



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0162821
(43) 공개일자 2022년12월08일

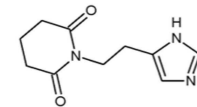
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/454 (2006.01) *A61P 11/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/454 (2013.01)
A61P 11/14 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7040632(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2019년11월22일
심사청구일자 2022년11월21일
- (62) 원출원 특허 10-2021-7019084
원출원일자(국제) 2019년11월22일
심사청구일자 2022년11월21일
- (85) 번역문제출일자 2022년11월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/RU2019/050225
- (87) 국제공개번호 WO 2020/106191
국제공개일자 2020년05월28일
- (30) 우선권주장
2018141291 2018년11월23일 러시아(RU)

- (71) 출원인
“캠이툼 테라퓨틱스” 리미티드 라이어빌리티 컴퍼니
러시아 121205 모스크바 파트 오브 오피스 771 2층 빌딩 1 42 블쇼이 블러바드 스킨코보 이노베이션 센터
- (72) 발명자
네볼신 블라디미르 예브게니예비치
러시아 143581 모스크프스카야 오블라스트 이스트 린스키 알-엔 디알. 보르체 디. 457 유엘. 콜리친스카야
- (74) 대리인
특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 스테로이드에 대한 내성을 극복하기 위한 글루타르이미드 유도체

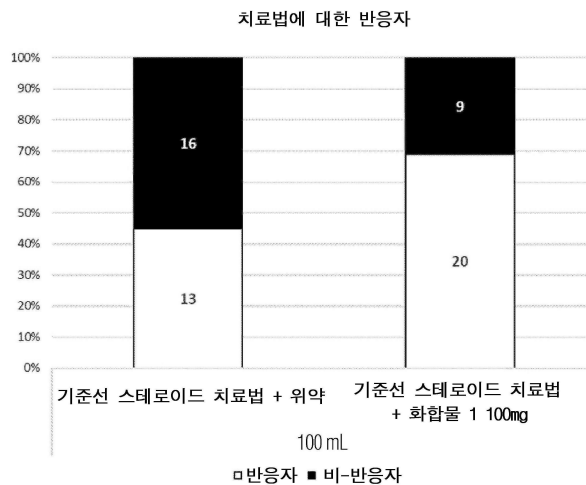
(57) 요약



본 발명은 의약, 특히, 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸) 피페리딘-2,6-디온을 투여함으로써 쇼그렌 증후군, 피부근염, 전신성 홍반성 루푸스, 또는 전신성 경화증과 같은 비정상적인 인터페론 감마 신호전달과 관련된 질환의 치료에 대해; 기침으로 고통받는 환자의 치료에 대해; 그리고 천식, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 및 위장관 질환과 같은 스테로이드-내성 환자의 장애의 치료에 대해 효과적인 신약에 관한 것이다.

본 발명은 스테로이드 내성을 극복하기 위한 새로운 효과적인 약물의 생성을 제공한다.

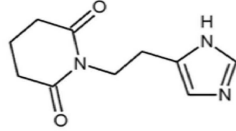
대표도



명세서

청구범위

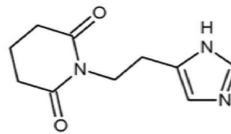
청구항 1



기침을 치료하기 위한 식: C1CCN(CC2=CN=CN2)C(=O)CC1=O 의 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

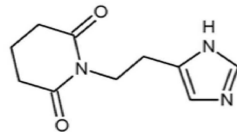
청구항 2

기침을 치료하기 위한 약학적 조성물로서,



상기 약학적 조성물은 치료적으로 유효량의 식: C1CCN(CC2=CN=CN2)C(=O)CC1=O 의 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 3



치료적으로 유효량의 화합물 C1CCN(CC2=CN=CN2)C(=O)CC1=O 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 기침 치료용 약학적 조성물의 제조를 위한 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

청구항 2에 있어서,

상기 화합물은 10~200 mg/일의 용량으로 투여되는 약학적 조성물.

청구항 5

청구항 2 또는 청구항 4에 있어서,

상기 약학적 조성물은 1 일 1~2회 투여되는 약학적 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 의약, 특히 쇼그렌 증후군, 피부근염, 전신성 홍반성 루푸스, 또는 전신성 경화증과 같은 비정상적인 인터페론 감마 신호전달과 관련된 질환의 치료, 뿐만 아니라 기침으로 고통받는 환자의 치료, 및 천식, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 및 위장관 질환과 같은 스테로이드-내성 환자의 장애의 치료에 효과적인 신약에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 만성 염증성 질환의 치료의 문제는 현대 의학에서 가장 실제적이고 사회적으로 중요한 문제 중 하나이다. 만성 염증성 질환의 병인적 치료법에 사용되는 주요 약물은 현재 코르티코스테로이드 - 프레드니솔론, 텍사메타손,

히드로코르티손, 베타메타손 등이다 [Am J Respir Crit Care Med., 2017 Aug 15; 196(4):414-424]. 글루코코르티코스테로이드(GCS)는 기관지 천식, 만성 사구체신염, 간질성 신염, 류마티스 관절염의 치료에 가장 효과적인 약물이고; 만성 폐쇄성 기관지염, 자가면역 체장염, 및 폐양성 괴사성 대장염의 치료에는 덜 사용된다. 그들의 치료 효과는 강력한 항-염증성 효과에 기인하고, 이는 이들 세포에 의해 생성되는 염증성 세포 및 매개체에 대한 억제 작용과 관련이 있으며 사이토카인(인터루킨) 및 전-염증성 매개체의 생성의 억제, 및 표적 세포와 이들의 상호작용을 포함한다 [Mediators Inflamm. 1998; 7(4):229-37].

[0003] 장기간의 치료법 동안에 코르티코스테로이드 약물에 대한 민감성은 상당수의 환자에서 감소되고, 즉 스테로이드에 대한 내성이 발달함에 유의하는 것이 중요하다. 스테로이드 치료법에 대한 낮은 민감성은 명백한 치료 효과의 부재의 경우에 나타나고 코르티코스테로이드 용량의 증가를 필요로 한다. 그러나, 스테로이드-내성 환자의 경우, 스테로이드 용량의 증가는 항-염증성 및 치료 효과의 단기간의 증가만을 제공한다. 장기간의 코르티코스테로이드 치료법 동안의 내성의 출현 외에, 스테로이드 내성 형태의 임상 실습에서도 질환을 접하게 되는데, 이는 병인적 치료법을 위한 약물 선택을 매우 복잡하게 만들고 이들 환자의 치료에 있어서 주된 문제이다 [Curr Allergy Asthma Rep. 2002 Mar; 2(2):144-50].

[0004] 스테로이드 내성은 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 및 장내 질환을 포함하는 다양한 염증성 및 자가면역 질환에서 발생한다 [Arthritis Res Ther. 2016 Jun 14; 18(1):139, and Clin Rheumatol. 2016 May; 35(5):1367-75]. 스테로이드 내성은 일반적으로 사실상 국부적이고, 즉 만성 염증 영역에서 관찰된다. 스테로이드 저항성의 발달을 위한 주된 가능한 메커니즘은 세포질에서 핵으로의 호르몬-수용체 복합체의 전위의 결함, "염증성" 사이토카인(특히, IL-2, IL-4, IL-13)의 과도한 생성, 세포에서 비정상적인 β -수용체의 발현 증가, "호르몬-수용체" 복합체와 전사 인자(예: AP-1)의 결함, p38 미토겐-활성화 단백질 키나아제(p38 MAPK)-유도된 스테로이드 수용체의 인산화, 및 히스톤 디아세틸라아제 활성도의 감소를 포함한다[J Steroid Biochem Mol Biol. 2010 May 31; 120 (2-3):76-85].

[0005] 사용되는 치료법의 치료 효능을 증가시키는 공지된 방법은 자가면역 질환 환자에게 세포중식억제제 약물과 조합하여 스테로이드를 투여하는 것이다 [Kotter I., Duck H., Saal J. et al. Therapy of Behcet's disease // Ger. J. Ophthalmol. - 1996. - Vol.5, No. 2. - p.92-97.]. 그러나, 이러한 복합 치료법은 기존의 부작용(신장 독성, 간 독성 및 혈액 독성)을 악화시키는데, 이는 두 약물 그룹(코르티코스테로이드 및 세포중식억제제) 모두 명백한 부작용을 가지기 때문이다. 조합 투여시 일반적인 부작용이 다양하게 증가한다. 때로는 독성 위기가 발달할 때까지 부작용의 강화작용이 있을 수 있다. 따라서, 임상 실습에서, 스테로이드 내성을 극복할 수 있는 약물에 대한 절실한 필요가 존재한다.

[0006] 천식 및 기타 만성 폐쇄성 폐 질환은 일을 할 수 없는 일수, 이환율 구조에서 장애의 원인을 선도하는 질환 중 하나이고, 사망 원인 중 4위를 차지한다 [Clin Chest Med. 2014 Mar; 35(1):7-16., Eur Respir J. 2001 May; 17(5):982-94.]. 흡입된 글루코코르티코스테로이드의 일일 투여는 천식에 대한 '골드 스탠다드(gold standard)' 치료법으로 남아있으며 대부분의 환자에게 효과적이다. 그러나, 일부의 중증 질환 환자는 경구용 글루코코르티코스테로이드를 사용해야 한다. 그럼에도 불구하고, 일부 환자는 고용량의 경구용 글루코코르티코스테로이드를 사용했음에도 불구하고 치료법에 반응이 없는 상태로 남아있다 [Lancet. 2010. V. 376. P.814-825]. 이들 스테로이드-비민감성 환자는 일반적으로 호산구성 염증의 징후가 없다 [Froidure Eur Respir J 2016; 47:304-319]. 비-호산구성 천식 표현형을 가진 환자는 호산구성 천식 표현형을 가진 환자보다 흡입된 코르티코스테로이드를 이용한 치료법에 대해 훨씬 더 나쁘게 반응하고; 이 차이는 임상 연구에서 확인되었으며 [Thorax. 2007 Dec; 62(12):1043-1049] 저자들은 비-호산구성 천식을 질환 중에서 별도의 스테로이드-내성 표현형으로서 식별할 수 있게 되었다 [Am J Respir Crit Care Med. 2009. V. 180. P. 388-395]. 스테로이드-내성 천식 치료법의 비용이 천식 치료법에 대한 전체 의료 비용의 대략 50%를 차지한다는 점에 유의하는 것이 중요하다 [Curr Drug Targets. 2010 Aug; 11(8):957-70].

[0007] 축적된 임상 데이터는 천식 환자의 혈액 세포에 의한 인터페론 감마(IFN- γ) 및 인터루킨 17A(IL-17A)의 생성이 스테로이드 내성의 예측인자일 수 있음을 입증했다. [J Allergy Clin Immunol. 2015 Sep; 136(3):628-637.e4]에서 저자들은 스테로이드 내성을 결정하기 위해 IFN- γ 및 IL-17A 수준의 예측 가능성을 조사했다. 이 연구는 IFN- γ , IL-17A, 및 IFN+IL-17A의 수준이 글루코코르티코이드 치료법(2주 동안 프레드니솔론 40 mg)에 대한 반응 강도와 음의 상관관계가 있음을 보여주었다. 또한, 스테로이드-내성 천식 환자의 말초 혈액 단핵 세포는 스테로이드-민감성 천식 환자의 혈액 세포보다 상당히 더 많은 IFN- γ 및 IL-17A를 생성한다 [J Allergy Clin Immunol. 2015 Sep; 136(3):628-637.e4]. 스테로이드-내성 천식의 발달에서 IFN- γ 의 역할에 대한 추가적인 확인은 Th1 사이토카인(IL-2, IL-12, IFN- γ) 또는 Th2 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-13)을 생성하는 OVA-특

이적 세포의 도입에 의해 유도된 천식의 무린 모델에서 획득되었다. 첫 번째의 경우에, 동물들은 폐의 코르티코스테로이드-내성 과반응성의 발달을 보였다. 그러나, Th2 모델은 코르티코스테로이드 치료법에 잘 반응한 호산구성 염증을 나타냈다 [J Immunol. 2009 Apr 15; 182(8):5107-15].

[0008] 스테로이드 내성 문제를 해결하는 것은 염증성 장내 질환 치료의 핵심 과제 중 하나이다 [Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013 Dec; 305(11):G763-85]. 위장관 조직에서 만성 염증이 발달하면 인터페론 감마-생성 세포(주로 대식세포, T 세포 및 NK 세포)의 유입이 초래된다 [Cytokine. 2010 Apr; 50(1):1-14; J Immunol. 1996 Aug 1; 157(3):1261-70]. 임상적 데이터는 글루코코르티코이드 치료법에 대한 반응 강도와 IFN- γ 수준의 음의 상관관계를 확인해 준다. IFN- γ 에 대한 항체의 사용이 스테로이드-내성 환자의 치료법에 대한 반응을 완전히 회복시키지 않음에 유의하는 것이 중요하고 [Gut. 2006 Aug; 55(8):1131-7; Inflamm Bowel Dis. 2010 Feb; 16(2):233-42], 이는 염증성 장내 질환에서 스테로이드 내성의 복합적 및 다인성 병인을 나타낸다. 특히, 과량의 사이토카인 IL-17을 생성하는 Th1 및 Th17 세포가 스테로이드 내성 및 비정상적인 인터페론 감마 신호전달의 발달에 관여하는 것으로 나타났다 [Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013 Dec; 305(11):G763-85].

[0009] 따라서, 문헌 데이터는 임상 실습에서 스테로이드 내성을 극복할 수 있는 약물에 대한 명백한 필요성이 있다는 결론을 내리게 한다. 스테로이드 내성을 극복하는 것은 만성 폐쇄성 폐 질환의 치료, 특히 비-호산구성(스테로이드-내성) 천식 뿐만 아니라 염증성 장내 질환 치료에 매우 중요하다.

[0010] 새로운 치료법의 개발을 필요로 하는 상태의 또 다른 그룹은 비정상적인 IFN- γ 신호전달과 관련된 질환이다. 이 질환의 그룹에는 특히 상부 호흡기 감염을 배경으로 하여 일반적으로 발달하는 기침 과민증 증후군이 포함된다 [Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Sep; 9(5):394-402; Rev Alerg Mex. 2019 Apr-Jun; 66(2):217-231]. 호흡기 감염에 대한 면역 반응은 T-림프구의 유입 및 비정상적인 IFN- γ 생성을 초래한다. IFN- γ 의 과도한 생성은 만성 기침 및 기침 과민증 증후군의 발달과 관련이 있기 때문에 [J Clin Pharm Ther. 2011 Jun; 36(3):416-8], 비정상적인 IFN- γ 신호전달의 억제체는 상부 호흡기 감염을 배경으로 하여 발달하는 기침 과민증 증후군을 효과적으로 억제할 것이다.

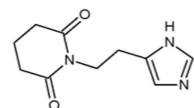
[0011] 손상된 IFN- γ 신호전달은 쇼그렌 증후군(결합 조직에 대한 전신성 자가면역 손상) [Proc Natl Acad Sci USA. 2012 Oct 23; 109(43):17609-14], 전신성 홍반성 루푸스, 피부근염 및 전신성 경화증 [Discov Med. 2013 Sep; 16(87):123-131]과 같은 여러 자가면역 질환의 특징이다. 본 발명은 상기 문제를 해결하는 것을 목적으로 한다.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 목적은 쇼그렌 증후군, 피부근염, 전신성 홍반성 루푸스, 또는 전신성 경화증과 같은 비정상적인 인터페론 감마 신호전달과 관련된 질환의 치료에 대해, 기침으로 고통받는 환자의 치료에 대해, 그리고 천식, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 및 위장관 질환과 같은 스테로이드 내성 환자의 장애의 치료에 대해 효과적인 신약을 개발하는 것이다.

[0013] 본 발명의 기술적 결과는 스테로이드-내성 환자에서 코르티코스테로이드를 이용한 기준선 치료법의 효과를 증가시키는 데에 있다.

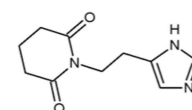
[0014] 특정 기술적 결과는 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온:

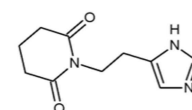


[0015]

[0016] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용함으로써 달성된다.

[0017] 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온은 공지되어 있고 WO 2014/168522에 서술되어 있다.

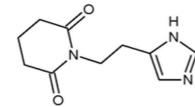


[0018] 본 발명의 일 실시양태는 비정상적인 인터페론 감마 신호전달을 억제하기 위한 식:  의 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

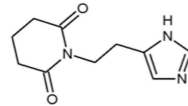
[0019] 본 발명의 또 다른 실시양태는 비정상적인 인터페론 감마 신호전달과 관련된 질환을 치료하기 위한 화합물 1의

용도를 제공한다. 상기 비정상적인 인터페론 감마 신호전달과 관련된 질환은 쇼그렌 증후군, 피부근염, 전신성 홍반성 루푸스, 또는 전신성 경화증이다.

[0020] 본 발명의 또 다른 실시양태는 스테로이드 치료법에 대한 내성의 시작을 지연시키거나 제거하기 위한 화합물 1의 용도를 제공한다.



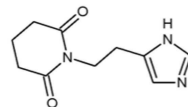
[0021] 본 발명의 추가의 실시양태는 스테로이드 내성 환자의 장애를 치료하기 위한 식: CC1=CN=CN=C1CCN2C(=O)CCCC2=O의 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 상기 장애는 천식, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 위장관 질환, 또는 기침이다.



[0022] 본 발명의 또 다른 실시양태는 치료적으로 유효량의 식: CC1=CN=CN=C1CCN2C(=O)CCCC2=O의 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 비정상적인 인터페론 감마 신호전달을 억제하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[0023] 본 발명의 또 다른 실시양태는 비정상적인 인터페론 감마 신호전달과 관련된 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다. 상기 비정상적인 인터페론 감마 신호전달과 관련된 질환은 천식, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 위장관 질환, 또는 기침이다.

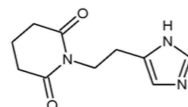
[0024] 본 발명의 또 다른 실시양태는 스테로이드 치료법에 대한 내성을 예방하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.



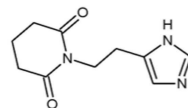
[0025] 본 발명의 또 다른 실시양태는 치료적으로 유효량의 식: CC1=CN=CN=C1CCN2C(=O)CCCC2=O의 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 스테로이드 내성 환자의 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다. 비정상적인 인터페론 감마 신호전달 및 스테로이드 내성의 발달과 관련된 장애는 천식, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 위장관 질환, 또는 기침이다.

[0026] 본 발명의 또 다른 실시양태는 비정상적인 인터페론 감마 신호전달을 억제하기 위한 약학적 조성물을 제조하기 위한 화합물 1의 용도를 제공한다.

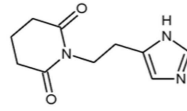
[0027] 본 발명의 또 다른 실시양태는 스테로이드-내성 환자의 장애의 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 화합물 1의 용도를 제공한다.



[0028] 본 발명의 또 다른 실시양태는 치료적으로 유효량의 식: CC1=CN=CN=C1CCN2C(=O)CCCC2=O의 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 유기체에 투여하는 단계를 포함하는, 비정상적인 인터페론 감마 신호전달과 관련된 질환의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 실시양태는 화합물 1이 10~200 mg/일, 바람직하게 100 mg의 용량으로 투여되는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 실시양태는 화합물 1이 1일 1~2회 투여되는 방법을 제공한다.



[0029] 본 발명의 또 다른 실시양태는 치료적으로 유효량의 식: CC1=CN=CN=C1CCN2C(=O)CCCC2=O의 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 신체에 투여하는 단계를 포함하는, 스테로이드-내성 환자의 장애의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 실시양태는 화합물 1이 10~200 mg/일, 바람직하게 100 mg의 용량으로 투여되는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 실시양태는 화합물 1이 1일 1~2회 투여되는 방법을 제공한다.



[0030] 본 발명의 또 다른 실시양태는 치료적으로 유효량의 식: 의 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 치료적으로 유효량의 스테로이드를 포함하는, 스테로이드-내성 환자의 장애의 치료용 조합물을 제공한다. 상기 스테로이드는 코르티코스테로이드이고, 상기 장애는 천식, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 위장관 질환, 또는 기침이다.

[0031] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화합물 1 및 스테로이드의 조합물을 신체에 투여하는 단계를 포함하는, 스테로이드 내성-환자의 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0032] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화합물 1 및 스테로이드가 동시에 또는 개별적으로 투여되는 방법이다. 나아가, 특정 화합물은 10~200 mg/일, 바람직하게 100 mg의 용량으로 투여된다. 또한, 상기 화합물은 1일 1~2회 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1. 화합물 1 또는 위약의 투여를 배경으로 하여 흡입된 글루코코르티코스테로이드를 이용한 기준선 치료법에 반응한 환자의 수.

도 2. 기준선 스테로이드 치료법 및 화합물 1을 100 mg의 용량으로 받은 환자("기준선 스테로이드 치료법 + 화합물 1, 100 mg"으로 지정됨) 및 기준선 스테로이드 치료법 및 위약을 받은 환자("기준선 스테로이드 치료법 + 위약"으로 지정됨)에서 시험 포함 시점의 IFN- γ 수준(pg/ml)이 1초 강제 호기량(FEV1)의 절대적 증가(L)에 미치는 영향 (12주 대 0주). 화합물 1: 각 시점에 대해, n은 치료법의 유형 및 IFN- γ 수준에 따라 주어진 하위군에 속하는 환자의 수이다.

도 3. 포함 시점의 IFN- γ 수준에 따라, 기준선 스테로이드 치료법 및 화합물 1을 100 mg의 용량으로 받은 환자("기준선 스테로이드 치료법 + 화합물 1, 100 mg"으로 지정됨) 및 기준선 스테로이드 치료법 및 위약을 받은 환자("기준선 스테로이드 치료법 + 위약"으로 지정됨)에서 치료법에 대한 반응 (FEV1의 변화(L), 12주 대 0주).

도 4. 포함 시점의 IFN- γ 수준에 따라, 기준선 스테로이드 치료법과 조합하여 화합물 1 또는 위약을 투여하는 동안 환자의 혈장에서 인터페론- γ -의존성 사이토카인 CXCL10 (인터페론-감마-유도 단백질 IP10)의 농도의 변화 (12주차 및 0주차의 수준 사이의 차이).

도 5. 포함 시점의 IFN- γ 수준에 따라, 기준선 스테로이드 치료법과 조합하여 화합물 1 또는 위약을 투여하는 동안 환자의 혈장에서 인터페론- γ 농도의 변화 (12주 및 0주의 수준 사이의 차이).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명의 주제인 화합물 1, 및 다수의 다른 화합물의 제조는 WO 2014/168522에 서술되어 있다. 본 특허 출원은 항바이러스 작용을 갖는 글루타르이미드 유도체, 부비동염 및 기타 상부 호흡기관 질환의 치료를 위한 이들의 용도를 서술한다.

[0035] WO 2015/072893은 호산구성 천식을 포함하는 호산구성 염증의 발달과 관련된 질환의 치료를 위한 화합물 1의 용도를 서술한다. 그러나, 호산구성 염증의 발달은 주로 스테로이드-민감성 형태의 천식의 특징인 한편, 고용량의 전신성 코르티코스테로이드를 이용한 치료법을 받은 치료적으로 내성 환자의 기관지폐포 세척(BAL) 결과 많은 호중구가 나타났고, 즉 스테로이드-내성 환자는 대부분 호중구성 염증을 가졌다 [Turato G., Baraldo S., Zuin R. The laws of attraction: chemokines, neutrophils and eosinophils in severe exacerbations of asthma. Thorax. 2007; 62(6):465-466].

[0036] 본 발명의 주제인 화합물 1의 활성도에 대한 임상적 연구에서, 화합물 1의 치료적 사용이 표준 코르티코스테로이드 치료법에 대한 반응자의 수를 효과적으로 증가시키고 또한 비정상적인 인터페론 감마 신호전달을 억제함이 예기치 않게 밝혀졌다. 코르티코스테로이드 내성의 극복은 항바이러스 효과를 발휘하거나 호산구성 염증을 억제하는 화합물 1의 능력에 의해 예측되거나 설명될 수 없다.

[0037] 따라서, 화합물 1은 비정상적인 인터페론 감마 신호전달에 대한 효과와 관련된 이전에 알려지지 않은 약리학적 활성도를 가지고 코르티코스테로이드 치료법에 대한 환자의 반응을 증가시키며, 이는 쇼그렌 증후군, 피부근염, 전신성 홍반성 루푸스, 또는 전신성 경화증과 같은 비정상적인 인터페론 감마 신호전달과 관련된 질환의 치료,

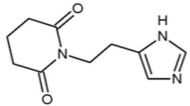
기침 환자의 치료, 및 천식, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 및 위장관 질환과 같은 스테로이드-내성 환자의 장애의 치료를 위한 화합물 1의 잠재적인 적용가능성을 나타낸다.

[0038] 용어 및 정의

[0039] 용어 "글루코코르티코스테로이드" 또는 "글루코코르티코이드"는 코르티코스테로이드의 하위분류(subclass) 및/또는 이들의 합성 유사체로부터의 스테로이드 호르몬을 의미한다.

[0040] 용어 "코르티코스테로이드"는 스테로이드 호르몬의 하위분류 및/또는 이의 합성 유사체를 포함한다.

[0041] 용어 "화합물 1"은 화합물 1-(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)피페리딘-2,6-디온을 지칭하고, 이는 구조식:



[0042] 으로도 표시된다.

[0043] 용어 "스테로이드 내성"은 상기 질환을 가진 환자의 치료에 대체로 효과적인, 스테로이드 치료법이 효과가 없는 질환 상태를 의미한다. 스테로이드-내성 환자는 일상적인 반응 매개변수에 따라 전신성 또는 경구용 코르티코스테로이드를 이용한 치료법에 반응하지 않거나 불량하게, 또는 불충분하게 반응하는 환자를 비제한적으로 포함한다.

[0044] 용어 "약학적으로 허용가능한 염" 또는 "염"은 비교적 무독성인 산으로 제조된, 활성 화합물의 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 무독성 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 숙신산, 시트르산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성되거나, 또는 이 분야에서 사용되는 다른 방법에 의해 제조된 염을 포함한다. 다른 약학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비셀페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포(camphor), 캄포설포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄 프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실 설페이트, 에탄설포네이트, 포르미에이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미셀페이트, 헥사노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트(메실레이트), 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 팩티네이트, 퍼셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 헤미-푸마레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트(토실레이트), 운데카네이트, 발레레이트 등을 포함한다.

[0045] 용어 "치료" 및 "치료법"은 포유동물, 바람직하게는 인간에서, 병리학적 상태의 치료를 포함하고, a) 감소시키는 것, b) 질환의 진행을 차단하는 것 (저지하는 것), c) 질환 중증도를 완화시키는 것, 즉 질환 퇴행을 포함함, d) 용어가 적용되는 질환 또는 상태, 또는 상기 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 역전시키는 것을 포함한다.

[0046] 용어 "예방법(prophylaxis)" 및 "예방"은 질환의 임상적 단계의 발생 가능성을 감소시키기 위한 목적으로, 포유동물, 바람직하게는 인간에서, 질환의 무증상 단계의 예방적 치료, 및 위험 인자의 제거를 포함한다. 예방적 치료법을 위한 환자의 선택은 일반 대중에 비해, 질환의 임상적 단계로 진행할 증가된 위험과 관련이 있는 것으로 알려진 요인을 기초로 한다. 예방적 치료법은 a) 1차 예방 및 b) 2차 예방을 포함한다. 1차 예방은 임상적 단계에 도달하지 않은 질환을 가진 환자의 예방적 치료로서 정의된다. 2차 예방은 질환의 동일하거나 유사한 임상적 상태의 재발을 예방하는 것이다.

[0047] 화합물의 치료적 사용 방법

[0048] 본 발명의 주제는 또한 본 발명에 따른 화합물의 치료적으로 유효량을 적절한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 치료적으로 유효량은 환자에게 투여되거나 전달될 때 치료(예방법)에 대한 환자의 원하는 반응을 제공할 가능성이 가장 높은 화합물의 함량을 의미한다. 필요한 정확한 함량은 환자의 연령, 체중, 및 일반적인 상태, 질환 중증도, 약물의 투여 방법, 다른 약물과의 병용 등에 따라 대상체마다 다를 수 있다.

[0049] 본 발명에 따른 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 임의의 함량으로(바람직하게는, 활성 물질의 1일 용량은 1일 환자 당 최대 0.2g, 가장 바람직하게는 1일 용량은 10~200 mg/일이고, 바람직하게는 100 mg이다) 및 질환의 치료 또는 예방에 효과적인 임의의 투여 경로(바람직하게는 경구 투여 경로)에 의해 환자에

게 투여될 수 있다.

- [0050] 약물을 특정 적합한 약학적으로 허용가능한 담체와 원하는 투여량으로 혼합한 후, 본 발명에 따른 조성물은 인간 또는 다른 동물에게 경구, 비경구, 국소적 등으로 투여될 수 있다.
- [0051] 투여는 하루, 주 (또는 임의의 다른 시간 간격)에 한 번 및 여러 번, 또는 때때로 이루어질 수 있다. 또한, 화합물은 지정된 기간(예를 들어, 2~10일) 동안 매일 환자에게 투여될 수 있고, 이어서 투여되지 않는 기간(예를 들어, 1~30일)이 이어질 수 있다.
- [0052] 본 발명에 따른 화합물이 조합 치료법의 일부로 이용되는 경우, 각각의 조합 치료법 성분의 용량은 원하는 치료 기간에 걸쳐 투여된다. 조합 치료법의 화합물은 모든 성분을 함유하는 투여량의 형태 및 성분들의 개별 투여량의 형태 둘 다로서 환자의 신체에 동시에 투여될 수 있다.
- [0053] **조합 치료법에서 화합물 1의 용도**
- [0054] 본 발명에 따른 화합물 1은 개별 활성 약학적 제제로서 투여될 수 있지만, 또한 하나 이상의 다른 제제와 조합하여 사용될 수 있고; 특히, 다른 제제는 글루코코르티코스테로이드, 류코트리엔 수용체 길항제, 기관지 확장제, 단일클론성 항체 등일 수 있다. 치료제는, 조합 투여시, 상이한 투여 형태로 동시에 또는 상이한 시간에 순차적으로 투여될 수 있거나, 또는 치료제는 단일 투여 형태로 조합될 수 있다.
- [0055] 다른 약학적 제제와 조합하여 사용되는 본 발명의 화합물과 관련된 구절 "조합 치료법"은 약물 조합의 유익한 효과가 어떤 방식으로든 제공될 수 있도록 하는 모든 제제의 동시적 또는 순차적 투여를 의미한다. 공동-투여는 특히, 예를 들어, 하나의 정제, 캡슐, 주사 또는 고정된 비율의 활성 물질을 갖는 또 다른 형태의 공동-전달 뿐만 아니라, 각각의 화합물에 대해 각각 여러, 개별적 투여 형태로 동시에 전달하는 것을 의미한다.
- [0056] 따라서, 본 발명의 화합물 1은 항균성, 세포증식억제제 및 세포독성 약물, 상기 약물 중 하나의 증상 또는 부작용을 억제하기 위한 의학적 제형물의 이용을 포함하여, 상응하는 질환의 예방 및 치료에서 숙련된 전문가에게 알려진 추가적인 치료법과 조합하여 투여될 수 있다.
- [0057] 투여 형태가 고정된 용량인 경우, 이러한 조합은 허용가능한 투여 범위 내에서 본 발명에 따른 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물 1은 또한, 이들 약물의 조합이 가능하지 않은 경우, 다른 제제와 함께 순차적으로 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명은 특정 투여 순서로 제한되지 않고; 본 발명의 화합물은 다른 약물의 투여 전 또는 후 언제든지 또는 동시에 환자에게 투여될 수 있다.
- [0058] **실시예**
- [0059] **본 발명에 따른 화합물의 제조**
- [0060] 본 발명의 주제인 화합물 1, 및 다수의 다른 화합물의 제조는 WO 2014/168522에 서술되어 있다. 이 특허 출원은 항바이러스 작용을 갖는 글루타르이미드 유도체, 부비동염 및 기타 상부 호흡기관 질환의 치료를 위한 이들의 용도를 설명한다.
- [0061] **본 발명에 따른 화합물의 생물학적 활성의 특징**
- [0062] 본 발명의 주제인 화합물 1의 생물학적 활성은 광범위한 전임상적 시험에서, 그리고 기관기 천식 환자의 12주의 치료 기간에 걸쳐 다기관, 이중-맹검, 무작위 2상 임상적 시험에서 연구되었다. 화합물 1의 치료적 사용은 흡입된 코르티코스테로이드를 이용한 표준 치료법에 대한 반응자의 수를 효과적으로 증가시키는 것으로 나타났다. 흡입된 코르티코스테로이드에 대한 내성의 극복은 항바이러스 효과를 발휘하거나 호산구성 염증을 억제하는 화합물 1의 능력에 의해 예측되거나 설명될 수 없다.
- [0063] **실시예 1. 임상적 시험에서 화합물 1의 활성도의 연구**
- [0064] 기관지 천식 환자 (PULM-XC8-02, NCT03450434)에 대한 12주 치료에서 위약에 비해 다양한 용량의 화합물 1의 효과 및 안전성의 평가에 대한 다기관, 이중-맹검, 무작위, 병렬-군 2상 임상적 시험 연구에서, 화합물 1의 치료적 사용이 흡입된 코르티코스테로이드를 이용한 표준 치료법에 대한 반응자의 수를 효과적으로 증가시킨다는 것이 예기치 않게 밝혀졌다. 따라서, 화합물 1은 스테로이드 내성의 발달과 관련된 질환의 치료, 특히 스테로이드-내성 천식의 치료에 대해 잠재적으로 유용하다.
- [0065] 임상적 시험에서, 자격이 있는 환자를 4개 그룹 중 하나로 1:1:1:1로 무작위로 분류하였다:

- [0066] - 1일 2 mg 용량으로 화합물 1;
- [0067] - 1일 10 mg 용량으로 화합물 1;
- [0068] - 1일 100 mg 용량으로 화합물 1; 및
- [0069] - 위약.
- [0070] 연구 치료 단계 동안, 환자들은 저용량의 흡입된 코르티코스테로이드를 이용한 기준선 스테로이드 치료법을 배경으로 하여 12주 동안 화합물 1 또는 위약을 받았다. 화합물 1 또는 위약은 아침식사 30분 전에, 하루에 한 번 경구 투여되었다.
- [0071] 1일 100 mg의 화합물 1의 용량에서 임상적으로 유의한 효과가 얻어졌다.
- [0072] 기관지 천식 환자의 임상적 시험의 결과에 대한 탐색적 분석은 화합물 1이 표준 치료법에 대한 반응자의 수를 효과적으로 증가시켰음을 보여주었다. 예를 들어, 기준선 스테로이드 치료법 및 위약을 사용했을 때 29명 중 13명의 환자에서만 FEV1의 100 ml 이상의 증가로 이어진 반면, 기준선 스테로이드 치료법 및 화합물 1을 사용했을 때 29명 중 20명의 환자에서 반응이 나타났으며, 따라서 기준선 스테로이드 치료법에 대해 반응이 있는 환자의 수가 상당히 증가할 수 있었다(도 1). 따라서, 화합물 1의 사용의 효과 중 하나는 임상적 시험에 등록된 환자의 기준선 치료법의 중추인 코르티코스테로이드에 대한 내성을 극복하는 것이다.
- [0073] 천식 환자에서 IFN- γ 기준선 수준의 효과를 연구하기 위해, 임상적 연구에서 얻은 결과를 추가로 분석하였고; 치료법에 대한 환자의 반응은 시험 포함 시점의 혈액 내 IFN- γ 기준선 수준에 따라 연구되었다(바이오-플렉스 프로 인간 케모카인 패널 분석 (바이오-레드)에 의해 결정됨).
- [0074] 기준선 스테로이드 치료법 및 위약의 그룹에서 기준선 치료법에 대한 환자의 반응은 IFN- γ 기준선 수준이 증가함에 따라 감소되었다(도 2). IFN- γ 수준이 >100 pg/ml인 환자에서 기준선 스테로이드 치료법을 사용했을 때 FEV1의 변화에 의해 결정된 바와 같이, 호흡 기능에 긍정적인 변화는 초래되지 않았고 (0.1 L 이상의 관찰된 감소, 도 2), 즉 이들 환자는 스테로이드 치료법에 대해 내성(치료법에 대한 긍정적인 반응의 부족)을 보였다. 기준선 스테로이드 치료법을 배경으로 하여 1일 100 mg의 용량으로 화합물 1을 사용했을 때 환자, 특히 IFN- γ 수준이 100 pg/ml를 초과하는 환자에서 치료법에 대해 훨씬 더 크고 임상적으로 유의한 반응을 제공하였다(도 3). 이 사실은, 그 중에서도, 비정상적인 IFN- γ 신호전달에 의해 유발될 수 있는 스테로이드 내성의 극복을 나타낸다.
- [0075] 나아가, 임상적 시험에서, 화합물 1은 또한 IFN- γ 신호 전달에 대한 그의 효과에 대해 분석되었다. 기준선 스테로이드 치료법의 배경에 대해 투여된 화합물 1은 IFN- γ 기준선 수준이 >100 pg/ml인 환자에서 인터페론- γ -의존성 사이토카인 CXCL10 (인터페론-감마-유도된 단백질 IP10)의 농도를 억제한 반면, 기준선 스테로이드 치료법의 배경에 대해 위약을 받은 환자 그룹은 CXCL10의 수준이 약간 증가한 것으로 나타났다(도 4). 또한, 포함 시점의 IFN- γ 수준에 관계 없이, 기준선 치료법을 배경으로 한 화합물 1의 치료적 사용은 또한 기준선 치료법 및 위약만을 사용한 경우에 비해 환자의 혈장에서 IFN- γ 농도의 음의 역학으로 이어졌다(도 5). 따라서, 화합물 1의 사용에 의해 유도된 스테로이드 내성의 억제는 IFN- γ 의 비정상적인 활성화(신호전달)에 대한 효과와 잠재적으로 연관될 수 있다.
- [0076] **실시예 2. 급성 옥사졸론-유도 장 염증 모델에서 화합물 1의 활성화도의 연구**
- [0077] 급성 옥사졸론-유도 궤양성 대장염 모델에서 화합물 1의 활성화도는 표준 방법을 이용하여 연구되었다 [Immunity. 2002. P. 629-638].
- [0078] 이 연구에서, 암컷 balb/c 마우스(6~8주령)를 사용하였다. 화합물 1은 옥사졸론의 직장 투여 후 1시간, 25시간, 및 49시간에 3회 위내 투여되었다. 동물들의 체중은 옥사졸론 투여 전 및 투여 후 24, 48 및 72시간에 측정되었다. 장 벽 손상은 옥사졸론 투여 후 72시간에 현미경으로 다음 점수 척도에 따라 평가되었다:
- [0079] 0 = 손상 없음,
- [0080] 1 = 충혈, 궤양 없음,
- [0081] 2 = 충혈, 장 벽의 비후화, 궤양 없음,
- [0082] 3 = 장 벽의 비후화 없이 하나의 궤양,

- [0083] 4 = 궤양화 또는 염증의 2개 이상의 부위,
- [0084] 5 = 결장의 길이를 따라 >1 cm 연장된, 궤양화 및 염증의 2개 이상의 심각한 부위, 또는 하나의 궤양화/염증 부위,
- [0085] 6-10 = 손상이 결장 길이를 따라 >2 cm 걸쳐있고, 추가적인 1 cm가 개입될 때마다 점수는 1씩 증가한다.
- [0086] 모든 데이터는 기술 통계에 의해 분석되었다: 산술 평균(M) 및 산술 평균의 표준 오차(m). 수득된 실험 데이터의 분포의 정규성을 확인하기 위해 샤피로-윌크 검정을 이용하였다. 그룹 간 차이를 평가하기 위해 (던넛의 사후 검증으로) 일원 분산분석으로 정규 분포를 분석하였다. 여러 그룹을 비교하기 위해 (튜키의 사후 검증으로) 일원 분산분석으로 비정규 분포를 분석하였다. 차이는 5%의 신뢰 수준에서 결정되었다. 연구 결과를 표 1 및 2에 나타낸다.

표 1

[0087] 급성 옥사졸론-유도된 궤양성 대장염의 무린 모델에서 결장 벽의 손상에 대한 화합물 1의 효과 (M±m, n=10)

그룹	용량, mg/kg	n	대장 벽 손상의 정도, 점수
온전한	-	10	0.00±0.00
대조군	-	10	2.11±0.26*
화합물 1	0.3	10	1.70±0.30
	3	10	1.89±0.31
	30	10	1.40±0.16&
프레드니손	10	10	1.80±0.25

[0088] 참고:

[0089] * - 통계적 유의성 (P<0.05) 대 온전한 그룹

[0090] & - 통계적 유의성 (P<0.05) 대 대조군

표 2

[0091] 급성 옥사졸론-유도된 궤양성 대장염의 마우스 모델에서 동물의 체중에 대한 화합물 1의 효과 (M±m, n=10)

그룹	용량, mg/kg	n	체중, g			
			전	24시간 후	48시간 후	72시간 후
			옥사졸론의 투여			
온전한	-	10	19.1±0.4	19.1±0.3	19.4±0.4	19.5±0.4
대조군	-	10	18.9±0.5	17.2±0.3*	16.6±0.3	16.1±0.3*
화합물 1	0.3	10	19.0±0.6	17.9±0.2	17.5±0.3	16.9±0.2
	3	10	18.7±0.4	17.9±0.3	17.6±0.2	16.7±0.2
	30	10	19.8±0.6	18.8±0.2&	18.4±0.4&	18.4±0.5&
프레드니손	10	10	19.0±0.4	18.5±0.4	17.9±0.4	17.3±0.6

[0092] 참고:

[0093] * - 통계적 유의성 (P<0.05) 대 온전한 그룹

[0094] & - 통계적 유의성 (P<0.05) 대 대조군

[0095] 연구 결과는 화합물 1이 위내 투여되었을 때, 결장 벽의 손상 정도를 감소시키고 동물의 체중 감량을 방지했음을 보여주었다. 따라서, 화합물 1은 궤양성 대장염의 무린 모델에서 치료 효과를 가졌다. 화합물 1은 작용의 강도가 프레드니손보다 낮지 않았다.

[0096] **실시예 3. 시트르산 및 IFN-γ의 흡입에 의해 유도된 기침의 기니피그 모델에서 화합물 1의 활성도의 연구.**

[0097] 시트르산 및 IFN-γ의 흡입에 의해 유도된 기니피그의 기침 모델에서 화합물 1의 활성을 [Am J Respir Crit Care Med. 2018. V. 198 (7). P. 868-879] 방법에 따라 연구하였다.

[0098] 이 연구에서, 아구티(Aguti) 계통의 기니피그가 사용되었다. 모든 실험 동물은 생리식염수에서 제조된 시트르산

용액(0.3M)을 8분 동안 흡입시켰다. 병리학적 대조군 및 치료법을 받은 그룹은 시트레이트의 흡입 7시간 전에 3분 동안 IFN- γ (10 μ g/kg)를 흡입시켰다. 화합물 1은 IFN- γ 흡입 직후, 즉 시트르산 용액의 흡입 7시간 전에 1회 위내 투여되었다. 시트르산의 흡입 시작 후 8분 이내의 기침 발작 횟수를 세어 항기침 활성도를 평가하였다. 모든 데이터는 기술 통계에 의해 분석되었다: 산술 평균(M) 및 산술 평균의 표준 오차(m). 수득된 실험 데이터의 분포의 정규성을 확인하기 위해 샤피로-윌크 검정을 이용하였다. 그룹 간 차이를 평가하기 위해 (턴넛의 사후 검증으로) 일원 분산분석으로 정규 분포를 분석하였다. 여러 그룹을 비교하기 위해 (튜키의 사후 검증으로) 일원 분산분석으로 비정규 분포를 분석하였다. 차이는 5%의 신뢰 수준에서 결정되었다. 연구 결과를 표 1 및 2에 나타낸다.

[0099] 상기 연구 결과는 표 3에 제공된다.

[0100] 연구 결과는 화합물 1이 위내 투여되었을 때 기침 움직임의 횟수를 감소시켰음을 보여주었다. 따라서, 화합물 I은 시트르산 및 IFN- γ 의 흡입에 의해 유도된 급성 및 아급성 바이러스성 기침의 기니피그 모델에서 치료 효과를 가졌다.

표 3

[0101] 시트르산 및 IFN- γ 의 흡입에 의해 유도된 바이러스성 기침의 기니피그 모델에서 기침 움직임 횟수에 대한 화합물 I의 효과 (M \pm m, n=5).

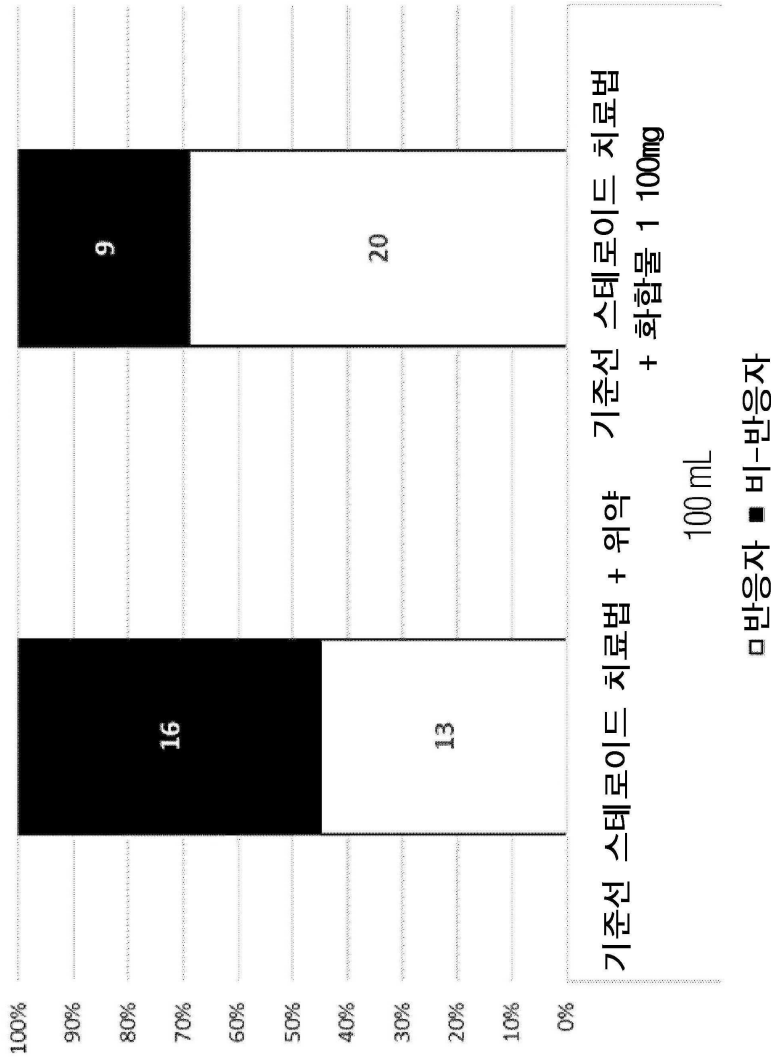
그룹	용량, mg/kg	n	8분 이내에 기침 움직임의 횟수
온전한	-	5	0
시트레이트+위약	-	5	24.0 \pm 3.2
대조군 (시트레이트+IFN- γ)	-	5	34.6 \pm 2.9
화합물 I	1.4	5	19.2 \pm 2.7&
	14	5	18.4 \pm 2.9&

[0102] 참고:

[0103] & - 통계적 유의성 (P<0.05) 대 대조군

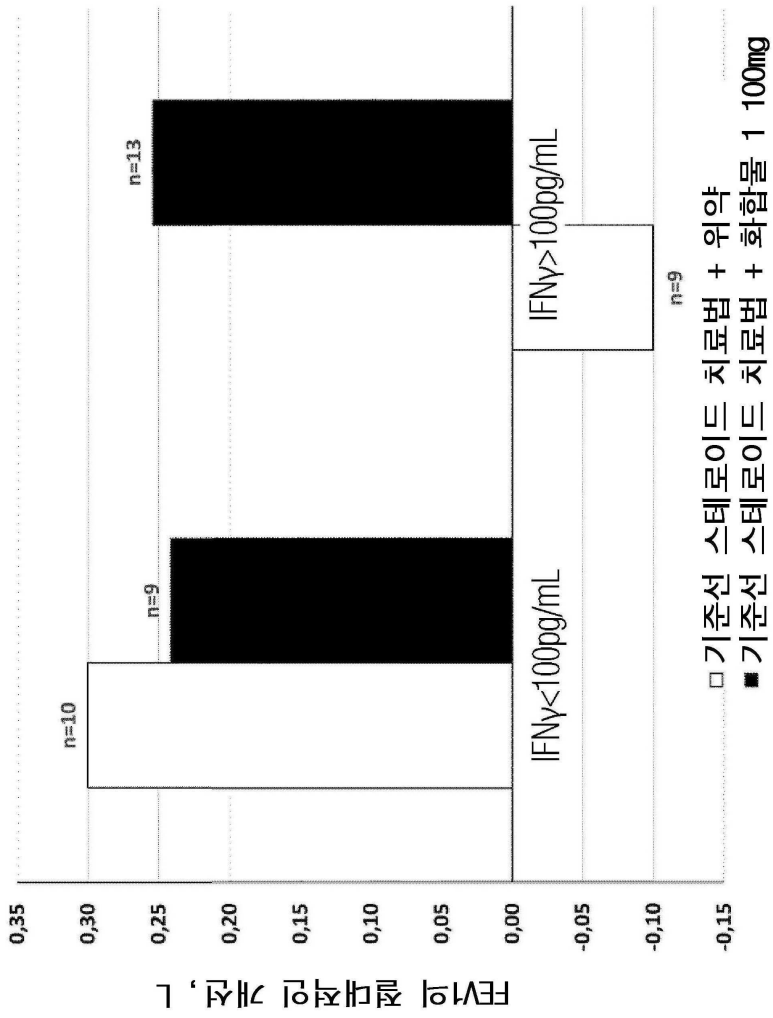
도면
도면1

치료법에 대한 반응자



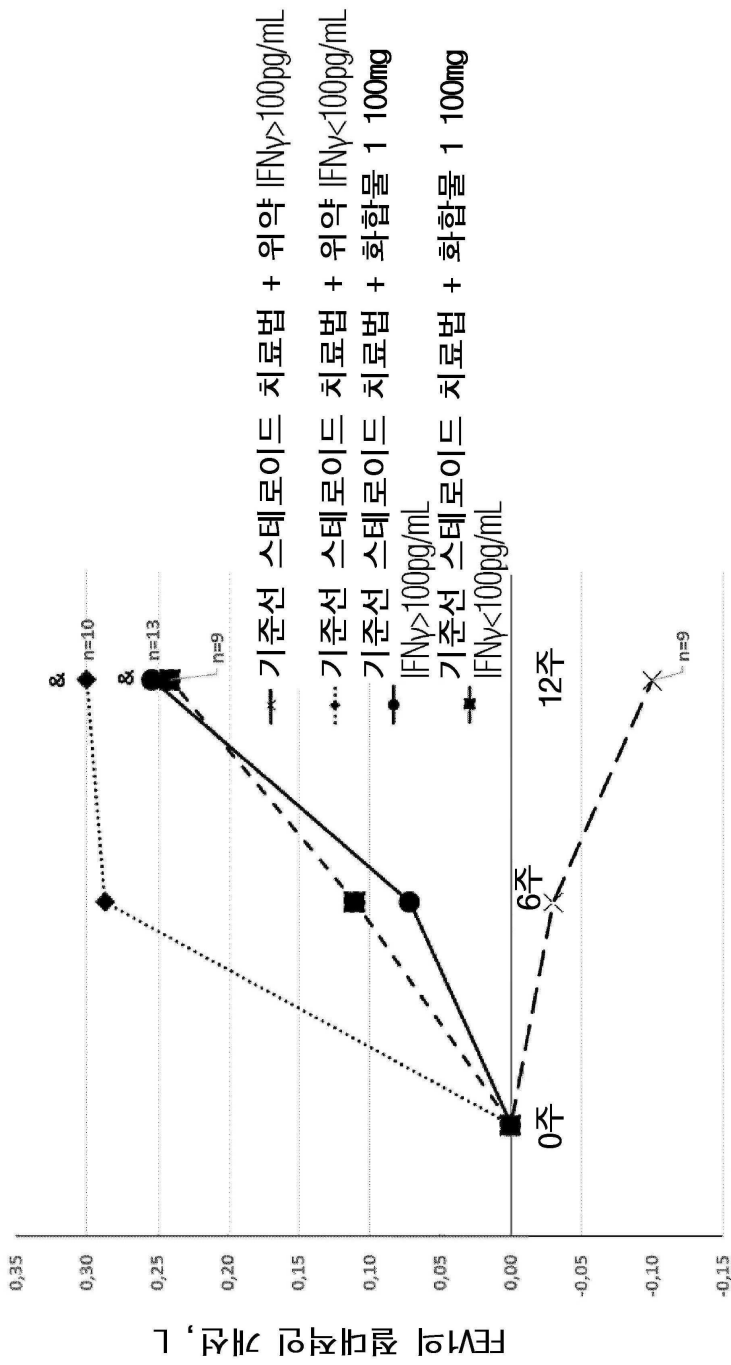
도면2

FEV1의 절대적인 개선, L



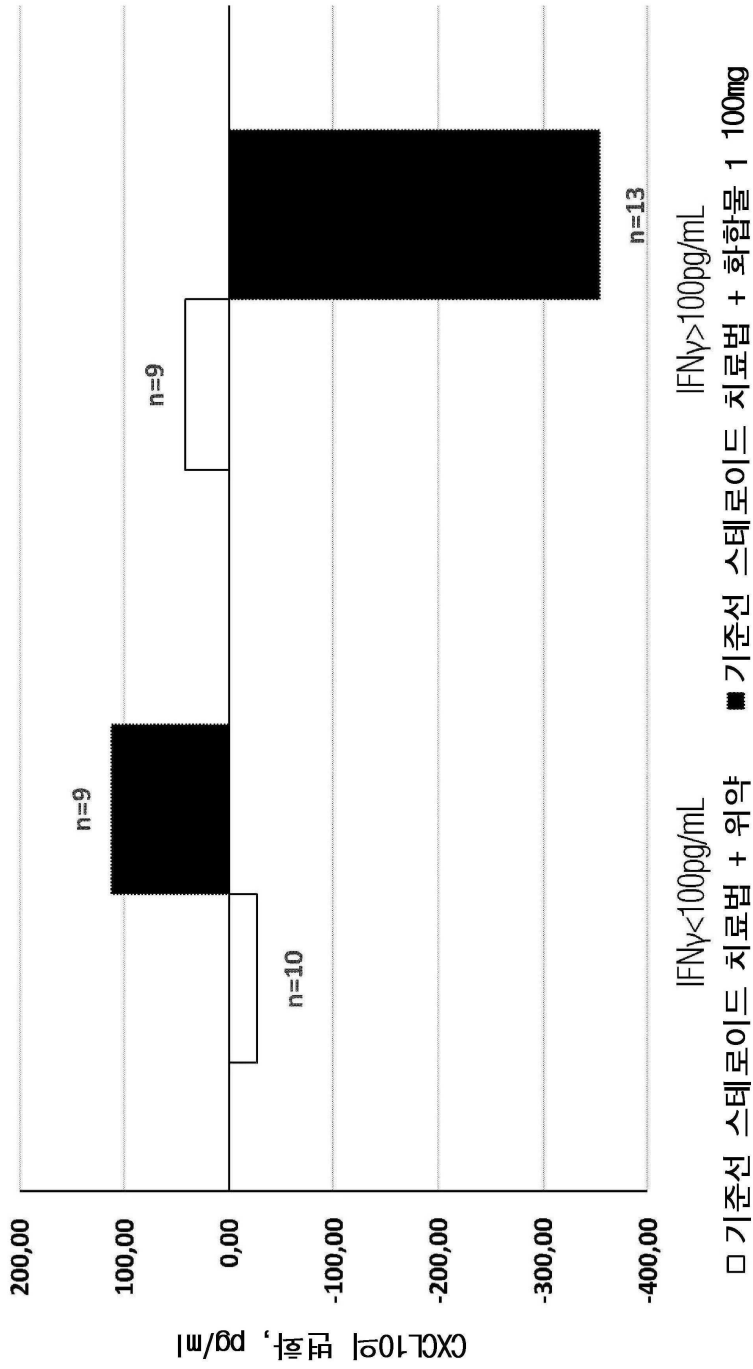
도면3

FEV1의 절대적인 개선, L



도면4

CXCL10의 절대적인 변화, pg/mL



도면5

