지만, 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은 물-혼화성 비이클; 및 이에 제한되는 것은 아니지만, 옥수수 오일, 면실 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트와 같은 비수성 비이클을 포함한다.

<129> 또한, 여기에 기재된 하나 이상의 활성 성분의 용해도를 증가시키는 화합물이 본 발명의 비경구 복용 형태에 통합될 수 있다. 예를 들면, 시클로덱스트린 및 그 유도체가 본 발명의 면역조절 화합물 및 그 유도체의 용해도를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 예, 본 출원에 참고문헌으로 통합되는 미국특허 제5,134,127호 참조.

<130> **국소 및 점막 복용 형태**

<131> 본 발명의 국소 및 점막 복용 형태는 이에 제한되는 것은 아니지만, 스프레이, 에어로졸, 용액, 에멀젼, 서스펜션, 점안액 또는 다른 눈 제제, 또는 당업자에게 알려진 다른 형태를 포함한다. 예, 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 내의 점막 조직을 치료하기 위해 적절한 복용 형태가 구강 세척액(mouthwash) 또는 구강 겔로서 제조될 수 있다.

<132> 본 발명에 의해 포함되는 국소 및 점막 복용 형태를 제공하기 위해 사용될 수 있는 적절한 부형제(예, 담체 또

는 희석제) 및 다른 물질은 약학 분야의 당업자에게 잘 알려져 있으며, 주어진 약학적 조성물 또는 복용 형태가 적용될 특정 조직에 의존한다. 알려진 사실에 따라, 통상적인 부형제는 이에 제한되는 것은 아니지만, 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 미네랄 오일, 및 용액, 에멀젼 또는 겔을 형성하기 위한 이들의 혼합물을 포함하며, 무독성이고 약학적으로 허용가능하다. 또한 필요하다면, 보습제 또는 습윤제가 약학적 조성물 및 복용 형태에 첨가될 수 있다. 그러한 첨가적 성분의 예시는 당분야에 잘 알려져 있다. 예, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 16^{th} 및 18^{th} eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990) 참조.

<133> 또한, 약학적 조성물 또는 복용 형태의 pH가 하나 이상의 활성 성분의 전달을 개선하기 위해 조절될 수 있다. 유사하게, 용매 담체의 극성, 이온강도, 또는 긴장성(tonicity)이 전달을 개선하기 위해 조절될 수 있다. 또한 스테아레이트와 같은 화합물이 첨가되어 전달을 개선하기 위해 하나 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친유성을 유리하게 선택할 수 있다. 이런 점에서, 스테아레이트는 지질 비이클로서, 에멀젼화 제제 또는 계면활성제로서, 및 전달-강화 또는 침투-강화 제제로서 제형에 작용할 수 있다. 상기 활성 성분들의 다른 염, 수화물 또는 용매화물이 결과 조성물의 특성을 더 조절하기 위해 사용될 수 있다.

실 시 예

<135> 본 발명의 어떤 구현예들이 이하의 비제한적인 실시예로서 설명된다.

<136> **독성학 연구**

<137> 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)의 심장혈관 및 호흡 기능에 미치는 효과가 마취된 개를 대상으로 조사되었다. 두 군의 비이글 개(2/성별/군)가 사용되었다. 한 군은 비이클 세 복용량을 받고, 다른 군은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 증가하는 복용량(2, 10, 및 20 mg/kg)을 받았다. 모든 경우에서, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 또는 비이클의 복용량은 목정맥 주입을 통해 적어도 30분의 간격으로 구분되어 연속적으로 투여되었다.

<138> 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온에 의해 유도된 심장혈관 및 호흡 변화는 비이클 조절 군에 비하여 모든 복용량에서 최소였다. 상기 비이클 군과 치료 군 사이의 통계적으로 중요한 차이는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 작은 복용량의 투여 후에 동맥 혈압의 작은 증가(94 mmHg 내지 101 mmHg)이다. 이 효과는 약 15분 간 지속되었으며, 높은 복용량에서는 나타나지 않았다. 대퇴 혈류, 호흡 파라미터, 및 Qtc 간격의 편차는 상기 조절 및 치료 군 모두에서 공통되었으며 치료와 관련된 것으로 고려되지 않는다.

<139> **환자에 대한 임상 연구**

<140> **1. 만성 림프구성 백혈병의 치료**

<141> 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)이 난치성 또는 재발성 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자에게 28일 순환으로 21일 동안 하루당 25 mg의 양으로 경구 투여되고 7일 간 휴식하였다. 나이 중앙값이 64세(범위:47~75)인 27 명의 환자를 대상으로 하였다. 17 명의 환자가 단계 III 또는 IV 질환을 가졌다. 절대 림프구 수가 0, 7 및 30 일에 측정되었다. NCI-WG 1996 기준을 사용하여 30 일 및 월간으로 반응이 측정되었다. 안정된 질병 또는 개선되는 반응을 보이는 환자들은 최대 12 월 동안 치료를 계속하였으며, 질환이 진행되는 환자들은 Revlimid®에 리툭시맙(375 mg/m^2)을 받았다. 적어도 2 달간의 치료가 완료되었다면 환자들은 반응이 평가가능한 것으로 고려되었다.

<142> 모든 환자에게 독성 측정이 가능하였고, 18 명 중 13 명이 반응 평가가 가능하였다. 치료받은 9 명의 환자는 먼저 반응 평가를 하였다. 5 명의 환자가 완료된 반응을 보였으며, 4 명의 환자가 부분적인 반응을 보였다. 3 명의 환자는 안정된 질병(치료가 계속됨)을 보였다. 13 명의 평가가능한 환자에서 전체 반응율은 69 % 였으며, 정의된 객관적 반응율(완료반응, 부분반응 및 안정된 질병)은 92.3 % 이었다. 단지 한 명의 환자가 3 월의 치료 후에 질병이 진행되었다.

<143> 독성 프로파일은 예상가능하였으며 관리가능하였다. 플래어 반응(flare reaction)(예, 림프절의 소팽윤, 코막힘 및/또는 발진)이 공통된 주목된 부작용이었다. 다른 부작용은 종양 용해 증후군, 3/4급 혈액 독성, 및 열적 호중성 백혈구감소증이었다.

<144> 상기 연구결과는 Revlimid®이 백혈병, 특히 만성 림프구성 백혈병의 치료에 효과적임을 보여준다.

<145> **2. 재발성 다발성 골수종의 치료**

<146> 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온(Actimid™)이 재발성/난치성 다발성 골수종 환자에게 투여되었다. Good Clinical Practices에 따라 연구가 수행되었다. 환자들은 적어도 18 세이었으며, 다발성 골수종이 분석되었고(혈청 및/또는 소변 내의 파라단백질을 사용하여), 치료가 적어도 2 순환 후에 치료에 대해 난치성인 것으로 고려되거나, 2 순환의 치료 후에 재발성인 것으로 고려되었다.

<147> Southwest Oncology Group(SWOG) 기준에 따라 그들의 이전 요법에서 진행되는 질병을 갖는 환자들이 난치성인 것으로 고려되었다. 완화 후 재발은 베이스라인 수준에서 M 요소가 >25% 상승; 이전에는 사라졌던 M 파라단백질의 재생성; 또는 방사선 사진으로 인식되는 용균성 뼈 병변(lytic bone lesions)의 크기 및 수의 분명한 증가로서 정의된다. 환자들은 탈리도미드로 이전 치료를 받았으며, 상기 치료에 저항성이 있을 수 있다. 0 내지 2의 Zubrod 수행 상태가 모든 환자에게 요구된다.

<148> 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온이 환자에게 4 주가 될 동안 1, 2, 5, 또는 10 mg/일로 투여되었으며; 각 복용 수준에서 3 명의 환자가 초기 대상이 되었다. 복용은 각 모니터링에서 거의 같은 시간에 수행되었으며; 모든 복용량이 금식 상태에서 투여되었다(복용 전 적어도 2 시간 및 복용 후 2 시간 금식). 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온 복용량이 제1 코호트(cohort)의 환자가 가장 낮은 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온 복용량(1 mg/일)을 받고 현재 복용량에서 안정성 및 인내도가 보장되는 더 높은 복용량 수준으로 상승되는 것와 같이 증가하는 형태로 투여되었다. 만일 3 명의 환자 중 한 명이 어떠한 복용량 수준에서 복용량 한계 독성(DLT)를 겪는다면, 3 명의 추가적 환자가 그 복용량에서 대상이 된다. 3 명의 추가적 환자 중 어느 누구도 DLT를 겪지 않는다면, 다음 복용 수준으로의 상승이 수행되며; MTD가 정해지거나 최대 일간 복용량(10 mg/일)에 이를 때까지 복용량의 상승이 유사한 형태로 이루어졌다. 그러나, 상기 대상이 된 3 명의 추가적 환자 중 1 명이 DLT를 겪는다면, MTD가 도달된 것이다. 만약 대상이 된 3 명의 추가적 환자 중 2 명 이상이 DLT를 겪는다면, MTD는 과도한 것으로 판정되고 3 명의 추가적 환자들은 상기 MTD를 확정한 진행된 복용량 수준에서 대상이 된다. MTD를 확인하고 나면, 4 명의 추가적 환자들이 그 복용 수준에서 대상이 되어 총 10 명의 환자가 MTD에서 치료된다.

<149> 약동태학적 파라미터의 분석을 위한 혈액 채취가 다음의 채취 스케줄에 따라 1 일 및 18 일에 수행되었다: 이전 복용, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 및 24 시간 이후 복용. 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온 농도의 결정을 위해 추가적인 혈액 시료가 각 주마다 수집되었다. 또한 총 소변 수집이 모인 소변에서 다음의 시간 간격에 따라 복용 후에 수행되었다: 0 내지 4, 4 내지 8, 8 내지 12, 및 12 내지 24 시간. 유해 사례, 바이탈 사인, ECGs, 임상 연구실 평가(혈액 화학, 혈액학, 림프구 표현형, 및 소변검사), 및 신체검사를 연구동안 특정 시간에 모니터링함으로써 안정성 평가가 수행되었다.

<150> 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온을 다발성 골수종 환자에게 단일 및 다중 복용량 투여한 후 얻어진 중간 약동태학 분석의 결과가 하기 표 1 및 표 2에 나타나 있다. 하기 데이터에서 재발성 다발성 골수종 환자에게 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온이 모든 복용량 수준에서 점차적으로 흡수되는 것을 알 수 있다. 최대 플라즈마 농도가 제 1 일의 복용 후 2.5시간과 2.8 시간 사이 및 제4주의 복용 후 3 시간과 4 시간 사이에서 중간 T_{max}에서 발생했다. 모든 복용량에서, 플라즈마 농도가 C_{max}에 도달한 후 단상 형태(monophasic manner)로 감소했다. 소멸상의 시작이 제1일 및 제4주에서 각각 복용 후 3 시간과 10 시간 사이에서 발생했다.

<151> 또한, 하기 데이터에서 4 주간의 복용 후에, 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온이 소량으로 누적되는 것을 알 수 있다(C_{max} 및 $AUC_{(0\sim\tau)}$에서 각각 평균 누적 비 ~1.02 내지 1.52 및 ~0.94 내지 1.62). 복용량이 증가함에 따라 C_{max} 및 $AUC_{(0\sim\tau)}$ 값의 복용량 비례 증가가 있다. 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온의 5 배 더 높은 복용량은 제1일 및 제4주에서 각각 3.2 및 2.2 배의 C_{max} 증가를 산출했다. 유사하게, 복용량의 5 배 증가는 제1일 및 제4주에서 각각 3.6 및 2.3 배의 $AUC_{(0\sim\tau)}$ 증가를 산출했다.

표 1

재발성 다발성 골수종 환자에서 Actimid™의 약동태학적 파라미터들

파라미터		1 mg (N=6)	2 mg (N=2)	5 mg (N=3)
1 일				
C_{max}	ng/mL	15.03 (4.04)	24.4* (12.1)	48.56 (14.03)
t_{max}	h	3.3 (2.6)	2.7* (0.3)	2.3 (0.3)
$AUC_{(0-\infty)}$	ng.h/mL	152.90 (36.62)	279.18 (51.10)	593.10 (335.23)
$AUC_{(0-\tau)}$		134.21 (27.14)	249.57 (29.26)	520.94 (267.32)
t½	h	7.3 (3.4)	6.3 (1.4)	6.5 (2.2)
CL/F	mL/min	114.75 (29.20)	121.43 (22.22)	182.31 (117.06)
Vz/f	L	69.55 (44.97)	65.31 (2.80)	87.24 (22.61)

t = 24시간 N/A = 이용불가능

<152>

표 2

재발성 다발성 골수종 환자의 다중 경구 복용(1, 2 및 5mg/일) 후 Actimid™의 약동태학적 파라미터

파라미터		1 mg (N=5)	2 mg (N=2)	5 mg (N=3)
4주				
C_{max}	ng/mL	23.20 (7.48)	30.05* (15.64)	58.07 (38.08)
t_{max}	h	3.6 (1.5)	2.8* (0.3)	5.0 (2.6)
$AUC_{(0-\infty)}$	ng.h/mL	N/A	N/A	N/A
$AUC_{(0-\tau)}$		239.31 (122.59)	269.36 (186.34)	597.24 (354.23)
t½	h	6.2* (0.6)	7.7 (2.8)	7.8 (4.0)
CL/F	mL/min	87.85 (48.48)	162.68 (112.54)	207.50 (175.41)
Vz/f	L	41.35* (8.84)	95.04 (35.39)	103.95 (27.25)

τ = 24 시간 N/A = 이용불가능

<153>

<154> *N = 3 환자

<155> **3. 재발성 다발성 골수종의 치료**

<156> 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®)의 2 상 1 연구가 수행되어 난치성 또는 재발성 다발성 골수종 환자의 최대 허용 복용량(maximum tolerated dose, MTD)을 확인하였다. 또한, 이 연구는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 증가되는 복용량이 4 주가 될 때까지 경구로 주어지는 경우에, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 안전성 프로파일에 특징을 갖는다. 환자의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 치료는 5 mg/일로 시작하여 10, 25, 및 50 mg/일로 상승되었다. 28 일 동안 할당된 복용량인 환자가 대상이 되었으며, 질병의 진행을 나타내지 않거나 복용량 한계 독성(DLT)를 겪지 않는 환자들에게는 선택적인 연장된 치료가 주어졌다. 환자들은 각 단계에서 유해 사례가 평가되었고, 이러한 사례들의 심각성이 National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria에 따라 등급이 매겨졌다. 만약 환자들이 DLT를 겪는 다면 환자들은 중지되었다.

<157> 이 연구에서, 27 명의 환자들이 대상이 되었다. 모든 환자들은 재발성 다발성 골수종을 갖고 있었으며 18 명(72%)이 구조 치료에 난치성이었다. 상기 환자들 중에서, 15 명이 이전에 줄기세포 자가이식을 받았으며, 16 명이 이전에 탈리도미드(thalidomide) 치료를 받았다. 이전 요법의 회수의 중앙값은 3 이었다(범위 2 내지 6).

<158> 혈액 및 소변 시료가 제1일 및 제28일에 약동태학 파라미터의 분석을 위해 수집되었다. 혈액 시료가 다음의 채취 일정에 따라 수집되었다: 복용 전, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 및 24 시간, 복용 후. 추가적으로, 혈액 시료는 각 주마다 병원 방문시 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 측정을 위해 수집되었다. 총 소변이 복용 후 다음의 시간 일정에 따라 수집되고 모아졌다: 0 내지 4, 4 내지 8, 8 내지 12, 및 12 내지 24 시간. 치료에 대한 반응이 혈청 및 24 시간 수집 소변으로부터 M-단백질 정량(면역전기이동법에 의해)으로 측정되었으며, 그 후(또는 이른 종료시) 크레아티닌 청소 및 24 시간 단백질 계산이 스크리닝, 베이스라인, 제2주 및 제4주, 및 월간으로 수행되었다. 또한, 최상 반응 기준

을 근거로 환자의 파라단백질 혈청 농도 또는 24시간 소변 단백질 배설이 다음 아래 수준으로 감소되는 경우에, 골수 흡인 및/또는 조직 생검이 제3월, 제6월 및 제12월에 수행되었다. 28일 치료 기간 동안의 예비 결과가 다음과 같다.

<159> 예비 약동태학 분석은 다발성 골수종 환자에게 단일 및 다중 복용 후에 AUC 및 C_{max} 값이 복용량에 대해 비례적으로 증가하는 것을 나타내는 이 두 연구에 근거했다(건강한 자원자에서 보이는 것과 같이). 또한, 단일 복용 $AUC_{(0-\infty)}$ 이 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 동일한 복용 후에 다중 복용 $AUC_{(0-\tau)}$ 와 필적하는 것처럼 다중 복용에서 누적의 증거는 없다. 건강한 자원자 연구에서와 유사하게, 이중 피크가 관찰되었다. 다발성 골수종 환자에게서 엑스포져(exposure)는 건강한 남성 자원자들에 비하여 AUC 및 C_{max} 값을 근거로 약간 높은 반면, 다발성 골수종 환자에게서 클레어런스(clearance)는 건강한 자원자들에게서보다 더 낮았으며, 일관적인 더 약한 신장기능을 보였다(둘 모두 연령과 질병의 결과에 따름). 최종적으로, 환자의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 반감기는 건강한 자원자들에 비해 더 짧았다(평균 8시간, 17 시간까지의 범위).

<160> 이 연구에서, 3 명의 환자의 제1 코호트는 어떠한 복용량 한계 독성(DLT) 없이 28 일 동안 5 mg/일로 치료되었다. 3 명의 환자의 제2 코호트는 후속적으로 10 mg/일의 치료에 착수했다. 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 10 mg/일로 치료받은 제2 코호트 환자들은 치료를 잘 견뎠다.

<161> **4. 재발성 또는 난치성 다발성 골수종의 치료**

<162> 재발성 및 난치성 Dune-Salmon 단계 III 다발성 골수종을 갖고 있으며, 적어도 3 번의 이전 요법에서 실패했거나, 약한 활동도, 호중성 백혈구감소증 또는 저혈소판증을 보이는 환자들을 멜파란(50 mg 정맥내), 본 발명의 면역조절 화합물(매일 약 1 내지 150 mg 경구), 및 덱사메타손(제1일 내지 제4일에 40 mg/일 경구)을 조합하여 매 4 내지 6 주마다 4 순환까지 치료하였다. 매일의 본 발명의 면역조절 화합물 및 월간의 덱사메타손으로 이루어지는 유지 치료가 상기 질병 진행까지 계속되었다. 멜파란과 덱사메타손과 조합하여 본 발명의 면역조절 화합물을 사용하는 상기 치료는 높은 활성이 있으며, 그렇지 않았다면 예후가 불량했을, 강도높게 선치료되었던 다발성 골수종 환자들에게 일반적으로 견뎌졌다.

<163> 상기 설명된 본 발명의 구현예들은 단지 예시적으로 의도된 것이고, 당업자는 더 이상의 반복적 실험을 사용하지 않고도 많은 특정한 화합물, 물질 및 시술의 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 모든 이러한 균등물은 본 발명의 범위 내로서 고려되며, 첨부된 청구항들에 포함된다.

산업상 이용 가능성

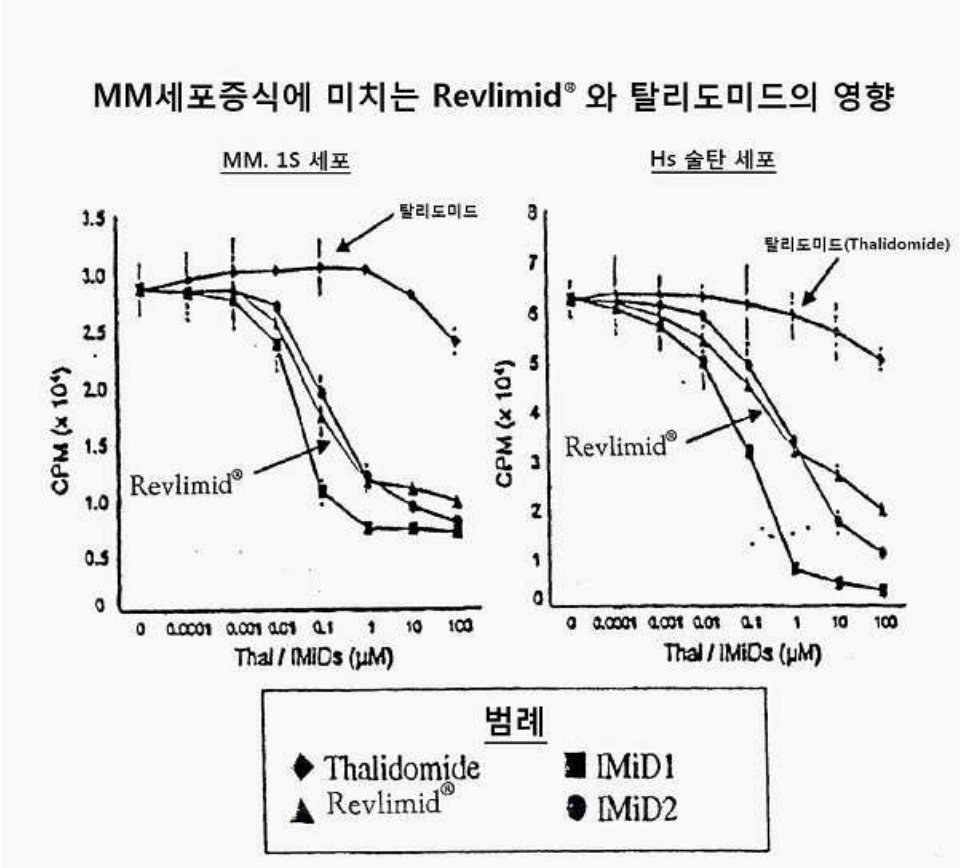
<164> 본 발명의 백혈병 치료방법은 특히 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수모구성 백혈병의 치료에 유용하다. 또한, 본 발명의 치료방법은 종래의 화학적 치료, 방사선 치료, 호르몬 치료, 생물학적 치료 또는 면역치료와 함께 수행될 수 있다.

도면의 간단한 설명

<134> 도 1은 시험관 연구에서 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(Revlimid®) 및 탈리도미드의 다발성 골수종(MM) 세포 라인의 증식을 억제하는 효과의 비교를 나타낸다. 다른 MM 세포 라인(MM.IS, Hs Sultan, U266 and RPMI-8226)에 의한 [3H]-티미딘의 섭취가 상기 세포 증식의 지시자로서 측정되었다.

도면

도면1


MM세포증식에 미치는 Revlimid® 와 탈리도미드의 영향
MM. 1S 세포
Hs 술탄 세포
탈리도미드
탈리도미드(Thalidomide)
Revlimid®
CPM (x 10⁴)
Thal / IMiDs (μM)
0 0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10 100
범례
Thalidomide
Revlimid®
IMiD1
IMiD2