



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0101148
(43) 공개일자 2022년07월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/2072 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7019862
- (22) 출원일자(국제) 2020년11월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년06월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/060340
- (87) 국제공개번호 WO 2021/097160
국제공개일자 2021년05월20일
- (30) 우선권주장
62/935,581 2019년11월14일 미국(US)
- (71) 출원인
셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴 86
- (72) 발명자
미트라, 비플롭 케이.
미국 07901 뉴저지주 서밋 파세익 애비뉴 181
아이시네나, 제이. 알렉스
미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 써드 스트리트 1560 아파트먼트 408
루몬도르, 알프레드 씨.에프.
미국 07901 뉴저지주 서밋 모리스 애비뉴 556
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

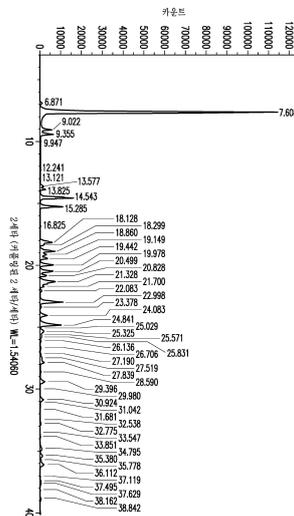
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 암의 치료를 위한 소아용 제제

(57) 요약

2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트를 포함하는 소아용 제제 및 그를 사용하여 암을 치료, 예방 및 관리하는 방법이 본원에 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/2009 (2013.01)
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 9/2059 (2013.01)
A61K 9/2077 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

약 9% 내지 약 10% 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-([2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트 또는 그의 고체 형태 (화합물 1A), 약 42% 내지 약 45% 미세결정질 셀룰로스, 약 26.5% 내지 약 28.5% 만니톨, 약 1% 내지 약 3% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 6% 내지 약 10% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 0.5% 내지 약 1.5% 소듐 라우릴 술페이트, 약 1% 내지 약 3% 콜로이드성 이산화규소, 약 0.5% 내지 약 2% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 3.5% 내지 5% 수크랄로스 및 약 1% 내지 약 3% 스테아르산마그네슘을 포함하는 미니정제이며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한 중량 백분율인 미니정제.

청구항 2

제1항에 있어서, 약 9.62% 화합물 1A, 약 43.24% 미세결정질 셀룰로스, 약 27.24% 만니톨, 약 2% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 8% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 1% 소듐 라우릴 술페이트, 약 2% 콜로이드성 이산화규소, 약 1% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 4.4% 수크랄로스 및 약 1.5% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한 중량 백분율인 미니정제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약 1.67 mg의 중량을 갖는 미니정제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1.2 mm의 직경을 갖는 미니정제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1.2 mm의 높이를 갖는 미니정제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.9 내지 0.95의 고체 분율 및 1.0 내지 1.6 MPa의 인장 강도를 갖는 미니정제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약 9.62%의 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-([2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트의 고체 형태 3을 포함하는 미니정제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 미니정제를 포함하는 캡슐.

청구항 9

제8항에 있어서, 약 100-500개의 미니정제를 포함하는 캡슐.

청구항 10

제7항에 있어서, 약 150, 300 또는 450개의 미니정제를 포함하는 캡슐.

청구항 11

각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 혈액 악성종양 및 고형 종양으로부터 선택된 질환을

갖는 소아 환자에게 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 미니정제 또는 제8항 내지 제10항 중 어느 한 항의 캡슐을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 질환이 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 질환이 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 혈액 악성종양인 방법.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 혈액 악성종양이 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 급성 골수 백혈병, 골수이형성 증후군, 만성 골수단핵구성 백혈병 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종, 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물 및 골수증식성 신생물로부터 선택된 것인 방법.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 혈액 악성종양이 급성 골수 백혈병인 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 질환이 골수이형성 증후군인 방법.

청구항 18

제11항에 있어서, 질환이 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 적어도 1종의 제2 유전자의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하며, 여기서 제2 유전자는 ASXL1 및 SRSF2로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 19

제11항에 있어서, 질환이 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 적어도 1종의 다른 유전자의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하며, 여기서 다른 유전자는 KRAS, TP53, SETBP1, U2AF1, TCF3, STAG2, NRAS, JAK2 및 BRAF로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 20

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 고형 종양이 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 21

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 재발성 또는 불응성인 방법.

청구항 22

제11항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 활성제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 23

i) 과립내 성분을 블렌딩하여 과립내 블렌드를 수득하는 단계, ii) 과립내 블렌드를 롤러 압착하여 롤러 압착된 과립을 수득하는 단계, iii) 과립의 성분을 블렌딩하여 과립의 블렌드를 수득하는 단계, iv) 롤러 압착된 과립을 과립의 블렌드와 블렌딩하여 최종 블렌드를 수득하는 단계, 및 v) 최종 블렌드를 압축하여 미니정제를 수득

하는 단계를 포함하며, 여기서 과립내 블렌드는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-[[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노]-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트 (화합물 1A), 결합제, 감미 회색제, 붕해제, 습윤제, 유동제, 안정화제, 고강도 감미제 및 윤활제를 포함하고, 과립의 블렌드는 결합제, 붕해제 및 유동제를 포함하는 것인, 미니정제의 제조 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, i) 화합물 1A를, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 콜로이드성 SiO₂, 만니톨, 수크랄로스, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트를 포함한 과립내 성분과 블렌딩하여 과립내 블렌드를 수득하는 단계; ii) 과립내 블렌드를 스테아르산마그네슘과 블렌딩하여 윤활된 과립내 블렌드를 수득하는 단계; iii) 윤활된 과립내 블렌드를 롤러 압착하여 롤러 압착된 과립을 수득하는 단계; iv) 롤러 압착된 과립을 과립외 블렌드와 블렌딩하여 최종 블렌드를 수득하는 단계이며, 여기서 과립외 블렌드는 미세결정질 셀룰로스, 소듐 스타치 글리콜레이트 및 콜로이드성 SiO₂를 블렌딩함으로써 수득된 것인 단계; 및 v) 최종 블렌드를 압축하여 미니정제를 수득하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항의 방법에 의해 제조된 미니정제를 캡슐 내로 충전하는 단계를 포함하는, 캡슐의 제조 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 블렌드가 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-[[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노]-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트의 고체 형태 3을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 혈액 악성종양 및 고형 종양으로부터 선택된 질환을 갖는 소아 환자에게 미니정제 또는 캡슐을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 미니정제 또는 캡슐.

청구항 28

제27항에 있어서, 질환이 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 것인 미니정제 또는 캡슐.

청구항 29

제27항에 있어서, 질환이 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 것인 미니정제 또는 캡슐.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 혈액 악성종양인 미니정제 또는 캡슐.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 혈액 악성종양이 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 급성 골수 백혈병, 골수이형성 증후군, 만성 골수단핵구성 백혈병 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종, 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물 및 골수증식성 신생물로부터 선택된 것인 미니정제 또는 캡슐.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 혈액 악성종양이 급성 골수 백혈병인 미니정제 또는 캡슐.

청구항 33

제27항에 있어서, 질환이 골수이형성 증후군인 미니정제 또는 캡슐.

청구항 34

제27항에 있어서, 질환이 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 적어도 1종의 제2 유전자의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하며, 여기서 제2 유전자는 ASXL1 및 SRSF2로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 미니정제 또는 캡슐.

청구항 35

제27항에 있어서, 질환이 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 적어도 1종의 다른 유전자의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하며, 여기서 다른 유전자는 KRAS, TP53, SETBP1, U2AF1, TCF3, STAG2, NRAS, JAK2 및 BRAF로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 미니정제 또는 캡슐.

청구항 36

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 고형 종양이 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암종으로부터 선택된 것인 미니정제 또는 캡슐.

청구항 37

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 재발성 또는 불응성인 미니정제 또는 캡슐.

청구항 38

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 제2 활성제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 미니정제 또는 캡슐.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2019년 11월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 62/935,581을 우선권 주장하며, 이의 개시내용은 그 전 문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 분야
- [0004] 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 고체 형태를 포함하는 소아용 제제 및 이러한 제제의 제조 및 사용 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하는데 사용된다. 특정 실시양태에서, IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본원에 제공된 소아용 제제가 본원에 제공된다.

배경 기술

- [0005] 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올은 암을 포함한 증식성 질환을 치료하는데 효과적인 것으로 보고되었다. 미국 특허 번호 9,732,062; 9,738,625; 9,694,013; 10,201,543; 10,188,656 및 10,137,130; 및 미국 공개 번호 US 2018/0311249-A1을 참조한다. 이 약물은 현재 미국에서 셀젠 코퍼레이션(Celgene Corporation)에 의해 IDH2 돌연변이를 갖는 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 (AML)을 갖는 성인 환자의 치료를 위한 1일-1회 경구 정제로서 상표명 아이드하이파(IDHIFA)®로 시판된다.
- [0006] 우수한 제조성, 용해, 안정성 및 생체이용률을 갖는, 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 고체 형태를 포함하는 소아용 제제를 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

- [0007] 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제가 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트 및 결합제, 감미 희석제, 붕해제, 습윤제, 유동제, 안정화제, 고강도 감미제 및 윤활제로부터 선택된 1종 이상의 부형제를 포함하는, 미니정제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.
- [0008] 또한, 본원에 제공된 제약 조성물의 제조 방법이 본원에 제공된다.
- [0009] 추가로, 소아 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 다양한 질환 또는 장애를 치료 및 관리하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0010] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 혈액 악성종양 또는 고형 종양을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0011] 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 급성 골수 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AITL), 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물 및 골수증식성 신생물 (MPN)로부터 선택된다.
- [0012] 한 실시양태에서, 고형 종양은 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암종으로부터 선택된다.
- [0013] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 질환 또는 장애를 치료 및 관리하는 방법에 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다.
- [0014] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물은 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하기 위한 소아 환자에서의 경구 투여에 사용된다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트 형태 3의 X선 분말 회절도 (XRPD)이다.
- 도 2는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트 형태 3의 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일이다.
- 도 3은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트 형태 3의 열 중량측정 분석 (TGA) 프로파일이다.
- 도 4는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트 형태 3의 동적 증기 수축 (DVS) 프로파일이다.
- 도 5는 아이드하이파®의 성인용 제제에 따라 제조된 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 순수 분말 및 과립의 식미성 연구의 결과를 제공한다.
- 도 6a는 미니정제를 아이드하이파®의 성인용 제제에 따라 제조한 경우에 툴링에 대한 점착 문제를 예시한다.
- 도 6b는 미니정제를 제제 A-11에 따라 제조한 경우에 툴링에 대한 점착 또는 필름화 문제가 없음을 예시한다.
- 도 7은 표 10에 기재된 미니정제 제제에 대한 식미성 평가의 결과를 제공한다.
- 도 8은 제제 A-12에 대한 밀링된 과립의 입자 크기 분포를 예시한다. 도면에서, F1, F2 및 F3은 각각 톨 압력 4, 2 및 0 kN/cm에서 수득된 과립을 지칭한다.
- 도 9는 롤러 압착 유닛 작동 전 및 후 제제 A-13에 대한 전단 셀 유동 특성 측정치의 플롯을 제공한다.
- 도 10은 제제 A-13을 갖는 미니정제의 인장 강도 대 고체 분율의 플롯을 제공한다.
- 도 11은 상이한 제제 배치로부터의 계층화된 함량 균일성을 예시한다.
- 도 12는 미니정제 대 성인용 정제 아이드하이파®의 다중-매질 용해의 비교를 제공한다.
- 도 13은 다중 pH 매질 (상단) 및 생체관련 매질 FeSSIF (섭식 상태 인공 장액) (하단) 중에 0 및 25% 무정형 2-

메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올을 함유하는 정제에 대한 용해 프로파일을 제공한다.

도 14는 본원에 제공된 예시적인 미니정제의 제조 방법의 공정 흐름도를 제공한다.

도 15는 캡슐-내-미니정제에 대한 권장 포장 계획 및 제품 제시를 예시한다.

도 16은 예시적인 미니정제 정제에 대한 입자 크기 분포 및 체 컷(sieve cut) 검정 분석을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 하기 설명에 제시되거나 도면에 예시된 성분의 구축 및 배열의 세부사항은 비제한적 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다. 본 발명을 실시하기 위한 다른 실시양태 및 상이한 방식이 명백히 포함된다. 또한, 본원에 사용된 어구 및 용어는 설명의 목적을 위한 것이며, 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 본원에서 "포함한", "포함하는" 또는 "갖는", "함유하는", "수반하는" 및 그의 변형의 사용은 그 뒤에 열거된 항목 및 그의 등가물뿐만 아니라 추가의 항목을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0017] 본원에 사용된 용어 "포함하는" 및 "포함한"은 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 용어 "포함하는" 및 "포함한"은 지칭된 바와 같은 언급된 특색 또는 성분의 존재를 명시하는 것으로 해석되어야 하지만, 하나 이상의 특색 또는 성분 또는 그의 균의 존재 또는 부가를 배제하지는 않는다. 추가적으로, 용어 "포함하는" 및 "포함한"은 용어 "이루어진"에 의해 포괄되는 예를 포함하는 것으로 의도된다. 결과적으로, 용어 "이루어진"은 본 발명의 보다 구체적인 실시양태를 제공하기 위해 용어 "포함하는" 및 "포함한" 대신에 사용될 수 있다.
- [0018] 용어 "이루어진"은 대상이 그를 이루는 언급된 특색 또는 성분의 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99%를 갖는 것을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, 용어 "이루어진"은 달성하고자 하는 기술적 효과에 본질적이지 않은 것을 제외한 임의의 다른 특색 또는 성분을 임의의 후속 언급의 범주로부터 배제한다.
- [0019] 본원에 사용된 용어 "또는"은 임의의 하나 또는 임의의 조합을 의미하는 포괄적 "또는"으로 해석되어야 한다. 따라서, "A, B 또는 C"는 하기 중 임의의 것을 의미한다: "A; B; C; A 및 B; A 및 C; B 및 C; A, B 및 C". 이러한 정의에 대한 예외는 요소, 기능, 단계 또는 작용의 조합이 어떤 방식으로든 본질적으로 상호 배타적인 경우에만 발생할 것이다.
- [0020] 1. 정의
- [0021] 상기 및 본 발명의 설명 전반에 걸쳐 사용된 하기 용어는, 달리 나타내지 않는 한, 하기 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다.
- [0022] 본 출원에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 예를 들어, 용어 "과립내 부형제"는 1종 이상의 과립내 부형제를 포함한다.
- [0023] 본원에 사용된 용어 "미니정제"는 직경 및 높이가 1 내지 4 밀리미터 (mm)인 압축 정제를 지칭한다.
- [0024] "화합물 1"은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 그의 메탄술포네이트 염 (유리 염기 및 메탄술포네이트 염의 고체 형태 포함)을 기재하는 것으로 의도된다.
- [0025] 본원에 사용된 "화합물 1A"는 예나시테넵으로도 공지된 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트 (그의 고체 형태 포함)를 지칭한다.
- [0026] 본원에 사용된 "화합물 1B"는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트의 고체 형태 3을 지칭한다.
- [0027] "화합물 1C"는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 (그의 고체 형태 포함)을 기재하는 것으로 의도된다.
- [0028] "화합물 1D"는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올의 무정형 형태를 기재하는 것으로 의도된다.
- [0029] 용어 "AG-221" 또는 "AG221"은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 (그의 고체 형태 포함), 또는 2-메틸-1-[(4-[6-(트

리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-([2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트 (그의 고체 형태 포함)를 지칭한다.

- [0030] 용어 "고체 형태"는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-([2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]프로판-2-올 또는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-([2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트의 결정 형태 또는 무정형 형태 또는 그의 혼합물을 지칭한다. 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-([2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]프로판-2-올 및 그의 메탄술포네이트 염의 특정 고체 형태는 미국 특허 번호 9,738,625 및 10,201,543에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0031] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, "순수한", 즉 다른 결정질 또는 무정형 형태가 실질적으로 없는 결정질 또는 무정형 형태는 약 10 중량% 미만의 1종 이상의 다른 결정질 또는 무정형 형태, 약 5 중량% 미만의 1종 이상의 다른 결정질 또는 무정형 형태, 약 3 중량% 미만의 1종 이상의 다른 결정질 또는 무정형 형태, 또는 약 1 중량% 미만의 1종 이상의 다른 결정질 또는 무정형 형태를 함유한다.
- [0032] 본원에 사용된 API는 "활성 제약 성분"을 지칭한다. 한 실시양태에서, API는 화합물 1이다. 한 실시양태에서, API는 화합물 1A이다. 한 실시양태에서, API는 화합물 1B이다. 한 실시양태에서, API는 화합물 1C이다. API는 무정형 상태 또는 결정질 형태로 존재할 수 있다.
- [0033] 본원에 사용된 용어 "억제하다" 또는 "예방하다"는 완전 및 부분 억제 및 예방 둘 다를 포함한다. 억제제는 의도된 표적을 완전히 또는 부분적으로 억제할 수 있다.
- [0034] 용어 "치료하다"는 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 질환/장애 (즉, 질환, 예컨대 AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, MPN, 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암종)의 발생 또는 진행을 감소, 억제, 약화, 저하, 정지 또는 안정화시키거나, 이러한 질환/장애 (즉, AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, MPN, 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암종으로부터 선택된 질환)의 중증도를 경감시키거나, 또는 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 질환/장애 (즉, 질환, 예컨대 AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, MPN, 신경교종, 흑색종, 연골육종 또는 담관암종)와 연관된 증상을 개선시키는 것을 의미한다.
- [0035] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 장애 또는 그의 1종 이상의 증상의 발병, 재발 또는 확산의 예방을 지칭한다. 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 환자가 명시된 질환 또는 장애 또는 그의 증상을 앓기 시작하기 전에 이루어지는, 질환 또는 장애의 중증도를 억제하거나 감소시키는 작용을 고려한다.
- [0036] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 나타내지 않는 한, 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 명시된 질환 또는 장애를 이미 앓았던 환자에서 질환 또는 장애의 재발을 예방하거나, 또는 질환 또는 장애를 앓았던 환자가 완화 상태를 유지하는 시간을 연장시키는 것을 포괄한다. 상기 용어는 질환 또는 장애의 한계치, 발생 또는 지속기간을 조정하거나, 또는 환자가 질환 또는 장애에 반응하는 방식을 변화시키는 것을 포괄한다.
- [0037] 암의 치료는 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST 1.1)에 의해 평가될 수 있다 (문헌 [Therasse P., et al. J. of the National Cancer Institute; 2000; (92) 205-216 및 Eisenhauer et al. European J. Cancer; 2009; (45) 228-247] 참조). 표적 병변 및 비-표적 병변에서 새로운 병변의 출현의 존재 또는 부재 하에 종양 반응의 모든 가능한 조합에 대한 전체 반응은 하기와 같다:

| | | | | |
|------------|--------------------|----------|-------|--|
| 표적 병변 | 비-표적 병변 | 새로운 병변 | 전체 반응 | 이 카테고리에 대한 최상의 반응은 또한 하기를 요구함 |
| CR | CR | 아니오 | CR | 진행 (4주 이상) 전 CR의 2회의 객관적 상태 결정 |
| CR | 비-CR/비-PD | 아니오 | PR | |
| CR | 평가되지 않음 | 아니오 | PR | |
| PR | 비-PD 또는 모두 평가되지 않음 | 아니오 | PR | 진행 (4주 이상) 전 PR 이상의 2회의 결정, 그러나 CR의 자격을 갖지는 않음 |
| 안정 질환 | 비-PD 또는 모두 평가되지 않음 | 아니오 | 안정 질환 | 기준선으로부터 적어도 >6주에 기록됨 |
| 모두 평가되지 않음 | 비-PD | 아니오 | NE | |
| PD | 임의의 것 | 예 또는 아니오 | PD | |
| 임의의 것 | PD | 예 또는 아니오 | PD | |
| 임의의 것 | 임의의 것 | 예 | PD | |

[0038]

[0039] CR=완전 반응, NE=평가가능하지 않음, PR=부분 반응, PD=진행성 질환

[0040] 그 당시 질환 진행의 객관적 증거 없이 치료의 중단을 요구하는 건강 상태의 전반적 악화를 갖는 대상체는 "증상 악화"로 지칭된다.

[0041] 비-표적 병변만을 갖는 대상체에 대한 반응은 하기와 같이 표현된다:

| 비-표적 병변 | 새로운 병변 | 전체 반응 |
|-----------|----------|------------------------|
| CR | 아니오 | CR |
| 비-CR/비-PD | 아니오 | 비-CR/비-PD ^a |
| 평가되지 않음 | 아니오 | NE |
| 명백한 PD | 예 또는 아니오 | PD |
| 임의의 것 | 예 | PD |

[0042]

[0043] CR=완전 반응, NE=평가가능하지 않음, PD=진행성 질환

[0044] ^a 비-표적 질환의 경우 비-CR/비-PD가 "안정 질환"보다 바람직하다.

[0045] 고등급 신경교종 (HGG)의 평가를 위해, 하기 약술된 바와 같은 RANO 고등급 신경교종 기준이 사용되지만; 그러나, 종양 크기는 증진 직경 대신에 최대 단면 액체 감소 역전 회복 (FLAIR) 직경의 곱에 의해 결정된다.

[0046] RANO 반응 기준의 요약

| 제안된 RANO 반응 기준의 요약 | | | | |
|--------------------|---------|---------|-------------------|-----------------|
| 기준 | CR | PR | SD | PD |
| T1 가돌리늄 증진 질환 | 없음 | ≥50% ↓ | <50% ↓ 그러나 <25% ↑ | ≥25% ↑* |
| T2/FLAIR | 안정 또는 ↓ | 안정 또는 ↓ | 안정 또는 ↓ | ↑* |
| 새로운 병변 | 없음 | 없음 | 없음 | 존재* |
| 코르티코스테로이드 | 없음 | 안정 또는 ↓ | 안정 또는 ↓ | NA [†] |
| 임상 상태 | 안정 또는 ↑ | 안정 또는 ↑ | 안정 또는 ↑ | ↓* |
| 반응에 대한 요건 | 모두 | 모두 | 모두 | 임의의 것* |

[0047]

[0048] RANO: 신경종양학에서의 반응 평가; CR: 완전 반응; PR: 부분 반응; SD: 안정 질환; PD: 진행성 질환; FLAIR: 액체-감쇠 역전 회복; NA: 적용가능하지 않음.

[0049] *이 기준이 존재하는 경우에 진행이 발생한다.

[0050] † 지속적인 임상 악화의 부재 하에 진행을 결정하는데 코르티코스테로이드 단독의 증가는 고려되지 않을 것이다.

[0051] 국제 신경모세포종 반응 기준 (INRC) 연구 그룹 전이성 반응 기준 (연부 조직/골)의 요약이 하기에 제공된다:

| 반응 | 해부학적 영상화 + MIBG (FDG-PET) |
|----|---|
| CR | 1. 비-원발성 측정가능한 병변의 완전 해소 2. 비-원발성 병변의 MIBG 비-결합성 (증가된 FDG-PET 없음, MIBG 비-결합성 종양에 대한 흡수) |
| PR | 1. 비-원발성 측정가능한 질환의 크기/합계의 ≥30% 감소 (RECIST), 또는 2. MIBG 점수의 ≥50% 감소 (상대 MIBG 점수 >0 내지 ≤0.5) |
| MR | 1. PD가 없는 한, 한 구획 (골 또는 연부-조직)에 대한 CR 또는 PR과 다른 구획에서의 적어도 SD |
| PD | 1. CT/MRI 또는 MIBG에 의한 임의의 새로운 병변 2. 기존 병변에서의 크기의 ≥20% 증가 및 가장 긴 치수의 5mm의 최소 절대 증가 3. 상대 MIBG (MIBG 비-결합성 종양에 대한 FDG-PET) 점수 ≥ 1.2 |
| SD | 1. MRI 또는 PR에 대한 충분한 수축도 PD에 대한 충분한 증가도 없음 |

[0052]

[0053] CR: 완전 반응; PR: 부분 반응; MR: 부차 반응; PD: 진행성 질환

[0054] SD: 안정 질환

[0055] 본원에 사용된 "측정가능한 병변"은 하기의 최소 크기를 갖는 적어도 하나의 치수 (기록될 가장 긴 직경)에서 정확하게 측정될 수 있는 병변으로 정의된다:

[0056] CT 스캔 (5 mm 이하의 CT 스캔 슬라이스 두께) 또는 MRI에 의해 10 mm. 5 mm 초과와 슬라이스 두께를 갖는 스캔이 사용되는 경우에, 최소 크기는 슬라이스 두께의 2배이어야 함.

[0057] 흉부 x선에 의해 20 mm.

- [0058] 임상 검사에 의한 10 mm 캘리퍼 측정치 (캘리퍼로 정확하게 측정될 수 없는 병변은 비-측정가능한 것으로 기록되어야 함).
- [0059] 본원에 사용된 용어 "표적 병변"은 기관당 최대 2개까지의 병변 및 총 5개의 병변의 모든 측정가능한 병변을 지칭하며, 모든 침범된 기관을 대표하는 것이 표적 병변으로서 확인되고, 기준선에서 기록 및 측정된다. 이들 5개의 병변은 그의 크기에 기초하여 선택되고 (가장 긴 직경을 갖는 병변), 모든 침범된 기관을 대표하고, 재현 가능한 반복 측정에 적합하다. 모든 표적 병변에 대한 직경의 합계 (비-결절 병변에 대해 가장 긴 것, 결절 병변에 대해 짧은 축)가 계산되고, 기준선 합계 직경으로서 보고된다. 기준선 합계 직경은 임의의 객관적 종양 퇴행을 질환의 측정가능한 치수로 추가로 특징화하기 위한 참조로서 사용된다. > 5개의 측정가능한 병변이 존재하는 경우에, 표적 병변으로서 선택되지 않은 것은 비-표적 병변으로서 비-측정가능한 질환과 함께 고려될 것이다.
- [0060] 본원에 사용된 용어 "비-표적 병변"은 모든 비-측정가능한 병변 (또는 질환의 부위) 플러스 표적 병변으로서 열거된 5개 초과 임의의 측정가능한 병변을 지칭한다. 이들 병변은 기준선에서 주목되고, "존재", "부재" 또는 드문 경우에 "명백한 진행"으로 이어진다.
- [0061] 본원에 사용된 용어 "완전 반응" 또는 "CR"은 종양 (표적 및 비-표적 둘 다)의 모든 임상적 및 방사선학적 증거의 소멸을 지칭한다. 임의의 병리학적 림프절 (표적이든 비-표적이든)은 짧은 축에서 <10 mm로의 감소를 가져야 한다.
- [0062] 본원에 사용된 용어 "부분 반응" 또는 "PR"은 기준선 합계를 참조로 하여 표적 병변의 직경의 합계의 적어도 30% 감소, 기존 비-표적 병변의 명백한 진행 없음 및 새로운 병변의 출현 없음을 지칭한다.
- [0063] 본원에 사용된 용어 "안정 질환" 또는 "SD"는 질환의 정상 상태를 지칭한다. PR에 대한 자격을 갖기에 충분한 수축도 진행성 질환 (PD)에 대한 자격을 갖기에 충분한 증가도 없고, 기존 비-표적 병변의 명백한 진행도 없고, 새로운 병변의 출현도 없다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "진행성 질환" 또는 "PD"는 연구 중 최소 합계를 참조로 하여 (이는 기준선 합계가 연구 중 최소인 경우에 그를 포함함) 표적 병변의 직경의 합계의 적어도 20% 증가를 지칭한다. 20%의 상대 증가에 추가로, 합계는 또한 적어도 5 mm의 절대 증가를 입증하여야 한다. 기존 비-표적 병변의 명백한 진행 또는 1개 이상의 새로운 병변의 출현이 또한 진행성 질환을 구성한다.
- [0065] 본원에 사용된 용어 "전체 반응률" 또는 "ORR"은 완전 반응 및 부분 반응을 달성하는 환자의 백분율의 합계를 의미한다. 반응 지속기간 (DOR)은 반응 달성으로부터 재발 또는 질환 진행까지의 시간이다.
- [0066] 본원에 사용된 용어 "전체 생존" 또는 "OS"는 임상 시험에서의 무작위화로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간을 의미한다. 무진행 생존 (PFS)은 임상 시험에서의 무작위화로부터 진행 또는 사망까지의 시간을 의미한다. 무사건 생존 (EFS)은 연구 진입으로부터 질환 진행, 임의의 이유로 인한 치료 중단 또는 사망을 포함한 임의의 치료 실패까지의 시간을 의미한다.
- [0067] 소아 환자에서의 암의 치료는 카르노프스키 수행 상태 (>12세 환자의 경우) 또는 란스키 플레이 점수 (≤12세 환자의 경우)에 기초하여 평가될 수 있다. ≥70%. 마비 또는 안정한 신경계 장애로 인해 걸을 수 없지만 휠체어를 타는 환자는 수행 점수 평가의 목적을 위해 보행가능한 것으로 간주될 것이다.

| 란스키 수행 점수 (환자 ≤ 12 세) | |
|-----------------------|--|
| 100 | 안전히 활동함, 정상 |
| 90 | 신체적으로 격렬한 활동이 약간 제한됨 |
| 80 | 활동하지만, 보다 빨리 피곤해짐 |
| 70 | 놀이의 보다 큰 제한 및 놀이 활동에 보다 적은 시간 소요 둘 다 |
| 60 | 일어나 있지만, 최소 활동적 놀이; 보다 조용한 활동으로 바쁨 |
| 50 | 옷을 입었지만 하루 중 대부분 누워 있음; 활동적 놀이는 없지만 모든 조용한 놀이 및 활동에 참여할 수 있음 |
| 40 | 주로 침상에 있음; 조용한 활동에 참여함 |
| 30 | 계속 침상에 있음; 조용한 놀이조차도 도움을 필요로 함 |
| 20 | 중중 수면함; 놀이는 매우 수동적 활동으로 전적으로 제한됨 |
| 10 | 놀이 없음; 침대 밖으로 나오지 않음 |
| 0 | 비반응성 |

[0068]

| 카르노프스키 수행 점수 (환자 > 12 세) | | |
|--|-----|-----------------------------------|
| 정상 활동 및 작업을 수행할 수 있음; 특별한 관리가 필요하지 않음 | 100 | 정상; 호소증상 없음 |
| | 90 | 정상 활동을 수행할 수 있음; 질환의 부차 징후 또는 증상 |
| | 80 | 노력 하에 정상 활동; 질환의 일부 징후 또는 증상 |
| 정상 활동 및 작업을 수행할 수 있음; 특별한 관리가 필요하지 않음 | 70 | 자기 관리; 정상 활동 또는 작업을 수행할 수 없음 |
| | 60 | 가끔 도움을 요구함; 대부분의 개인적 필요를 관리할 수 있음 |
| | 50 | 상당한 도움 및 빈번한 의료 관리를 요구함 |
| 자기 관리 불가능; 기관 또는 병원 관리에 상당하는 것을 요구함; 질환은 급속하게 진행될 수 있음 | 40 | 장애; 특별한 관리 및 도움을 요구함 |
| | 30 | 중중 장애; 사망이 임박하지 않더라도 입원이 지시됨 |
| | 20 | 매우 아픔; 입원 필요; 적극적인 지지적 치료 필요 |
| | 10 | 빈사상태; 치명적 과정이 급속하게 진행됨 |
| | 0 | 사망 |

[0069]

[0070]

본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료 유효량"은 질환 또는 장애의 치료 또는 관리에서 치료적 이익을 제공하거나 또는 질환 또는 장애와 연관된 1종 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 질환 또는 장애의 치료 또는 관리에서 치료적 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선시키거나, 질환 또는 장애의 증상 또는 원인을 감소시키거나 회피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0071]

본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방 유효량"은 질환 또는 장애 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방하거나 또는 질환 또는 장애 또는 그의 1종 이상의 증상의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 질환 또는 장애의 예방에서 예방적 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 작용제와 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전체 예방을 개선시키거나 또 다른 예방제의 예방적 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0072]

달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "조성물"은 명시된 성분(들) (및 나타난 경우 명시된 양(들))을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 명시된 양(들)의 명시된 성분(들)의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0073]

"제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체"는, 예를 들어 활성제의 안정성을 조절하거나 또는 투여시 대상체에 의한 흡수를 조절함으로써 대상체에 대한 활성제의 투여를 보조하는 물질을 지칭한다. 제약상 허용되는 부

형제는 전형적으로 환자에 대해 유의한 유해 독성학적 효과를 갖지 않는다. 제약상 허용되는 부형제의 예는, 예를 들어 벌킹제, 완충제, 결합제, 충전제, 봉해제, 율활제, 코팅, 감미제, 향미제, 지방산 에스테르, 히드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리딘 및 착색제 등을 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 관련 기술분야에 공지된 다른 제약 부형제가 본 발명에 유용하고, 예를 들어 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe R.C., Shesky P.J., and Quinn M.E., 6th Ed., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009)]에 열거된 것을 포함한다는 것을 인식할 것이다. 용어 "벌킹제" 및 "완충제"는 관련 기술분야 내의 평범한 통상의 의미에 따라 사용된다.

[0074] 본원에 사용된 "투여하다" 또는 "투여"는 물질이 신체 외부에 존재할 때 이를 대상체 내로 물리적으로 전달하는 행위를 지칭한다. 투여는 경구, 국소, 점막, 주사, 피내, 정맥내, 근육내 전달 또는 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 다른 물리적 전달 방법 (예를 들어, 대상체에 느린-방출 장치, 예컨대 미니-삼투 펌프의 이식; 리포솜 제제; 캡슐; 설하; 구개; 치은; 비강; 질; 직장; 세동맥내; 복강내; 뇌실내; 두개내; 또는 경피)을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 치료제를 전달하기 위한 관련 기술분야에 공지된 모든 형태를 포함한다.

[0075] 추가의 암 치료제와 관련하여 본원에 사용된 용어 "공-투여하다"는 추가의 암 치료제가 본원에 제공된 조성물의 투여 전에, 그와 연속적으로 또는 그 후에 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 이러한 조합 요법 치료에서, 제2 치료제(들)는 통상적인 방법에 의해 투여된다.

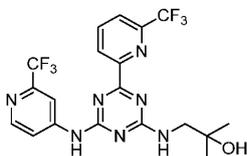
[0076] 본원에 사용된 용어 "소아 환자"는 21세 이하의 환자, 특정 실시양태에서 18세 이하의 환자, 특정 실시양태에서 16세 이하의 환자, 특정 실시양태에서 14세 이하의 환자, 특정 실시양태에서 12세 이하의 환자, 특정 실시양태에서 10세 이하의 환자, 또는 특정 실시양태에서 8세 이하의 환자, 또는 특정 실시양태에서 6세 이하의 환자를 지칭한다.

[0077] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약" 및 "대량"은, 조성물 또는 투여 형태의 성분의 용량, 양 또는 중량 퍼센트와 관련하여 사용되는 경우에, 명시된 용량, 양 또는 중량 퍼센트로부터 수득된 것과 등가의 약리학적 효과를 제공하는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되는 용량, 양 또는 중량 퍼센트를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 및 "대량"은, 이러한 문맥에서 사용되는 경우에, 명시된 용량, 양 또는 중량 퍼센트의 30% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내 또는 5% 이내의 용량, 양 또는 중량 퍼센트를 고려한다.

[0078] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 제공된 화합물의 도식된 화학 구조와 본원에 제공된 화합물의 화학 명칭 사이에 불일치가 존재하는 경우에, 화학 구조가 우선할 것이다.

[0079] 2. 화합물

[0080] 특정 실시양태에서, 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-[[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노]-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트 (화합물 1A)를 포함하는 소아용 제제가 본원에 제공된다. 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-[[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노]-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올은 하기 화학식을 갖는다:



[0081]

[0082] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제에 사용되는 화합물 1A는 결정질 고체이다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 화합물 1A의 고체 형태를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 화합물 1B를 포함한다.

[0083] 한 실시양태에서, 화합물 1, 화합물 1B, 화합물 1C 및 화합물 1D는 미국 특허 번호 9,512,107; 9,656,999; 9,732,062; 9,738,625; 9,751,863 및 미국 공개 번호 2017/0305885 A1 및 PCT 공개 번호 WO 2016/126798에 기재된 방법에 따라 합성 및 사용될 수 있으며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 포함된다.

[0084] 화합물 1B를 포함한 화합물 1A의 고체 형태는 미국 특허 번호 9,738,625 및 10,201,543에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 포함된다.

[0085] 3. 화합물 1B

[0086] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1B를 포함한다.

[0087] 한 실시양태에서, 화합물 1B는 아세톤 중 화합물 1C의 용액을 메탄술폰산 (MSA)/아세톤 용액과 접촉시킴으로써 제조된다.

[0088] 특정 실시양태에서, 화합물 1B는 CuK α 방사선을 사용하여 취득된, 도 1에 제시된 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 표 A에 제시된 데이터를 특징으로 한다. 특정한 실시양태에서, 고체 형태는 표 A에 제시된 바와 같은, 도 1로부터 취한 피크 중 1개 이상을 특징으로 한다. 예를 들어, 고체 형태는 표 A에 제시된 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9 또는 10개를 특징으로 한다.

[0089] 표 A

| 각도 2-세타° | 강도 % |
|-------------|---------|
| 7.5 | 100.0 |
| 9.0 | 16.5 |
| 9.3 | 27.2 |
| 14.5 | 48.5 |
| 15.2 | 17.2 |
| 18.0 | 17.0 |
| 18.8 | 32.6 |
| 19.9 | 18.7 |
| 21.3 | 19.3 |
| 24.8 | 33.8 |

[0090]

[0091] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1B는 7.5, 9.3, 14.5, 18.8, 21.3 및 24.8° 의 2 θ 각도에서 확인된 피크를 특징으로 한다. 추가 실시양태에서, 화합물 1B는 7.5, 14.5, 18.8 및 24.8° 의 2 θ 각도에서 확인된 피크를 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1B는 7.5, 14.5 및 24.8° 의 2 θ 각도에서 확인된 피크를 특징으로 한다.

[0092] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1B는 도 2에 제시된 시차 주사 열량측정 프로파일 (DSC)을 특징으로 한다. DSC 그래프는 샘플로부터의 온도의 함수로서 열 유량을 플롯팅하며, 온도 변화율은 약 10°C/분이다. 프로파일은 개시 온도가 약 210.7°C이고 용융이 약 213.4°C에서 일어나는 강한 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0093] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1B는 도 3에 제시된 열 중량측정 분석 (TGA)을 특징으로 한다. TGA 프로파일은 온도의 함수로서 샘플의 중량 손실 퍼센트를 그래프화하며, 온도 변화율은 약 10°C/분이다. 중량 손실은 온도가 약 21°C에서 196°C로 변화함에 따른 샘플 중량의 약 0.03%의 손실 및 온도가 약 196°C에서 241°C로 변화함에 따른 샘플 중량의 약 7.5%의 손실을 나타낸다.

[0094] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1B는 도 1과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1B는 도 2와 실질적으로 유사한 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1B는 도 3과 실질적으로 유사한 열 중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 특징으로 한다. 추가 실시양태에서, 화합물 1B는 이 단락에 열거된 특색 중 1종 이상을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1B는 도 4와 실질적으로 유사한 DSC 프로파일을 특징으로 한다.

[0095] 4. 제제

[0096] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 화합물 1A 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 미니정제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 화합물 1B 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 미니

정제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1A를 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 7 중량% 내지 약 12 중량%로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1B를 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 7 중량% 내지 약 12 중량%로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1A를 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 9 중량% 내지 약 10 중량%로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1B를 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 9 중량% 내지 약 10 중량%로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 조성물은 화합물 1A를 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 7.00 중량%, 약 8.00 중량%, 약 9.00 중량%, 약 9.50 중량%, 약 9.60 중량%, 약 9.62 중량%, 약 9.75 중량%, 약 10.00 중량%, 약 11.00 중량% 또는 약 12.00 중량%로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 조성물은 화합물 1B를 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 7.00 중량%, 약 8.00 중량%, 약 9.00 중량%, 약 9.50 중량%, 약 9.60 중량%, 약 9.62 중량%, 약 9.75 중량%, 약 10.00 중량%, 약 11.00 중량% 또는 약 12.00 중량%로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1A를 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 9.6 중량%의 양으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1B를 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 9.6 중량%의 양으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1을 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 9.62 중량%의 양으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1B를 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 9.62 중량%의 양으로 포함한다.

[0097] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1A 및 결합제, 감미 희석제, 붕해제, 습윤제, 유동제, 안정화제, 고강도 감미제 및 율활제로부터 선택된 1종 이상의 부형제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1B 및 결합제, 감미 희석제, 붕해제, 습윤제, 유동제, 안정화제, 고강도 감미제 및 율활제로부터 선택된 1종 이상의 부형제를 포함한다.

[0098] 특정 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스이다. 특정 실시양태에서, 결합제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 40 중량% 내지 50 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 결합제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 42 중량% 내지 45 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 결합제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 42.0 중량%, 43.0 중량%, 43.2 중량%, 44.0 중량% 또는 45.0 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 결합제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 43.2 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 결합제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 43.24 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 43.2 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 결합제는 미세결정질 셀룰로스이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 43.24 중량%의 양으로 존재한다.

[0099] 특정 실시양태에서, 감미 희석제는 만니톨, 수크로스 또는 텍스트로스이다. 특정 실시양태에서, 감미 희석제는 만니톨이다. 특정 실시양태에서, 감미 희석제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 25 중량% 내지 30 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 감미 희석제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 26.5 중량% 내지 28.5 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 감미 희석제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 26.5 중량%, 27.0 중량%, 27.2 중량%, 28.0 중량% 또는 28.5 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 감미 희석제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 27.2 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 감미 희석제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 27.24 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 감미 희석제는 만니톨이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 27.2 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 감미 희석제는 만니톨이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 27.24 중량%의 양으로 존재한다.

[0100] 특정 실시양태에서, 결합제는 히드록시프로필 셀룰로스이다. 특정 실시양태에서, 결합제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 3 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 결합제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1.5 중량% 내지 2.5 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 결합제는 히드록시프로필 셀룰로스이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량%, 2 중량% 또는 3 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 결합제는 히드록시프로필 셀룰로스이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 2 중량%의 양으로 존재한다.

[0101] 특정 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이다. 특정 실시양태에서, 붕해제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 6 중량% 내지 10 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이다. 특정 실시양태에서, 붕해제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 7 중량% 내지 9 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 붕해제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량% 또는 10 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 붕해제는 소듐 스타치 글리콜레이트이며, 이는

미니정제의 총 중량을 기준으로 약 8 중량%의 양으로 존재한다.

- [0102] 특정 실시양태에서, 습윤제는 소듐 라우릴 술페이트이다. 특정 실시양태에서, 습윤제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 습윤제는 소듐 라우릴 술페이트이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 0.5 중량%, 1 중량% 또는 1.5 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 습윤제는 소듐 라우릴 술페이트이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량%의 양으로 존재한다.
- [0103] 특정 실시양태에서, 유동제는 콜로이드성 이산화규소이다. 특정 실시양태에서, 유동제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 3 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 유동제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1.5 중량% 내지 2.5 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 유동제는 콜로이드성 이산화규소이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량%, 2 중량% 또는 3 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 유동제는 콜로이드성 이산화규소이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 2 중량%의 양으로 존재한다.
- [0104] 특정 실시양태에서, 안정화제는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 특정 실시양태에서, 안정화제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 0.5 중량% 내지 2 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 안정화제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 안정화제는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 0.5 중량%, 1.0 중량% 또는 1.5 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 안정화제는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량%의 양으로 존재한다.
- [0105] 특정 실시양태에서, 고강도 감미제는 수크랄로스이다. 특정 실시양태에서, 고강도 감미제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 3.5 중량% 내지 5 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 고강도 감미제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 3.5 중량% 내지 4.5 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 고강도 감미제는 수크랄로스이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 3.0 중량%, 4.0 중량%, 4.4 중량% 또는 5.0 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 고강도 감미제는 수크랄로스이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 4.4 중량%의 양으로 존재한다.
- [0106] 특정 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 특정 실시양태에서, 윤활제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 3 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 윤활제는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 2 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량% 또는 3.0 중량%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이며, 이는 미니정제의 총 중량을 기준으로 약 1.5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0107] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1A, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 히드록시프로필 셀룰로스, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 콜로이드성 이산화규소, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 수크랄로스 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 화합물 1B, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 히드록시프로필 셀룰로스, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 콜로이드성 이산화규소, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 수크랄로스 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0108] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 7% 내지 약 12% 화합물 1A, 약 40% 내지 약 50% 미세결정질 셀룰로스, 약 25% 내지 약 30% 만니톨, 약 1% 내지 약 3% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 6% 내지 약 10% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 0.5% 내지 약 1.5% 소듐 라우릴 술페이트, 약 1% 내지 약 3% 콜로이드성 이산화규소, 약 0.5% 내지 약 2% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 3.5% 내지 5% 수크랄로스 및 약 1% 내지 약 3% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한 중량 백분율이다.
- [0109] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 7% 내지 약 12% 화합물 1B, 약 40% 내지 약 50% 미세결정질 셀룰로스, 약 25% 내지 약 30% 만니톨, 약 1% 내지 약 3% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 6% 내지 약 10% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 0.5% 내지 약 1.5% 소듐 라우릴 술페이트, 약 1% 내지 약 3% 콜로이드성 이산화규소, 약 0.5% 내지 약 2% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 3.5% 내지 5% 수크랄로스 및 약 1% 내지 약 3% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한 중량 백분율이다.
- [0110] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 9% 내지 약 10% 화합물 1A, 약 42% 내지 약 45% 미세결정질

셀룰로스, 약 26.5% 내지 약 28.5% 만니톨, 약 1% 내지 약 3% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 6% 내지 약 10% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 0.5% 내지 약 1.5% 소듐 라우릴 술페이트, 약 1% 내지 약 3% 콜로이드성 이산화규소, 약 0.5% 내지 약 2% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 3.5% 내지 5% 수크랄로스 및 약 1% 내지 약 3% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한다.

[0111] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 9% 내지 약 10% 화합물 1B, 약 42% 내지 약 45% 미세결정질 셀룰로스, 약 26.5% 내지 약 28.5% 만니톨, 약 1% 내지 약 3% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 6% 내지 약 10% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 0.5% 내지 약 1.5% 소듐 라우릴 술페이트, 약 1% 내지 약 3% 콜로이드성 이산화규소, 약 0.5% 내지 약 2% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 3.5% 내지 5% 수크랄로스 및 약 1% 내지 약 3% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한다.

[0112] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 9% 내지 약 10% 화합물 1A, 약 42% 내지 약 45% 미세결정질 셀룰로스, 약 26.5% 내지 약 28.5% 만니톨, 약 1% 내지 약 2% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 7% 내지 약 9% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 0.5% 내지 약 1.5% 소듐 라우릴 술페이트, 약 1.5% 내지 약 2.5% 콜로이드성 이산화규소, 약 0.5% 내지 약 1.5% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 3.5% 내지 4.5% 수크랄로스 및 약 1.5% 내지 약 2.5% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한다.

[0113] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 9% 내지 약 10% 화합물 1B, 약 42% 내지 약 45% 미세결정질 셀룰로스, 약 26.5% 내지 약 28.5% 만니톨, 약 1% 내지 약 2% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 7% 내지 약 9% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 0.5% 내지 약 1.5% 소듐 라우릴 술페이트, 약 1.5% 내지 약 2.5% 콜로이드성 이산화규소, 약 0.5% 내지 약 1.5% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 3.5% 내지 4.5% 수크랄로스 및 약 1.5% 내지 약 2.5% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한다.

[0114] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 9.6% 화합물 1A, 약 43.2% 미세결정질 셀룰로스, 약 27.2% 만니톨, 약 2% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 8% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 1% 소듐 라우릴 술페이트, 약 2% 콜로이드성 이산화규소, 약 1% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 4.4% 수크랄로스 및 약 1.5% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한다.

[0115] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 9.6% 화합물 1B, 약 43.2% 미세결정질 셀룰로스, 약 27.2% 만니톨, 약 2% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 8% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 1% 소듐 라우릴 술페이트, 약 2% 콜로이드성 이산화규소, 약 1% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 4.4% 수크랄로스 및 약 1.5% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한다.

[0116] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 9.62% 화합물 1A, 약 43.24% 미세결정질 셀룰로스, 약 27.24% 만니톨, 약 2% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 8% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 1% 소듐 라우릴 술페이트, 약 2% 콜로이드성 이산화규소, 약 1% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 4.4% 수크랄로스 및 약 1.5% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한다.

[0117] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 9.62% 화합물 1B, 약 43.24% 미세결정질 셀룰로스, 약 27.24% 만니톨, 약 2% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 8% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 1% 소듐 라우릴 술페이트, 약 2% 콜로이드성 이산화규소, 약 1% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 4.4% 수크랄로스 및 약 1.5% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 한다.

[0118] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 캡슐에 캡슐화된 미니정제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 히프로멜로스 캡슐에 캡슐화된 미니정제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 히프로멜로스 캡슐은 크기 00 브이캡스 플러스 스웨디쉬(Vcaps Plus Swedish) 오렌지 히프로멜로스 캡슐이다. 특정 실시양태에서, 각각의 캡슐은 약 100-500개의 미니정제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 캡슐은 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500개의 미니정제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 캡슐은 약 150개의 미니정제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 캡슐은 약 300개의 미니정제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 캡슐은 약 450개의 미니정제를 포함한다. 캡슐은 개방되어 미니정제를 연결 식품, 예컨대 요구르트, 젤라틴 스낵 및 푸딩에 뿌린다.

[0119] 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제는 중량이 약 1 mg 내지 약 3 mg이다. 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제는 중량이 약 1.00 mg, 1.50 mg, 1.67 mg, 2.00 mg 또는 3.00 mg이다. 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제는 중량이 약 1.67 mg이다. 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제는 약 1 mm 내지 약 3 mm의 직경을 갖는다. 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제는 약 1 mm, 1.2 mm, 1.5 mm, 1.8 mm, 2 mm, 2.4 mm, 2.8 mm 또는 3 mm의

직경을 갖는다. 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제는 약 1.2 mm의 직경을 갖는다. 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제는 약 1 mm 내지 약 3 mm의 높이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제는 약 1 mm, 1.2 mm, 1.5 mm, 1.8 mm, 2 mm, 2.4 mm, 2.8 mm 또는 3 mm의 높이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제는 1.2 mm의 높이를 갖는다.

[0120] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 9.62% 화합물 1A, 약 43.24% 미세결정질 셀룰로스, 약 27.24% 만니톨, 약 2% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 8% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 1% 소듐 라우릴 술페이트, 약 2% 콜로이드성 이산화규소, 약 1% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 4.4% 수크랄로스, 약 1.5% 스테아르산 마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 하고, 미니정제는 중량이 약 1.67 mg이고, 약 1.2 mm의 직경을 갖는다.

[0121] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 9.62% 화합물 1B, 약 43.24% 미세결정질 셀룰로스, 약 27.24% 만니톨, 약 2% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 8% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 1% 소듐 라우릴 술페이트, 약 2% 콜로이드성 이산화규소, 약 1% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 4.4% 수크랄로스, 약 1.5% 스테아르산 마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 하고, 미니정제는 중량이 약 1.67 mg이고, 약 1.2 mm의 직경을 갖는다.

[0122] 특정 실시양태에서, 각각의 캡슐은 약 24.05 mg 화합물 1A, 약 108.1 mg 미세결정질 셀룰로스, 약 68.1 mg 만니톨, 약 5.0 mg 히드록시프로필 셀룰로스, 약 20.0 mg 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 2.5 mg 소듐 라우릴 술페이트, 약 5.0 mg 콜로이드성 이산화규소, 약 2.5 mg 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 11.0 mg 수크랄로스 및 약 3.75 mg 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0123] 특정 실시양태에서, 각각의 캡슐은 약 24.05 mg 화합물 1B, 약 108.1 mg 미세결정질 셀룰로스, 약 68.1 mg 만니톨, 약 5.0 mg 히드록시프로필 셀룰로스, 약 20.0 mg 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 2.5 mg 소듐 라우릴 술페이트, 약 5.0 mg 콜로이드성 이산화규소, 약 2.5 mg 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 11.0 mg 수크랄로스 및 약 3.75 mg 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0124] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 0.8 내지 0.98의 고체 분율을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 0.9 내지 0.96의 고체 분율을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 0.5 내지 2.0 MPa의 인장 강도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 0.75 내지 2.0 MPa의 인장 강도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 0.75 내지 1.85 MPa의 인장 강도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 약 0.86 내지 0.96의 고체 분율 및 0.75 내지 1.85 MPa의 인장 강도를 갖는다.

[0125] 특정 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 약 100-500개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 약 150, 300 또는 450개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 약 150개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 약 300개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 약 450개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1B를 포함하는 약 100-500개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1B를 포함하는 약 150, 300 또는 450개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1B를 포함하는 약 150개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1B를 포함하는 약 300개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1B를 포함하는 약 450개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다.

[0126] 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제가 약 9.62% 화합물 1A, 약 43.24% 미세결정질 셀룰로스, 약 27.24% 만니톨, 약 2% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 8% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 1% 소듐 라우릴 술페이트, 약 2% 콜로이드성 이산화규소, 약 1% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 4.4% 수크랄로스 및 약 1.5% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 하고, 미니정제는 중량이 약 1.67 mg이고, 약 1.2 mm의 직경을 갖는, 약 150개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다.

[0127] 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제가 약 9.62% 화합물 1B, 약 43.24% 미세결정질 셀룰로스, 약 27.24% 만니톨, 약 2% 히드록시프로필 셀룰로스, 약 8% 소듐 스타치 글리콜레이트, 약 1% 소듐 라우릴 술페이트, 약 2% 콜로이드성 이산화규소, 약 1% 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 약 4.4% 수크랄로스 및 약 1.5% 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 백분율은 미니정제의 총 중량을 기준으로 하고, 미니정제는 중량이 약 1.67 mg

이고, 약 1.2 mm의 직경을 갖는, 약 150개의 미니정제를 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다.

- [0128] 특정 실시양태에서, 캡슐은 유도-밀봉 어린이-보호 마개가 존재하는 HDPE 병에 포장된다. 특정 실시양태에서, 각각의 병은 수분에 대한 추가의 보호를 제공하기 위해 2-g 건조제 캐니스터를 포함한다. 특정 실시양태에서, 병은 알루미늄 파우치에 포장된다. 특정 실시양태에서, 알루미늄 파우치는 열 밀봉된다. 특정 실시양태에서, 병은 제제의 보관 수명을 최대화하기 위해 냉장 (2-8°C) 온도에서 저장된다.
- [0129] 5. 제조 방법
- [0130] 미니정제 및 미니정제를 포함하는 캡슐을 수득하기 위한 임의의 통상적인 방법이 사용될 수 있으며, 예를 들어 미국 약전 및 유럽 약전과 같은 약전에 기재된 방법이 사용될 수 있다.
- [0131] 특정 실시양태에서, 미니정제의 제조 방법은 혼합, 블렌딩, 롤러 압착, 최종 블렌딩 및 압축 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조 방법은 혼합, 블렌딩, 롤러 압착, 최종 블렌딩, 압축 및 캡슐 충전 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 약 100-500개의 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 약 150, 300 또는 450개의 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 약 150개의 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1B를 포함하는 약 100-500개의 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1B를 포함하는 약 150, 300 또는 450개의 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1B를 포함하는 약 150개의 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조 방법이 본원에 제공된다.
- [0132] 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제가 화합물 1B를 포함하는, 약 150개의 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제가 화합물 1B를 포함하는, 약 300개의 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 각각의 미니정제가 화합물 1B를 포함하는, 약 450개의 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조 방법이 본원에 제공된다.
- [0133] 한 실시양태에서, 미니정제의 제조 방법은 하기 단계: 과립내 성분을 블렌딩하여 과립내 블렌드를 수득하는 단계, 과립내 블렌드를 롤러 압착하여 롤러 압착된 과립을 수득하는 단계, 과립의 성분을 블렌딩하여 과립의 블렌드를 수득하는 단계, 롤러 압착된 과립을 과립의 블렌드와 블렌딩하여 최종 블렌드를 수득하는 단계, 및 최종 블렌드를 압축하여 미니정제를 수득하는 단계 중 1개 이상을 포함한다.
- [0134] 한 실시양태에서, 과립내 블렌딩 단계는 화합물 1A를, 결합제, 감미 희석제, 붕해제, 습윤제, 유동제, 안정화제 및 고강도 감미제를 포함한 과립내 성분과 혼합하여 과립내 블렌드를 수득하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 과립내 블렌딩 단계는 화합물 1B를, 결합제, 감미 희석제, 붕해제, 습윤제, 유동제, 안정화제 및 고강도 감미제를 포함한 과립내 성분과 혼합하여 과립내 블렌드를 수득하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 과립내 블렌드를 윤활제와 혼합하여 윤활된 과립내 블렌드를 수득한다. 한 실시양태에서, 윤활된 과립내 블렌드를 롤러 압착하여 롤러 압착된 과립을 수득한다. 롤러 압착된 과립을 과립의 블렌드와 블렌딩하여 최종 블렌드를 수득하고, 최종 블렌드를 압축하여 미니정제를 수득한다.
- [0135] 한 실시양태에서, 과립의 블렌딩 단계는 결합제, 붕해제 및 유동제를 포함한 과립의 성분을 혼합하여 과립의 블렌드를 수득하는 것을 포함한다.
- [0136] 한 실시양태에서, 미니정제의 제조 방법은 i) 과립내 성분을 블렌딩하여 과립내 블렌드를 수득하는 단계, ii) 과립내 블렌드를 롤러 압착하여 롤러 압착된 과립을 수득하는 단계, iii) 과립의 성분을 블렌딩하여 과립의 블렌드를 수득하는 단계, iv) 롤러 압착된 과립을 과립의 블렌드와 블렌딩하여 최종 블렌드를 수득하는 단계, 및 v) 최종 블렌드를 압축하여 미니정제를 수득하는 단계를 포함하며, 여기서 과립내 블렌드는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-[(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]프로판-2-올 메탄술포네이트 (화합물 1A), 결합제, 감미 희석제, 붕해제, 습윤제, 유동제, 안정화제, 고강도 감미제 및 윤활제를 포함하고, 과립의 블렌드는 결합제, 붕해제 및 유동제를 포함한다.
- [0137] 한 실시양태에서, 미니정제의 제조 방법은 i) 화합물 1A를, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 콜로이드성 SiO₂, 만니톨, 수크랄로스, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트를 포함한 과립내 성분과 블렌딩하여 과립내 블렌드를 수득하는 것을 포함하는 과립내 블렌딩 단계; ii) 과립내 블렌드를 스테아르산마그네슘과 블렌딩하여 윤활된 과립내 블렌드를 수득하는 단계; iii) 윤활된 과립내 블렌드를 롤러 압착하여 롤러 압착된 과립을 수득하는 단계; iv) 롤러 압착된 과립을 과립의 블렌드

와 블렌딩하여 최종 블렌드를 수득하는 단계이며, 여기서 과립의 블렌드는 미세결정질 셀룰로스, 소듐 스타치 글리콜레이트 및 콜로이드성 SiO₂ 및 스테아르산마그네슘을 포함한 과립의 성분을 블렌딩함으로써 수득된 것인 단계; 및 v) 최종 블렌드를 압축하여 미니정제를 수득하는 단계를 포함한다.

[0138] 한 실시양태에서, 미니정제의 제조 방법은 i) 화합물 1B를, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 콜로이드성 SiO₂, 만니톨, 수크랄로스, 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트를 포함한 과립내 성분과 블렌딩하여 과립내 블렌드를 수득하는 것을 포함하는 과립내 블렌딩 단계; ii) 과립내 블렌드를 스테아르산마그네슘과 블렌딩하여 유회된 과립내 블렌드를 수득하는 단계; iii) 유회된 과립내 블렌드를 롤러 압착하여 롤러 압착된 과립을 수득하는 단계; iv) 롤러 압착된 과립을 과립의 블렌드와 블렌딩하여 최종 블렌드를 수득하는 단계이며, 여기서 과립의 블렌드는 미세결정질 셀룰로스, 소듐 스타치 글리콜레이트 및 콜로이드성 SiO₂ 및 스테아르산마그네슘을 포함한 과립의 성분을 블렌딩함으로써 수득된 것인 단계; 및 v) 최종 블렌드를 압축하여 미니정제를 수득하는 단계를 포함한다.

[0139] 한 실시양태에서, 방법은 미니정제를 캡슐 내로 충전하는 단계를 추가로 포함한다.

[0140] 본원에 제공된 정제의 제조 방법에 사용되는 장비의 예는 블렌더, 예컨대 빈-블렌더 및 V-블렌더; 밀, 예컨대 코밀 (예를 들어 쿼드로 코밀(Quadro comil) 및 프리위트 코니위트(Freewitt ConiWitt)); 롤러 압착기, 예컨대 게르테이스(Gerteis), 프로인트-벡터(Freund-Vector) TFC, 알렉산더베르크(Alexanderwerk) WP 및 피츠 패트릭 칠소네이터(Fitz Patrick Chilsonator); 리본 밀, 예컨대 빌트-인 스타(built-in star) 또는 포켓 과립화기, 프리위트 오실로위트(Freewitt OscilloWitt), 피츠밀(Fitzmill); 정제 프레스, 예컨대 코르쉬(Korsch) 및 킬리안(Killian); 캡슐화기, 예컨대 IMA 자나시(Zanasi) 및 보쉬(Bosch) GKF; 중량 분류기, 예컨대 켈리캡스(Qualicaps) CWI 및 보쉬 KKE를 포함한다.

[0141] 정제 성형 및 캡슐화에 적합한 임의의 정제화 및 캡슐화 조건이 각각 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제는 직접 압축 공정, 뿐만 아니라 롤러 압착을 사용하여 제조된다. 특정 실시양태에서, 제조 방법 동안 정제가 손상되지 않도록 압하력이 사용된다. 특정 실시양태에서, 롤러 압착은, 예를 들어 약 1 kN/cm 내지 약 4 kN/cm, 한 실시양태에서 약 1.5 kN/cm 내지 약 3.5 kN/cm, 또 다른 실시양태에서 약 2 kN/cm 내지 약 3 kN/cm에서 수행된다. 한 실시양태에서, 롤러 압착은 약 1.5 kN/cm에서 수행된다. 한 실시양태에서, 롤러 압착은 약 2.5 kN/cm에서 수행된다.

[0142] 본원에 제공된 미니정제는 급속한 분산 및 용해를 나타낸다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제에서, 화합물 1A의 약 75% 이상이 15-60분 이내에 용해된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 정제에서, 화합물 1A의 80% 초과가 15-60분 이내에 용해된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제에서, 화합물 1A의 85% 초과가 15-60분 이내에 용해된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제에서, 화합물 1A의 90% 초과가 15-60분 이내에 용해된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제에서, 화합물 1A의 95% 초과가 90분 이내에 용해된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제에서, 화합물 1B의 약 75% 이상이 15-60분 이내에 용해된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 정제에서, 화합물 1B의 80% 초과가 15-60분 이내에 용해된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제에서, 화합물 1B의 85% 초과가 15-60분 이내에 용해된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제에서, 화합물 1B의 90% 초과가 15-60분 이내에 용해된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제에서, 화합물 1B의 95% 초과가 90분 이내에 용해된다.

[0143] 본원에 제공된 미니정제는 저장 동안 우수한 안정성을 갖는다. 한 실시양태에서, 정제의 용해는 60%의 상대 습도 하에 25°C의 온도에서 저장하는 경우에 최대 6개월 동안 감소되지 않는다. 한 실시양태에서, 미니정제의 용해는 75%의 상대 습도 하에 40°C의 온도에서 저장하는 경우에 최대 6개월 동안 감소되지 않는다. 한 실시양태에서, 미니정제의 용해는 60%의 상대 습도 하에 25°C의 온도에서 저장하는 경우에 최대 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월 또는 적어도 12개월 동안 감소되지 않는다. 한 실시양태에서, 미니정제의 용해는 75%의 상대 습도 하에 40°C의 온도에서 저장하는 경우에 최대 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월 또는 적어도 12개월 동안 감소되지 않는다.

[0144] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 조성물은 화합물 1D를 미니정제의 제조 시에 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 ≤10%, ≤9% 또는 ≤8%의 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 조성물은 화합물 1D를 미니정제의 제조 시에 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 ≤8%의 양으로 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 조성물은 화합물 1D를 미니정제의 제조 시에 미니정제 중 화

합물 1B의 총 중량을 기준으로 약 8%의 양으로 포함한다.

[0145] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 저장시 무정형 함량 (화합물 1D)의 약간의 증가를 나타낸다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 약 1개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 10-11% 화합물 1D를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 약 5°C에서 약 1개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 10-11% 화합물 1D를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 60% 상대 습도 하에 약 25°C에서 약 1개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 10-11% 화합물 1D를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 75% 상대 습도 하에 약 40°C에서 약 1개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 10-11% 화합물 1D를 포함한다.

[0146] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 약 3-4개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 11-12% 화합물 1D를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 약 5°C에서 약 3-4개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 11-12% 화합물 1D를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 60% 상대 습도 하에 약 25°C에서 약 3-4개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 11-12% 화합물 1D를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 75% 상대 습도 하에 약 40°C에서 약 3-4개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 11-12% 화합물 1D를 포함한다.

[0147] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 약 6개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 12-14% 화합물 1D를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 약 5°C에서 약 6개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 12-14% 화합물 1D를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 60% 상대 습도 하에 약 25°C에서 약 6개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 12-14% 화합물 1D를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 미니정제 제제는 75% 상대 습도 하에 약 40°C에서 약 6개월 동안 저장시 미니정제 중 화합물 1B의 총 중량을 기준으로 하여 약 12-14% 화합물 1D를 포함한다.

[0148] 6. 사용 방법

[0149] 본원에 제공된 소아용 제제는 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, MPN, 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암종으로부터 선택된 질환을 치료하거나, 이러한 질환/장애 (즉, AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, MPN, 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암종으로부터 선택된 질환)의 중증도를 경감시키는데 유용하다.

[0150] 본원에 제공된 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 소아용 제제가 본원에 제공된다.

[0151] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제의 투여를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, MPN, 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암종으로부터 선택된 질환 또는 상태를 치료 및 예방하거나, 이러한 질환/장애 (즉, AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, MPN, 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암종으로부터 선택된 질환)의 중증도를 경감시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0152] 한 실시양태에서, 새로 진단된 AML, 이전에 비치료된 AML, MDS로부터 발생한 AML, 선행 혈액 장애 (AHD)로부터 발생한 AML 및 유전자독성 손상에 대한 노출 후에 발생한 AML로부터 선택된 AML을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 유전자독성 손상은 방사선 및/또는 화학요법으로부터 유발된다. 한 실시양태에서, 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, 방사선 및/또는 화학요법으로부터 유발된 유전자독성 손상에 대한 노출 후에 발생한 AML을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

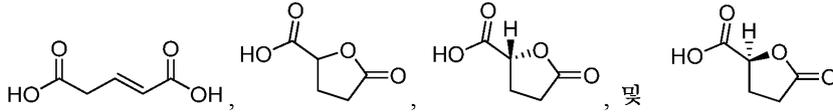
[0153] 한 실시양태에서, IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, 새로 진단된 AML을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0154] 한 실시양태에서, IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, 이전에 비치료된 AML을 치료하는 방법

이 본원에 제공된다.

- [0155] 한 실시양태에서, IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, MDS로부터 발생한 AML을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0156] 한 실시양태에서, IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, AHD로부터 발생한 AML을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0157] 한 실시양태에서, IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, 유전자독성 손상에 대한 노출 후에 발생한 AML을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0158] 한 실시양태에서, 골수증식성 신생물 (MPN)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0159] 이러한 실시양태의 한 측면에서, 돌연변이 IDH2는 R140X 돌연변이를 갖는다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R140X 돌연변이는 R140Q 돌연변이이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R140X 돌연변이는 R140W 돌연변이이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R140X 돌연변이는 R140L 돌연변이이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 돌연변이 IDH2는 R172X 돌연변이를 갖는다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R172X 돌연변이는 R172K 돌연변이이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R172X 돌연변이는 R172G 돌연변이이다. AML, MDS, CMML 또는 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종)으로부터 선택된 암은 IDH2의 아미노산 140 및/또는 172에서의 돌연변이의 존재 및 특이적 성질 (예를 들어, 그에 존재하는 변화된 아미노산)을 결정하기 위해 세포 샘플을 서열분석함으로써 분석될 수 있다.
- [0160] 어떠한 이론에 얽매이는 것은 아니지만, IDH2 돌연변이, 특히 IDH2의 R140Q 및/또는 R172K 돌연변이가 α-케토 글루타레이트의 R(-)-2-히드록시글루타레이트의 NADPH-의존성 환원을 촉매하는 새로운 효소 능력을 생성하는, IDH2의 돌연변이 대립유전자는, 신체 내 그의 세포 성질 또는 위치와 관계없이, 본원에 기재된 모든 유형의 암의 하위세트를 특징화하는 것으로 여겨진다. 따라서, 한 측면의 방법은 이러한 활성을 부여하는 IDH2의 돌연변이 대립유전자, 특히 IDH2 R140Q 및/또는 R172K 돌연변이의 존재를 특징으로 하는, AML, MDS, CMML 또는 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종)으로부터 선택된 혈액암 또는 신경교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종 (예를 들어, 신경교종) 및 AITL로부터 선택된 고형 종양을 치료하는데 유용하다.
- [0161] 한 실시양태에서, 치료 효능은 대상체에서 2HG의 수준을 측정함으로써 모니터링된다. 전형적으로 2HG의 수준은 치료 전에 측정되며, 여기서 상승된 수준은 AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, MPN, 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암종으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 화합물 1의 사용을 지시한다. 상승된 수준이 확립되면, 2HG의 수준이 치료 과정 동안 및/또는 종결 후에 결정되어 효능을 확립한다. 특정 실시양태에서, 2HG의 수준은 치료 과정 동안 및/또는 종결 후에만 결정된다. 치료 과정 동안 및 치료 후 2HG 수준의 감소는 효능을 나타낸다. 유사하게, 2HG 수준이 치료 과정 동안 또는 치료 후에 상승되지 않는다는 결정도 또한 효능을 나타낸다. 전형적으로, 이들 2HG 측정치는 암 치료의 효능의 다른 널리 공지된 결정치, 예컨대 종양 및/또는 다른 암-연관 병변의 수 및 크기의 감소, 대상체의 전반적 건강의 개선 및 암 치료 효능과 연관된 다른 바이오마커의 변경과 함께 이용될 것이다.
- [0162] 2HG는 PCT 공개 번호 WO 2013/102431 및 미국 공개 번호 US 2013/0190287 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)의 방법에 의해 또는 유사한 방법에 의해 샘플에서 검출될 수 있다.
- [0163] 한 실시양태에서, 2HG는 직접 평가된다.
- [0164] 또 다른 실시양태에서, 분석 방법을 수행하는 과정에서 형성된 2HG의 유도체가 평가된다. 예로서, 이러한 유도체는 MS 분석에서 형성된 유도체일 수 있다. 유도체는 염 부가물, 예를 들어 Na 부가물, 수화 변이체, 또는 또한, 예를 들어 MS 분석에서 형성된 바와 같은 염 부가물, 예를 들어 Na 부가물인 수화 변이체를 포함할 수 있다.
- [0165] 또 다른 실시양태에서, 2HG의 대사 유도체가 평가된다. 예는 2HG, 예컨대 2HG와 상관관계가 있을 글루타레이트 또는 글루타메이트, 예를 들어 R-2HG의 존재의 결과로서 축적되거나 또는 상승되거나 또는 감소된 종을 포함한다.

[0166] 예시적인 2HG 유도체는 탈수 유도체, 예컨대 하기 제공된 화합물 또는 그의 염 부가물을 포함한다:



[0167]

[0168] 한 실시양태에서, AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신 생물, MPN, 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암으로부터 선택된 암은 진단 또는 치료 시에 종양 세포의 적어도 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90%가 IDH2 돌연변이, 특히 IDH2 R140Q, R140W 또는 R140L 및/또는 R172K 또는 R172G 돌연변이를 보유하는 종양이다.

[0169] 한 실시양태에서, 치료될 암은 AML이다. 일부 실시양태에서, AML은 재발성 및/또는 원발성 불응성이다. 일부 실시양태에서, AML은 재발성 및/또는 불응성이다. 다른 실시양태에서, AML은 이전에 비치료된 것이다. 한 실시양태에서, AML은 새로 진단된 AML이다.

[0170] 또 다른 실시양태에서, 치료될 암은 과다 모세포 동반 불응성 빈혈 (하위유형 RAEB-1 또는 RAEB-2)을 동반한 MDS이다. 다른 실시양태에서, MDS는 이전에 비치료된 것이다. 한 실시양태에서, MDS는 새로 진단된 MDS이다.

[0171] 또 다른 실시양태에서, 치료될 암은 재발성 및/또는 원발성 불응성 CMML이다.

[0172] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자 및/또는 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 혈액 악성종양을 치료하기 위한 것이다. 화합물 1A를 투여함으로써 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자 및/또는 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 혈액 악성종양을 치료하는 예시적인 방법은 미국 특허 번호 10,137,130 및 10,188,656에 기재되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0173] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 혈액 악성종양을 치료하기 위한 것이다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 진행성 혈액 악성종양이다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 AML이다. 일부 실시양태에서, AML은 재발성 및/또는 불응성이다.

[0174] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 혈액 악성종양을 치료하기 위한 것이다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 진행성 혈액 악성종양이다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 AML이다. 일부 실시양태에서, AML은 재발성 및/또는 불응성이다.

[0175] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 치료 유효량의 FLT3 경로를 표적화하는 1종 이상의 화합물과 조합하여 투여함으로써 혈액 악성종양을 치료하는 방법이며, 여기서 혈액 악성종양은 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자, 예를 들어 FLT3-ITD 또는 FLT3-KDM의 존재를 특징으로 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 진행성 혈액 악성종양이다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 AML이다. 일부 실시양태에서, AML은 재발성 및/또는 불응성이다.

[0176] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 투여하는 것을 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 혈액 악성종양, 예컨대 AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL 또는 모구성 형질세포양 수지상 세포 신 생물을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 진행성 혈액 악성종양이다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 AML이다. 일부 실시양태에서, AML은 재발성 및/또는 불응성이다.

[0177] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 치료 유효량의 FLT3 경로를 표적화하는 1종 이상의 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자, 예를 들어 FLT3-ITD의 존재를 특징으로 하는 혈액 악성종양, 예컨대 AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL 또는 모구성 형질세포양 수지상 세포 신 생물을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예시적인 FLT3 억제제는 본원의 다른 곳에 기재되어 있다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 진행성 혈액 악성종양이다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 AML이다. 일부 실시양태에서, AML은 재발성 및/또는 불응성이다.

- [0178] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 투여함으로써 고형 종양을 치료하는 방법이며, 여기서 고형 종양은 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 고형 종양은 진행성 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, AML은 재발성 및/또는 불응성이다.
- [0179] 한 실시양태에서, 대상체에게 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 치료 유효량의 FLT3 경로를 표적화하는 1종 이상의 화합물과 조합하여 투여함으로써 고형 종양을 치료하는 방법이며, 여기서 고형 종양은 돌연변이 IDH2 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자, 예를 들어 FLT3-ITD의 존재를 특징으로 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 고형 종양은 진행성 고형 종양이다.
- [0180] 한 실시양태에서, 대상체에게 본원에 제공된 소아용 제제를 투여하는 것을 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종 또는 담관암종 (예를 들어, 신경교종)을 치료하거나 또는 AITL을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0181] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 치료 유효량의 FLT3 경로를 표적화하는 1종 이상의 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 FLT3의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종 또는 담관암종 (예를 들어, 신경교종)을 치료하거나 또는 AITL을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예시적인 FLT3 억제제는 본원의 다른 곳에 기재되어 있다.
- [0182] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 투여함으로써 혈액 악성종양을 치료하는 방법이며, 여기서 혈액 악성종양은 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 진행성 혈액 악성종양이다.
- [0183] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 치료 유효량의 RAS 경로를 표적화하는 1종 이상의 화합물과 조합하여 투여함으로써 혈액 악성종양을 치료하는 방법이며, 여기서 혈액 악성종양은 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 진행성 혈액 악성종양이다.
- [0184] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 투여하는 것을 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 혈액 악성종양, 예컨대 AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL 또는 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 진행성 혈액 악성종양이다.
- [0185] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 치료 유효량의 RAS 경로를 표적화하는 1종 이상의 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 혈액 악성종양, 예컨대 AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL 또는 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제는 치료 유효량의 MEK 키나제 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 예시적인 MEK 키나제 억제제는 본원의 다른 곳에 기재되어 있다. 한 실시양태에서, 혈액 악성종양은 진행성 혈액 악성종양이다.
- [0186] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 투여함으로써 고형 종양을 치료하는 방법이며, 여기서 고형 종양은 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 고형 종양은 진행성 고형 종양이다.
- [0187] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 치료 유효량의 RAS 경로를 표적화하는 1종 이상의 화합물과 조합하여 투여함으로써 고형 종양을 치료하는 방법이며, 여기서 고형 종양은 돌연변이 IDH2 및 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 고형 종양은 진행성 고형 종양이다.
- [0188] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 투여하는 것을 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종 또는 담관암종 (예를 들어, 신경교종)을 치료하거나 또는 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AITL)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0189] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 치료 유효량의 RAS 경로를 표적화하는 1종 이상의 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 NRAS의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 고형 종양, 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종 또는 담관암종 (예를 들어, 신경교종)을 치료하거나 또는 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AITL)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0190] 한 실시양태에서, 대상체에게 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 치료 유효량의 JAK2 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 JAK2의 돌연변이 대립유전자를 보유하는 것인, 대상체에서 MPN을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예시적인 JAK2 억제제는 본원의 다른 곳에 기재되어 있다.
- [0191] 특정 실시양태에서, 대상체에게 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 치료 유효량의 JAK2 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 JAK2의 돌연변이 대립유전자를 보유하는 것인, 대상체에서 고위험 MPN을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0192] 한 실시양태에서, 대상체에게 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 치료 유효량의 JAK2 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 JAK2의 돌연변이 대립유전자를 보유하는 것인, 대상체에서 AML을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, AML은 재발성 및/또는 불응성이다.
- [0193] 특정 실시양태에서, IDH2의 돌연변이 대립유전자는 mIDH2-R140 또는 mIDH2-R172이다.
- [0194] 특정 실시양태에서, IDH2의 돌연변이 대립유전자는 mIDH2-R140Q, mIDH2-R140W, mIDH2-R140L, mIDH2-R172K 또는 mIDH2-R172G이다.
- [0195] 특정 실시양태에서, JAK2의 돌연변이 대립유전자는 mJAK2-V617F이다.
- [0196] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 IDH2의 돌연변이 대립유전자 및 적어도 1종의 제2 유전자의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 MDS를 치료하기 위한 것이며, 여기서 제2 유전자는 ASXL1 및 SRSF2로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 적어도 1종의 다른 유전자의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 MDS를 치료하기 위한 것이며, 여기서 다른 유전자는 KRAS, TP53, SETBP1 및 U2AF1로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재 및 적어도 1종의 다른 유전자의 돌연변이 대립유전자의 부재를 특징으로 하는 MDS를 치료하기 위한 것이며, 여기서 다른 유전자는 KRAS, TP53, SETBP1, U2AF1, TCF3, STAG2, NRAS, JAK2 및 BRAF로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화합물 1A를 투여함으로써 IDH2의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 MDS를 치료하는 예시적인 방법은 US 2018/0042930-A1에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0197] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제를 사용한 치료 전 및/또는 후에, 방법은 AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, MPN, 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암종으로부터 선택된 암의 성장, 크기, 중량, 침습성, 병기 및/또는 다른 표현형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0198] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물을 사용한 치료 전 및/또는 후에, 방법은 AML, MDS, CMML, 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), AITL, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, MPN, 신경교종, 흑색종, 연골육종 및 담관암종으로부터 선택된 암의 IDH2 유전자형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 이는 관련 기술분야의 통상의 방법, 예컨대 DNA 서열분석, 면역 분석 및/또는 2HG의 존재, 분포 또는 수준의 평가에 의해 달성될 수 있다.
- [0199] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물을 사용한 치료 전 및/또는 후에, 방법은 대상체에서 2HG 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 이는 분광학적 분석, 예를 들어 자기 공명-기반 분석, 예를 들어 MRI 및/또는 MRS 측정, 체액의 샘플 분석, 예컨대 혈액, 혈장, 소변 또는 척수액 분석에 의해, 또는 수술 물질의 분석에 의해, 예를 들어 질량-분광분석법 (예를 들어 LC-MS, GC-MS)에 의해 달성될 수 있다.
- [0200] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제는 임의의 상기 기재된 방법에 사용하기 위한 것이다. 한 실시양태에서, 화합물 1B를 포함하는 소아용 제제는 임의의 상기 기재된 방법에 사용하기 위한 것이다.
- [0201] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법을 위한 본원에 제공된 소아용 제제는 1일 1회 투여된다.

- [0202] 한 실시양태에서, 화합물 1A를 포함하는 소아용 제제는 임의의 상기 기재된 방법에 사용하기 위한 약 20 mg, 약 40 mg 또는 약 60 mg 용량의 화합물 1C를 전달하도록 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 1B를 포함하는 소아용 제제는 임의의 상기 기재된 방법에 사용하기 위한 약 20 mg, 약 40 mg 또는 약 60 mg 용량의 화합물 1C를 전달하도록 투여된다.
- [0203] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 소아 환자에게 주기로 투여된다 (예를 들어, 1주 동안 매일 투여한 다음, 최대 3주 동안 투여하지 않는 휴지 기간). 주기 요법은 일정 기간 동안 활성제를 투여한 후 일정 기간 동안 휴지기가 이어지고, 이러한 순차적 투여를 반복하는 것을 수반한다. 주기 요법은 저항성의 발생을 감소시키고/거나, 부작용을 피하거나 감소시키고/거나, 치료의 효능을 개선시킬 수 있다.
- [0204] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 본원에 제공된 소아용 제제를 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, 40회 또는 40회 초과로 주기로 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법을 위한 본원에 제공된 소아용 제제는 1 내지 25회 주기 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 1이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 2이다. 한 실시양태에서, 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 3이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 4이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 5이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 6이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 7이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 8이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 9이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 10이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 11이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 12이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 13이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 14이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 15이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 16이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 17이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 18이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 19이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 20이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 21이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 22이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 23이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 24이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 25이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 26이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 27이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 28이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 29이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 30이다. 한 실시양태에서, 소아 환자의 군에 투여되는 주기 횟수의 중앙값은 약 30회 주기 초과이다.
- [0205] 특정 실시양태에서, 치료 주기는 본원에 제공된 소아용 제제의 다중 용량을 그를 필요로 하는 소아 환자에게 다수 일 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 14일 초과)에 걸쳐 투여한 후, 임의로 치료 휴약기 (예를 들어, 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, 28일 또는 28일 초과)가 이어지는 것을 포함한다.
- [0206] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 본원에 기재된 방법에서 1회 이상의 28일 주기로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 본원에 기재된 방법에서 28일 주기로 투여된다.
- [0207] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 본원에 기재된 방법에서 경구로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 미니정제를 연질 식품, 예컨대 요구르트, 젤라틴 스낵 및 푸딩에 뿌림으로써 투여된다.
- [0208] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 본원에 기재된 방법에서 경구로 1일 1회 투여된다.
- [0209] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법을 위한 소아 환자는 21세 이하의 환자, 특정 실시양태에서, 18세 이하의 환자, 특정 실시양태에서, 16세 이하의 환자, 특정 실시양태에서, 14세 이하의 환자, 특정 실시양태에서, 12세 이하의 환자, 특정 실시양태에서, 10세 이하의 환자 또는 특정 실시양태에서, 8세 이하의 환자, 또는 특정

실시양태에서, 6세 이하의 환자이다. 특정 실시양태에서, 소아 환자는 12-18세 환자이다. 특정 실시양태에서, 소아 환자는 6-12세 환자이다. 특정 실시양태에서, 소아 환자는 2-6세 환자이다.

[0210] 7. 조합 요법

[0211] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 소아용 제제는 추가의 암 치료제 또는 추가의 암 치료와 함께 사용된다. 특정 실시양태에서, 추가로 추가의 암 치료제를 투여하는 것을 포함하거나 추가의 암 치료를 포함하는, 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 소아용 제제가 본원에 제공된다. 예시적인 추가의 암 치료제 및 추가의 암 치료는 미국 특허 번호 9,732,062; 10,188,656; 10,188,656; 10,137,130; 및 미국 출원 공개 번호 2018/0303840-A1 및 2018/0311249-A1; 및 국제 출원 공개 번호 WO 2018/204787에 기재되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0212] 특정 실시양태에서, 추가의 암 치료제는, 예를 들어 화학요법, 표적화 요법, 항체 요법, 면역요법 및 호르몬 요법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 암 치료는, 예를 들어 수술 및 방사선 요법을 포함한다. 각각의 이들 치료의 예는 하기에 제공된다.

[0213] 일부 실시양태에서, 추가의 암 치료제는 화학요법제이다. 암 요법에 사용되는 화학요법제의 예는, 예를 들어 항대사물 (예를 들어, 폴산, 퓨린 및 피리미딘 유도체), 알킬화제 (예를 들어, 질소 머스타드, 니트로소우레아, 백금, 알킬 술포네이트, 히드라진, 트리아젠, 아지리딘, 방추체 독, 세포독성제, 토포이소머라제 억제제 및 다른 것), 및 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈 (5-아자-데옥시시티딘), 제블라린, 이소티오시아네이트, 아자시티딘 (5-아자시티딘), 5-플루오로-2'-데옥시시티딘, 5,6-디히드로-5-아자시티딘 및 다른 것)를 포함한다. 예시적인 작용제는 아클라루비신, 악티노마이신, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미노프테린, 아미노레블린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐리드, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아트라센탄, 벨로테칸, 백사로텐, 벤다무스틴, 블레오마이신, 보르테조미드, 부솔판, 캄프토테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르보쿠온, 카르모푸르, 카르무스틴, 셀레코시브, 클로람부실, 클로르메틴, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 크리산타스파제, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈, 데메몰신, 도세탁셀, 독소루비신, 에파프록시랄, 엘레스클로몰, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에피루비신, 에스트라무스틴, 에토글루시드, 에토포시드, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실 (5FU), 포테무스틴, 겐시타빈, 글리아텔 이식물, 히드록시카르바미드, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이리노테칸, 이로풀벤, 익사베필론, 라로탁셀, 류코보린, 리포솜 독소루비신, 리포솜 다우노루비신, 로니다민, 로무스틴, 루칸톤, 만노솔판, 마소프로콜, 멜팔란, 메르캅토피린, 메스나, 메토티렉세이트, 메틸 아미노레블리네이트, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토탄, 미토마이신, 미톡산트론, 네다플라틴, 니무스틴, 오블리메르센, 오마세탁신, 오르타탁셀, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페가스파르가제, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 피라루비신, 픽산트론, 폴리카마이신, 포르피머 소듐, 프레드니무스틴, 프로카르바진, 랄티트렉세드, 라니무스틴, 루비테칸, 사파시타빈, 세무스틴, 시티마진 세라데노백, 스트라타플라틴, 스트렙토조신, 탈라포르핀, 테가푸르 우라실, 테모포르핀, 테모졸로미드, 테니포시드, 테세탁셀, 테스토락톤, 테트라니트레이트, 티오테파, 티아조푸린, 티오구아닌, 티피파르닙, 토포테칸, 트라벡테딘, 트리아지쿠온, 트리에틸렌펄라민, 트리플라틴, 트레티노인, 트레오솔판, 트로포스파미드, 우라무스틴, 발루비신, 베르테포르핀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈, 보리노스타트, 조루비신 및 본원에 기재된 다른 세포증식억제제 또는 세포독성제를 포함한다.

[0214] 일부 약물이 단독보다는 함께 더 우수하게 작용하기 때문에, 2종 이상의 약물은 종종 동시에 제공된다. 종종, 2종 이상의 화학요법제가 조합 화학요법으로서 사용된다.

[0215] 일부 실시양태에서, 추가의 암 치료제는 분화제이다. 이러한 분화제는 레티노이드 (예컨대 올-트랜스-레티노산 (ATRA), 9-시스 레티노산, 13-시스-레티노산 (13-cRA) 및 4-히드록시-펜레틴아미드 (4-HPR)); 삼산화비소; 히스톤 데아세틸라제 억제제 HDAC (예컨대 아자시티딘 (비다자) 및 부티레이트 (예를 들어, 소듐 페닐부티레이트)); 하이브리드 극성 화합물 (예컨대 핵사메틸렌 비스아세트아미드 ((HMBA)); 비타민 D; 및 시토카인 (예컨대 G-CSF 및 GM-CSF를 포함한 콜로니-자극 인자 및 인터페론)을 포함한다.

[0216] 일부 실시양태에서, 추가의 암 치료제는 표적화 요법제이다. 표적화 요법은 암 세포의 탈조절된 단백질에 특이적인 작용제의 사용을 구성한다. 소분자 표적화 요법 약물은 일반적으로 암 세포 내에서 돌연변이된, 과다발현된 또는 달리 중요한 단백질 상의 효소적 도메인의 억제제이다. 중요한 예는 티로신 키나제 억제제, 예컨대 악시티닙, 보수티닙, 세디라닙, 다사티닙, 예를로티닙, 이마티닙, 게피티닙, 라파티닙, 레스타우르티닙, 닐로티닙, 세막사닙, 소라페닙, 수니티닙 및 반데타닙, 및 또한 시클린 의존성 키나제 억제제, 예컨대 알보시딕 및 셀리시클립이다. 모노클로날 항체 요법은 치료제가 암 세포의 표면 상의 단백질에 특이적으로 결합하는 항

체인 또 다른 전략이다. 예는 유방암에서 전형적으로 사용되는 항 HER2/neu 항체 트라스투주맙 (헤르셉틴 (HERCEPTIN)®) 및 다양한 B 세포 악성종양에서 전형적으로 사용되는 항 CD20 항체 리툽시맙 및 토시투모맙을 포함한다. 다른 예시적인 항체는 세툽시맙, 파니투무맙, 트라스투주맙, 알렘투주맙, 베바시주맙, 에드레콜로맙 및 겐투주맙을 포함한다. 예시적인 융합 단백질은 아플리베르셉트 및 데니류킨 디프티톡스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화 요법은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 비구아니드, 예컨대 메트포르민 또는 펜포르민, 바람직하게는 펜포르민과 조합되어 사용될 수 있다.

[0217] 표적화 요법은 또한 종양 주위의 세포 표면 수용체 또는 이화된 세포의 매트릭스에 결합할 수 있는 "귀소 장치"로서 소형 펩티드를 수반할 수 있다. 이들 펩티드 (예를 들어, RGD)에 부착된 방사성핵종은 핵종이 세포 부근에서 붕괴되는 경우에 암 세포를 결국 사멸시킨다. 이러한 요법의 예는 벅사르(BEXXAR)®를 포함한다.

[0218] 일부 실시양태에서, 추가의 암 치료제는 면역요법제이다. 암 면역요법은 대상체 자신의 면역계가 종양과 싸우도록 유도하는 것으로 설계된 다양한 치료 전략 세트를 지칭한다. 종양에 대한 면역 반응을 생성하는 현대 방법은 표적성 방광암에 대한 방광내 BCG 면역요법 및 신세포 암종 및 흑색종 대상체에서 면역 반응을 유도하기 위한 인터페론 및 다른 시토카인의 사용을 포함한다.

[0219] 동종 조혈 줄기 세포 이식은 면역요법의 형태로 간주될 수 있는데, 이는 공여자의 면역 세포가 종종 이식편 대종양 효과에서 종양을 공격할 것이기 때문이다. 일부 실시양태에서, 면역요법제는 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 조합되어 사용될 수 있다.

[0220] 일부 실시양태에서, 추가의 암 치료제는 호르몬 요법제이다. 일부 암의 성장은 특정 호르몬을 제공하거나 차단함으로써 억제될 수 있다. 호르몬 감수성 종양의 통상의 예는 특정 유형의 유방암 및 전립선암을 포함한다. 에스트로겐 또는 테스토스테론의 제거 또는 차단은 종종 중요한 추가의 치료이다. 특정 암에서, 호르몬 효능제, 예컨대 프로게스토겐의 투여는 치료상 유익할 수 있다. 일부 실시양태에서, 호르몬 요법제는 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 조합되어 사용될 수 있다.

[0221] 다른 가능한 추가의 치료 양식은 이마티닙, 유전자 요법, 펩티드 및 수지상 세포 백신, 합성 클로로톡신 및 방사성표지된 약물 및 항체를 포함한다.

[0222] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 AML 유도 및 강화 요법과 조합되어 AML의 치료에 사용된다. 한 실시양태에서, AML 유도 요법은 시타라빈 및 다우노루비신의 조합이다. 한 실시양태에서, AML 유도 요법은 시타라빈 및 이다루비신의 조합이다.

[0223] 한 실시양태에서, AML 강화 요법은 시타라빈이다. 한 실시양태에서, AML 강화 요법은 미톡산트론 및 에토포시드의 조합이다.

[0224] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 1종 이상의 DNA 탈메틸화제와 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, DNA 탈메틸화제는 시티딘 유사체이다. 특정 실시양태에서, 시티딘 유사체는 아자시티딘 또는 5-아자-2'-데옥시시티딘 (데시타빈)이다. 특정 실시양태에서, 시티딘 유사체는 아자시티딘이다. 특정 실시양태에서, 시티딘 유사체는 5-아자-2'-데옥시시티딘 (데시타빈)이다. 특정 실시양태에서, 시티딘 유사체는, 예를 들어: 1-β-D-아라비노푸라노실시토신 (시타라빈 또는 ara-C); 슈도이소-시티딘 (psi ICR); 5-플루오로-2'-데옥시시티딘 (FCdR); 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (겜시타빈); 5-아자-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘; 5-아자-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘; 1-β-D-리보푸라노실-2(1H)-피리미디논 (제블라린); 2',3'-디데옥시-5-플루오로-3'-티아시티딘 (엠프트라); 2'-시클로시티딘 (안시타빈); 1-β-D-아라비노푸라노실-5-아자시토신 (파자라빈 또는 ara-AC); 6-아자시티딘 (6-아자-CR); 5,6-디히드로-5-아자시티딘 (dH-아자-CR); N⁴ 펜틸옥시-카르보닐-5'-데옥시-5-플루오로시티딘 (카페시타빈); N⁴ 옥타데실-시타라빈; 또는 엘라이드산 시타라빈이다. 특정 실시양태에서, 시티딘 유사체는 시티딘 또는 데옥시시티딘과 구조적으로 관련되고 시티딘 또는 데옥시시티딘의 작용을 기능적으로 모방하고/거나 길항하는 임의의 화합물을 포함한다.

[0225] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 아자시티딘과 조합되어 사용된다.

[0226] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 FLT3 억제제와 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, FLT3 억제제는 퀴자르티닙 (AC220), 수니티닙 (SU11248), 소라페닙 (BAY 43-9006), 미도스타우린 (PKC412), 크레놀라닙 (CP-868596), PLX3397, E6201, AKN-028, 포나티닙 (AP24534), ASP2215, KW-2449, 파미티닙 및 DCC-2036으로부터 선택된다.

- [0227] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 MEK 키나제 억제제와 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, MEK 키나제는 트라메티닙, 셀루메티닙, 비니메티닙, PD-325901, 코비메티닙, CI-1040 및 PD035901로부터 선택된다.
- [0228] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 JAK 억제제와 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 JAK2 억제제와 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, JAK2 억제제는 INCB018424 (록솔리티닙), TG101348, CYT387, AZD1480, SB1518 (파크리티닙), XL019, NCB0-16562, NVP-BSK805, R723, 히드록시카르바미드, SAR302503, CP-690,550 (타소시티닙) 및 INCB16562로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 록솔리티닙과 조합되어 사용된다.
- [0229] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 메르캅토피린, 메토티렉세이트, L-아스파라기나제, 빈크리스틴, 빈데신, 독소루비신, 프레드니손, 다우노루비신, 이다루비신, 6-티오구아닌, 텍사메타손, 2-클로로-2-데옥시아데노신, 항체 및 키나제 억제제로부터 선택된 제2 작용제와 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 텍사메타손, 2-클로로-2-데옥시아데노신, 항체 및 키나제 억제제로부터 선택된 제2 작용제와 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 텍사메타손, 2-클로로-2-데옥시아데노신, 겐투주맙 오조가미신 (GO) 및 소라페닙으로부터 선택된 제2 작용제와 조합되어 사용된다.
- [0230] 상기 상세한 설명 및 첨부 실시예는 단지 예시적이며, 대상의 범주에 대한 제한으로 간주되어서는 안되는 것으로 이해된다. 개시된 실시양태에 대한 다양한 변화 및 변형이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명할 것이다. 본원에 제공된 사용 방법과 관련된 것을 비제한적으로 포함한 이러한 변화 및 변형은 그의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다. 본원에 언급된 특허, 특허 공개 및 다른 공개는 참조로 포함된다.
- [0231] 실시예
- [0232] 하기 기재된 실시양태는 단지 예시적인 것으로 의도되고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 단지 상용 실험을 사용하여, 구체적 화합물, 물질 및 절차의 수많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 모든 등가물은 청구된 대상의 범주 내에 있는 것으로 간주되고, 첨부된 청구범위에 의해 포괄된다.
- [0233] 하기 약어가 사용된다:
- [0234] 약어:
- [0235] ALT 알라닌 아미노트랜스퍼라제
- [0236] ANC 절대 호중구 수
- [0237] API 활성 제약 성분
- [0238] AST 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제
- [0239] AUC 곡선하 면적
- [0240] CNS 중추 신경계
- [0241] CR 완전 반응
- [0242] CRC 결장직장 암종
- [0243] CRc 세포유전 완전 반응
- [0244] CRi 불완전한 혈액학적 회복이 있는 완전 반응
- [0245] CRM 연속 재평가 방법
- [0246] CRp 혈소판 회복이 없는 완전 반응
- [0247] CSF 뇌척수액
- [0248] CTCAE 유해 사건에 대한 통상 용어 기준
- [0249] CU 함량 균일성
- [0250] DL 약물 부하
- [0251] DLI 공여자 림프구 주입

- [0252] DLT 용량 제한 독성
- [0253] DOR 반응 지속기간
- [0254] DP 약물 제품
- [0255] DS 약물 물질
- [0256] ECG 심전도
- [0257] FeSSIF 섭식 상태 인공 장액
- [0258] FaSSIF 공복 상태 인공 장액
- [0259] GFI 사구체 여과율
- [0260] GI 위장
- [0261] GVHD 이식편-대-숙주 질환
- [0262] HDPE 고밀도 폴리에틸렌
- [0263] 2HG 2-히드록시글루타레이트
- [0264] HGG 고등급 신경교종
- [0265] INRC 국제 신경모세포종 반응 기준
- [0266] LVEF 좌심실 박출 계수
- [0267] MIBG 아이오딘-131-메타-아이오도벤질구아니딘
- [0268] MTD 최대 허용 용량
- [0269] ORR 전체 반응률
- [0270] OS 전체 생존
- [0271] PD 약역학
- [0272] PFS 무진행 생존
- [0273] PK 약동학
- [0274] PR 부분 반응
- [0275] PSD 입자 크기 분포
- [0276] RANO 신경종양학에서의 반응 평가
- [0277] RECIST 고형 종양의 반응 평가 기준
- [0278] RH 상대 습도
- [0279] RP2D 권장 II상 용량
- [0280] RT 실온
- [0281] SF 단축 분율
- [0282] SGPT 혈청 글루탐산 피루브산 트랜스아미나제
- [0283] SGOT 혈청 글루탐산 옥살로아세트산 트랜스아미나제
- [0284] SOA 수크로스 옥타아세테이트
- [0285] TBI 외상성 뇌 손상
- [0286] TOTEM 토포테칸-테모졸로미드
- [0287] ULN 정상 상한치

[0288] WBC 백혈구

[0289] XRT X선 요법

[0290] 실시예 1: 화합물 1B의 식미성 평가

[0291] 가글검사(swish-and-expectorate)에서 훈련된 정상 건강 지원자 (NHV) 패널리스트에게 화합물 1B 및 대표적인 제제를 제공한 연구에서 예비 맛 평가를 수행하였다. 결과는 도 5에 요약되어 있다. 도 5에서, 쓴맛 강도는 y-축 상에 나타나 있고, 초기 맛보기로부터의 시간은 x-축 상에 나타나 있다. ≤1의 값은 낮은 맛-차폐 쉼턴지를 나타내는 반면, ≥2의 값은 어려운 맛 차폐 쉼턴지를 나타낸다. 화합물 1B는 용량-의존성 쓴맛을 갖는 것으로 밝혀졌다. 60 mg에서, 화합물 1B는 중간 정도의 맛 차폐 쉼턴지를 나타냈지만, 20 mg에서는 낮은 맛 차폐 쉼턴지가 되었다. 7 mg 미만에서, 화합물 1B의 쓴맛은 더 이상 인지가능하지 않았다.

[0292] 추가로, 현재 아이드하이파® 성인용 제제는 목적 용량에서 화합물 1B의 식미성을 개선시키지 않는 것으로 밝혀졌다. 아이드하이파® 제제의 조성이 표 B에 제공된다:

[0293] 표 B: 아이드하이파® 제제

| 성분 | 조성 (% w/w) | 정제당 양 (mg) | |
|-------------------------|---------------|--------------------|---------------------|
| | | 50 mg ^F | 100 mg ^F |
| 과립내 | | | |
| 화합물 1B | 25 | 60 | 120 |
| 미세결정질 셀룰로스 (아비셀 PH-102) | 39.5 | 94.8 | 189.6 |
| 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀 EXF) | 2 | 4.8 | 9.6 |
| 소듐 스타치 글리콜레이트 | 6 | 14.4 | 28.8 |
| 소듐 라우릴 술페이트 | 1 | 2.4 | 4.8 |
| 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 MF | 1 | 2.4 | 4.8 |
| 콜로이드성 이산화규소 | 1.5 | 3.6 | 7.2 |
| 스테아르산마그네슘 | 0.75 | 1.8 | 3.6 |
| 과립외 | | | |
| 미세결정질 셀룰로스 (아비셀 PH-102) | 20 | 48 | 96 |
| 소듐 스타치 글리콜레이트 | 2 | 4.8 | 9.6 |
| 콜로이드성 이산화규소 | 0.5 | 1.2 | 2.4 |
| 스테아르산마그네슘 | 0.75 | 1.8 | 3.6 |
| 총 (코어, 이론치) | 100.0 | 240 | 480 |
| 오파드라이 II 옐로우 (85F92450) | 4 | 9.6 | 19.2 |
| 정제수 | - * | - * | - * |
| 총 (코팅, 이론치) | | 249.6 | 499.2 |

[0294] ^F 유리 염기 기준 (1 mg 화합물 1B는 0.8312 mg 화합물 1C와 등가임)

[0296] * 코팅 정제의 건조 동안 제거됨

[0297] 화합물 1B의 쓴맛을 극복하기 위해 감미제가 요구될 가능성이 있는 것으로 결정하였다.

[0298] 실시예 2: 부형제 선택

[0299] 상이한 유형의 부형제를 연령-적절한 투여 형태에 포함시켰다. 다양한 감미제를 제제에 대한 그의 효과에 대해 스크리닝하였다.

[0300] 화학적 상용성에 추가로, 모든 잠재적 다른 부작용, 예컨대 완하 효과, 유전성 프룩토스 불내성, 페닐케톤뇨, 당뇨병 및 충치를 위해 감미 희석제(들) 및 고강도 감미제의 선택이 또한 고려되었다.

[0301] 이들 부형제와 화합물 1B 사이의 화학적 상용성을 가속 안정성 연구를 통해 평가하였다. 제제 샘플을 블렌드로서 제조한 다음, 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH에서 최대 4주 동안 저장하였다.

1
페이지

| 계제 번호 | 1 | 2 | 3 | 4 | 농도 (%w/w) | | | | | 10 |
|------------------|------|---------|---------|---------|-----------|-------|------|------|------|------|
| | | | | | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | |
| 성분 | | | | | | | | | | |
| 화학물 IB | 25 | 23.575 | 21.175 | 21.175 | 21.175 | 12.5 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| 미세결정질 셀룰로스 PH102 | 59.5 | 56.1085 | 50.3965 | 50.3965 | 50.3965 | 29.75 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 셀룰로스 EXF | 2 | 1.886 | 1.694 | 1.694 | 1.694 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 소듐 스타치 글리콜레이트 | 8 | 7.544 | 6.776 | 6.776 | 6.776 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 소듐 리우릴 술페이트 | 1 | 0.943 | 0.847 | 0.847 | 0.847 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 히프로멜로스 | | | | | | | | | | |
| 아세타이트 | | | | | | | | | | |
| 수시타이트 | 1 | 0.943 | 0.847 | 0.847 | 0.847 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 폴로이드성 | | | | | | | | | | |
| 아산화규소 | 2 | 1.886 | 1.694 | 1.694 | 1.694 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 스테아르산 마그네슘 | 1.5 | 1.4145 | 1.2705 | 1.2705 | 1.2705 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 |
| 만니톨 | | | | | | 50 | 47 | 41 | 41 | 41 |
| 수크로스 | | | | | | | | | | |
| 텍스트로스 | | | | | | | | | | |
| 수크랄로스 | | 5.7 | | | | | 3 | | | |
| 아스파르탐 | | | 15.3 | | | | | 9 | | |
| 아세살판 K | | | | 15.3 | | | | 9 | | |
| 시카린나트륨 2수화물 | | | | | 15.3 | | | | | 9 |
| 총 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

[0302]

[0303]

| 체계 번호 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
|------------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 성분 | 충도 (%w/w) | | | | | | | | | |
| 화합물 IB | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| 미세결정질 셀룰로스 PH102 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 히드록시프로필 셀룰로스 EXP | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 소분 스타치 글리콜레이트 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 소분 라우릴 술포에이트 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 히포로멜로스 아세테이트 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 수시베이트 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 폴로이드성 이산화규소 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 스테아르산 마그네슘 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 |
| 만니톨 | | | | | | | | | | |
| 수크로스 | 50 | 47 | 41 | 41 | 41 | | | | | |
| 테스트로스 | | | | | | 50 | 47 | 41 | 41 | 41 |
| 수크랄로스 | | 3 | | | | | 3 | | | |
| 아스파르탐 | | | 9 | | | | | 9 | | |
| 아세살람 K | | | | 9 | | | | | 9 | |
| 사카린나트륨 2수화물 | | | | | 9 | | | | | 9 |
| 총 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

[0304]

[0305]

블렌드의 화학적 안정성을 고강도 감미제의 존재 및 부재 하 둘 다에서 평가하였으며, 결과는 표 2에 요약되어 있다.

[0306] 표 2. 감미제와 화합물 1B의 상용성을 평가하기 위한 제제 샘플로부터의 검정 효력 결과

| 제제 번호 | 감미 희석제 | 고강도 감미제 | %라벨 클레임 | | | | |
|-------|-----------|------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 초기 | 2주 ¹ | 3주 ² | 4주 ¹ | 4주 ² |
| 1 | NA | NA | 98.7 | 97.4 | 97.1 | 96.5 | 97.9 |
| 2 | NA | 수크랄로스 | 99.5 | 98.1 | 99.0 | 101.3 | 98.5 |
| 3 | NA | 아스파르탐 | 100.3 | 97.4 | 98.8 | 98.4 | 97.1 |
| 4 | NA | 아세술팜 K | 101.7 | 98.7 | 96.0 | 101.8 | 100.7 |
| 5 | NA | 사카린 | 100.1 | 92.3 | 92.1 | 102.9 | 95.6 |
| 6 | 만니톨 | NA | 98.2 | 96.3 | 96.2 | 96.6 | 95.1 |
| 7 | 만니톨 | 수크랄로스 | 97.7 | 99.0 | 98.3 | 98.7 | 98.5 |
| 8 | 만니톨 | 아스파르탐 | 98.4 | 96.6 | 94.3 | 95.0 | 95.8 |
| 9 | 만니톨 | 아세술팜 K | 98.6 | 98.5 | 93.9 | 93.7 | 102.1 |
| 10 | 만니톨 | 사카린 | 93.6 | 95.7 | 93.0 | 99.6 | 99.2 |
| 11 | 수크로스 | NA | 94.6 | 75.9 | 91.3 | 84.8 | 108.9 |
| 12 | 수크로스 | 수크랄로스 | 96.1 | 101.3 | 88.0 | 95.8 | 95.9 |
| 13 | 수크로스 | 아스파르탐 | 98.4 | 96.0 | 113.9 | 95.4 | 93.6 |
| 14 | 수크로스 | 아세술팜 K | 94.1 | 90.4 | 84.0 | 90.8 | 86.1 |
| 15 | 수크로스 | 사카린 | 80.6 | 85.4 | 84.3 | 73.2 | 73.5 |
| 16 | 텍스트로스 | NA | 97.6 | 94.5 | 91.5 | 89.2 | 92.0 |
| 17 | 텍스트로스 | 수크랄로스 | 100.2 | 103.4 | 99.6 | 101.3 | 93.4 |
| 18 | 텍스트로스 | 아스파르탐 | 97.8 | 93.6 | 93.3 | 105.5 | 98.1 |
| 19 | 텍스트로스 | 아세술팜 K | 94.5 | 91.6 | 95.8 | 96.6 | 92.6 |
| 20 | 텍스트로스 | 사카린 | 95.8 | 96.4 | 96.6 | 97.1 | 89.8 |

[0307]

[0308] ¹ 40°C/75%RH ² 텍스트로스를 함유하는 샘플의 경우 2주, 다른 샘플의 경우 3주에서 25°C/60%RH

[0309] 결과는 일반적으로 만니톨을 함유하는 샘플의 경우 검정 효력 값의 감소가 관찰되지 않았고, 반면 텍스트로스 및 수크로스를 함유하는 샘플은 감소하는 효력 값을 나타내었다는 것을 보여주었다. 텍스트로스-함유 샘플의 경우, 효력 값의 감소가 초기에 관찰되지 않았지만, 색상이 40°C/75% RH에서의 저장 후에 황색빛으로 변하였다. 따라서, 연령-적절한 화합물 1B 소아용 제제에 포함되는 바람직한 감미 희석제는 만니톨이었다. 고강도 감미제 사카린을 함유하는 샘플은 효력 값의 감소를 나타냈지만, 평가된 다른 고강도 감미제는 화합물 1B와 화학적으로 상용성인 것으로 또한 밝혀졌다.

[0310] 화합물 1B의 쓴맛 프로파일을 모방한 0.0275% 수크로스 옥타아세테이트 (SOA)를 함유하는 모방체 시스템에서 고강도 감미제를 사용하여 식미성 연구를 수행하였다. 결과는 아세술팜 K가 최소의 쓴맛 감소를 제공하였고, 반면 수크랄로스는 쓴맛을 감소시키는데 효과적이었다는 것을 보여주었다. 만니톨을 수크로스 또는 텍스트로스로 대체하는 것, 수크랄로스의 수준을 변화시키는 것, 뿐만 아니라 수크랄로스의 존재 하에서의 만니톨의 감소 및 제거가 모방체 시스템의 식미성에 미치는 효과를 또한 탐구하였다. 결과는 만니톨 및 수크랄로스 둘 다 화합물 1B의 쓴맛을 최소화하는데 필요하였고, 만니톨의 비율의 임의의 감소가 보다 높은 쓴맛 강도를 유발하였다는 것을 보여주었다. 추가로, 4.4%의 수크랄로스의 최적 수준은 만니톨-수크랄로스 감미제 시스템에서 적절한 향미 균형을 제공하는 것으로 밝혀졌다.

[0311] 사카린과 화합물 1B 사이의 화학적 비상용성 및 아스파르탐의 잠재적 PKU 책임을 고려할 때, 만니톨-수크랄로스 감미제 시스템은 다시 표 3에 요약된 바와 같이 화합물 1B 소아용 제제에 가장 적절한 시스템으로서 나타났다.

[0312] 표 3. 화합물 1B의 소아용 연령-적절한 투여 형태를 위한 감미제 시스템의 선택

| 감미제 | 화학적 안정성 | 개선된 식미성 | 설명 |
|---------------|---------|---------|---|
| 수크랄로스 | 상용성 | 예 | 통상적으로 인공 감미제로 사용됨 |
| 아세솔팜-K | 상용성 | 아니오 | |
| 사카린 | 비상용성 | 아니오 | |
| 아스파르탐 | 상용성 | 시험되지 않음 | PKU 우려로 인해 식미성에 대해 시험되지 않음 |
| 수크랄로스 + 수크로스 | 비상용성 | 예 | 수크로스 샘플은 변색을 나타냈음 |
| 수크랄로스 + 텍스트로스 | 비결정적 | 예 | 텍스트로스 샘플은 변색을 나타냈음 |
| 수크랄로스 + 만니톨 | 상용성 | 예 | 최상의 선택 - 만니톨이 건식 과립화에 통상적으로 사용되고, 구강촉감을 개선시키는 것으로 공지됨 |

[0313]

[0314]

실시예 3: 방법 및 포장 위험 평가

[0315]

미니정제를 캡슐에 포장하고, 후속적으로 건조제 캐니스터가 존재하는 HDPE 병에 넣었다. 미니정제의 선택은 용량 회수를 최대화하고, 보호자의 잠재적인 우발적 노출을 최소화하는 한편, 선택된 포장은 사체 내의 포장과 비교하여 수분에 대한 보다 우수한 보호를 제공한다.

[0316]

각각의 미니정제의 작은 중량으로 인해, 압축 동안 멀티-팁 틀링이 필요한데, 이것이 훨씬 더 큰 유효 면적에 걸쳐 틀링당 힘을 분산시킴으로써 충전 중량의 변동성에 의해 야기되는 압축력의 변화에 대한 틀링의 민감도를 감소시킬 것이기 때문이다. 추가로, 멀티-팁 틀링의 사용은 생산 처리량을 증가시킬 것이다.

[0317]

미니정제의 압축은 건식 과립화와 비교하여 하나의 추가의 유닛 작동을 추가하였다. 그러나, 미니정제의 선택은 경구 과립과 비교하였을 때 보호자에 대한 감소된 노출 위험을 제공할 것이다. 추가로, 미니정제 투여 형태로부터의 용량 회수는 경구 과립과 비교하였을 때 더 높을 것으로 예상되었는데, 이는 캡슐 셀에 대한 부착이 훨씬 더 낮을 것으로 예상되었기 때문이다. 이를 평가하기 위해, 캡슐 내로 충전한 후 회수된 미니정제 및 경구 과립의 양을 비교하는 연구를 수행하였다. 원래 양과 비교하였을 때, 캡슐로부터 회수된 미니정제의 비율이 회수된 경구 과립의 비율보다 실제로 더 높은 것으로 밝혀졌다 (표 4 참조). 둘 사이의 차이는 비교적 작았지만 (99.95% 대 99.08%), 이러한 차이는 통계적으로 유의하였다.

표 4: 미니정제 및 경구 과립으로부터의 회수

| 샘플 # | 미니정제 | | | 경구 과립 | | |
|------|-------------------|--------------------|----------|-------------------|--------------------|----------|
| | 초기 충전 물질의 중량 (mg) | 회수된 충전 물질의 중량 (mg) | % 회수된 용량 | 초기 충전 물질의 중량 (mg) | 회수된 충전 물질의 중량 (mg) | % 회수된 용량 |
| 1 | 263 | 262 | 99.62 | 249 | 246 | 98.80 |
| 2 | 253 | 253 | 100.00 | 251 | 249 | 99.20 |
| 3 | 253 | 253 | 100.00 | 251 | 246 | 98.01 |
| 4 | 255 | 255 | 100.00 | 253 | 251 | 99.21 |
| 5 | 254 | 254 | 100.00 | 256 | 252 | 98.44 |
| 6 | 253 | 254 | 100.40 | 256 | 253 | 98.83 |
| 7 | 252 | 252 | 100.00 | 252 | 250 | 99.21 |
| 8 | 251 | 251 | 100.00 | 250 | 249 | 99.60 |
| 9 | 257 | 257 | 100.00 | 253 | 251 | 99.21 |
| 10 | 253 | 253 | 100.00 | 251 | 248 | 98.80 |
| 11 | 255 | 255 | 100.00 | 252 | 251 | 99.60 |
| 12 | 253 | 253 | 100.00 | 254 | 252 | 99.21 |
| 13 | 257 | 256 | 99.61 | 254 | 253 | 99.61 |
| 14 | 257 | 256 | 99.61 | 250 | 248 | 99.20 |
| 15 | 250 | 250 | 100.00 | 256 | 254 | 99.22 |
| 평균 | 254.4 | 254.3 | 99.95 | 252.5 | 250.2 | 99.08 |
| 표준편차 | 3.2 | 2.9 | 0.20 | 2.3 | 2.5 | 0.44 |
| %RSD | 1.3 | 1.1 | 0.20 | 0.9 | 1.0 | 0.44 |

실시예 4: 선도 제품 제시 및 제조 방법

위험 평가 연습 및 실행가능성 실험의 결과로서, 연질 식품 상에 뿌리기 위한 미니정제를 연령-적절한 화합물 1B 소아용 투여 형태에 대한 선도 제품 제시로서 선택하였다. 이러한 투여 형태의 개발은 성인용 제제로 개시 되었지만, 약물 부하가 25%에서 10-15%로 낮아질 필요가 있을 수 있는 것으로 인식되었다. 각각의 미니정제는 중량이 대략 1.67 mg이 되도록 설계되었고, 직경 및 높이는 1.2 mm였다. 각각의 미니정제의 크기 및 압축 중량의 선택은 다음 2가지 이유로 행해졌다: 첫째, 미니정제의 작은 크기는 투여 동안 삼키기 쉽도록 도울 것이다. 둘째, 선택된 압축 중량으로, 20 mg 에나시데닐을 전달하는데 요구되는 미니정제의 수는 비교적 많아서 (최종 농도에 따라 100 내지 200개의 미니정제로 추정됨), 캡슐에서 캡슐 또는 사체에서 사체로의 미니정제의 수의 작은 변화가 의미있는 용량 변동성을 초래하지 않을 것이기 때문에, 각각의 캡슐/사체가 정확한 용량을 함유할 확률을 증가시킨다.

비교적 낮은 압축 중량 및 작은 미니정제 직경으로, 최종 블렌드 제제가 우수한 유동 특성을 갖는 것이 중요하였다. 따라서, 건식 과립화 제조 방법은 아이드하이파® 성인용 정제를 제조하는데 현재 사용되는 방법에 매칭되는 직접적 블렌드와 비교하여 바람직하였다. 위험 평가 연습 후에 강조된 바와 같이, 멀티-팁 툴링을 사용하여 압축을 수행하였다.

포장을 위해, 캡슐 내로 충전된 미니정제를 1차 옵션으로서 선택하였는데, 이것이 수분에 대한 고도의 보호를

가능하게 하기 때문이다. 미니정제가 히프로멜로스-기재 캡슐 내로 충전되는 경우에, 캡슐은 HDPE 병 내로 충전될 수 있으며, 여기서 건조제가 첨가되어 추가의 보호를 제공할 수 있다. 병은 후속적으로 호일-라이닝된 파우치 내부에 배치되고, 심지어 추가의 보호를 위해 열-밀봉될 수 있다. 수분에 대한 이러한 수준의 보호는 사체 내의 포장으로부터의 보호보다 더 포괄적이다. 사체에 포장된 미니정제로서의 화합물 1B의 물리적 안정성의 예비 평가는, 심지어 포장이 RH<30% RH에서 수행되고 30% RH 이하에서 유지되는 경우에도, 무정형 형태, 즉 화합물 1D로의 급속한 전환을 보여주었다.

[0324] 별개의 실험에서, 미니정제를 사체에 저장한 경우에 %무정형 함량, 즉 화합물 1D를 평가하였다. 화합물 1D의 함량은 40°C/75% RH에서 6개월 저장 후 30.1%이었고, 반면 동일한 제제는 2 g의 건조제가 존재하는 HDPE 병에 저장하였을 때 11.3% 화합물 1D를 함유하였다. 이러한 결과는 사체 내의 포장을 통해 제공된 보호가 화합물 1B의 화합물 1D로의 전환을 방지하기에 충분하지 않았음을 시사하였다.

[0325] 실시예 5: 미니정제 제조 방법 및 제제 조성물 개발

[0326] 캡슐 내 미니정제 제품 제시를 선택하였으면, 제조 방법 및 제제 조성물 개발을 개시하였다. 우수한 최종 블렌드 유동 특성을 보장하기 위해 제조 방법으로서 롤러 압착을 선택하였다. 배치를 먼저 미국 특허 출원 공개 번호 2018/0064715A1에 기재된 바와 같은 아이드하이파® 성인용 정제 조성물에 따라 제조하고, 과립으로 롤러 압착한 다음, 1.2 mm 미니정제로 압축하였다. 그러나, 도 6a에서 보이는 바와 같이 압축 동안 점착 문제가 즉시 관찰되었다.

[0327] 저하된 약물 부하 (12.5 및 6.25%) 뿐만 아니라 텍스트로스 또는 만니톨의 혼입으로 추가의 배치를 제조하였다 (표 5의 제제 A-7 및 A-8 참조). 약물 부하가 감소됨에 따라, 점착 경향이 감소되었지만, 심지어 6.25% 약물 부하에서도 필름화가 관찰되었다. 미니정제의 봉해 시간은 심지어 0.95 g 분을 값에서도 매우 급속하였다 (10초 미만, 제제 A-7 참조).

[0328] 이어서, 9.38% 화합물 1B를 사용하여 제제를 설계하고, 과립내 및 과립외 윤활제 (Mg-스테아레이트)의 비율을 조정하였다. 수크랄로스를 제제에 포함시켜 보다 우수한 식미성을 제공하고, 3가지 상이한 수준의 만니톨 (0, 25 및 35%)을 평가하였다 (표 5의 제제 A-11 참조). 이 제제는 미니정제로 압축되었을 때 더 이상 점착 또는 필름화 경향을 나타내지 않았다 (도 6b 참조). 벌크 밀도 값은 0, 20 및 35% 만니톨을 함유하는 제제에 대해 각각 0.494, 0.495 및 0.527 g/mL였으며, 이는 만니톨의 비율이 증가하고 MCC가 감소함에 따라 증가하는 경향을 보여준다. 밀링된 과립의 체 분석은 25 및 35% 만니톨을 함유하는 2종의 제제에 대해 대등한 입자 크기 분포를 나타낸 한편, 0% 만니톨을 함유하는 제제는 150 마이크로미터 체 개구부 크기 상에 보다 많은 입자가 보유되었고, 500 및 355 마이크로미터 체 개구부 상에 보다 적은 입자가 보유되었다.

[0329] 과립내 및 과립외 윤활제 및 만니톨을 함유하는 이 제제를 9.62% 화합물 1B (유리 염기로서 8.0%)를 함유하는 최종 권장 제제 (표 10 참조)로 추가로 최적화하였다. 250 mg 미니정제 (계수에 의해 대략 150개의 미니정제)를 함유하는 캡슐은 20 mg 화합물 1C의 의도된 용량을 전달할 것이다.

표 5. 화합물 1B 수산화 미니정용 액제 원형의 단위 조성

| 성분 | 정제당 양 (mg) | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---------------|------------------|----------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|----------------------|------|------|------|--|
| | A-7 | | A-8 | A-10 | | A-11 | | | A-12 | A-13 | | | |
| | 12.5% DL, 만니톨 | 12.5% DL, 텍스트 로스 | 6.25% DL, MCC만 | 1.2 mm, 6.25% DL, RC, 만니톨 존재 | 1.2 mm, 9.38% DL, 만니톨 | 1.2 mm, 9.38% FB DL, 20% 만니톨 | 1.2 mm, 9.38% FB DL, 35% 만니톨 | 1.2 mm, 9.62% DL | 1.2 mm, 9.62% DL, 환인 | | | | |
| 과립내 | | | | | | | | | | | | | |
| 화합물 1B | 24.1 | 24.1 | 24.1 | 24.1 | 24.1 | 24.1 | 24.1 | 24.1 | 24.1 | 24.1 | 24.1 | 24.1 | |
| 미세결정질 셀룰로스 (아비셀 PH-102) | 38.0 | 38.0 | 224.3 | 19.2 | 119.7 | 68.3 | 29.8 | 48.2 | 48.1 | | | | |
| 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀 EXP) | 1.9 | 1.9 | 7.7 | 7.7 | 5.1 | 5.1 | 5.1 | 5.0 | 5.0 | | | | |
| 소듐 스타치 글리콜레이트 | 5.8 | 5.8 | 23.1 | 23.1 | 15.4 | 15.4 | 15.4 | 15.0 | 15.0 | | | | |
| 소듐 라우릴 술페이트 | 1.0 | 1.0 | 3.8 | 3.8 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.5 | 2.5 | | | | |
| 히 프로멜로스 아세 테이트 수시 테이트 MF | 1.0 | 1.0 | 3.8 | 3.8 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.5 | 2.5 | | | | |
| 폴로이 드정 이산화규소 만니톨 | 1.4 | 1.4 | 5.8 | 5.8 | 3.8 | 3.8 | 3.8 | 3.8 | 3.8 | | | | |
| 텍스트로스 | 96.2 | -- | -- | 177.1 | -- | 51.3 | 89.8 | 68.3 | 68.1 | | | | |
| 수크랄로스 | -- | 96.2 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | | | | |
| 스테아르산마그네슘 | -- | -- | -- | 5.8 | 11.5 | 11.5 | 11.5 | 11.0 | 11.0 | | | | |
| 과립외 | 0.7 | 0.7 | 2.4 | 2.9 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | | | 1.3 | |

[0330]

[0331]

| 정분 | 정제명 양 (mg) | | | | | | | | | |
|-------------------------|---------------|------------------|----------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|--------------------------|--|
| | A-7 | | A-8 | A-10 | A-11 | | | A-12 | A-13 | |
| 미세결정질 셀룰로스 (아비셀 PH-102) | 12.5% DL, 만니톨 | 12.5% DL, 텍스트 로스 | 6.25% DL, MCC만 | 1.2 mm, 6.25% DL, RC, 만니톨 분쇄 | 1.2 mm, 9.38% DL, 0% 만니톨 | 1.2 mm, 9.38% FB DL, 20% 만니톨 | 1.2 mm, 9.38% FB DL, 35% 만니톨 | 1.2 mm, 9.62% DL | 1.2 mm, 9.62% DL, 환인 안정성 | |
| | 19.2 | 19.2 | 64 | 99.1 | 61.6 | 61.6 | 61.6 | 60.2 | 60.0 | |
| 소용 스타치 글리콜레이트 | 1.9 | 1.9 | 6.4 | 7.7 | 5.1 | 5.1 | 5.1 | 5.0 | 5.0 | |
| 폴로이드성 이산화규소 | 0.5 | 0.5 | 1.6 | 1.9 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | |
| 스테아르산마그네슘 | 0.7 | 0.7 | 2.4 | 2.9 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.5 | 2.5 | |
| 총 | 192.5 | 160.0 | 320.0 | 385.0 | 256.7 | 256.7 | 256.7 | 250.6 | 250.0 | |

[0332]

[0333]

새로운 제제가 허용되는 식미성을 가진 것임을 보장하기 위해, 표 10에 기재된 제제로 맛 평가를 수행하였다. 도 7에 제시된 결과는 감미제로서 수크랄로스 및 만니톨을 함유하는 제제가 화합물 1B의 쓴맛을 환자 인지 수준 (1.0) 미만의 매우 약한 강도로 감소시켰음을 보여주었다. 이러한 결과는 성인용 제제에 따라 제조된 과립과 비교하였을 때 유의한 개선이다.

[0334]

표 5에 기재된 제제 A-12를 3가지 상이한 롤 압력: 각각 F3, F2 및 F1로서 지정된 0, 2 및 4 kN/cm에서 건식 과립화 제조 방법을 통해 제조하였다. 상이한 롤 압력에서 생산된 리본으로부터 제조된 밀링된 과립의 입자 크기 분포 및 벌크/랩 밀도가 도 8 및 표 6에 제시되어 있다. 0 kN/cm에서의 롤러 압착 (직접 압축) 후에 생산된 입자의 크기는 다른 2가지 조건보다 더 작았고, 주로 출발 부형제의 공칭 입자 크기 (100-200 μm)를 나타냈다.

[0335] 표 6. 제조된 블렌드의 벌크 밀도, 탭 밀도 및 하우스너 비

| 샘플 | 벌크 밀도 (g/mL) | 탭 밀도* (g/mL) | 하우스너 비 |
|-----------------------|--------------|--------------|--------|
| 과립내 블렌드, F1 (4 kN/cm) | 0.56 | 0.744 | 1.33 |
| 과립내 블렌드, F2 (2 kN/cm) | 0.51 | 0.726 | 1.42 |
| 과립내 블렌드, F3 (0 kN/cm) | 0.40 | 0.632 | 1.58 |
| 최종 블렌드, F2 | 0.49 | 0.700 | 1.43 |

[0336]

[0337] * 1000회 탭

[0338] 최종 블렌드의 유동 특성을 전단 셀 분석을 사용하여 평가하였으며, 도 9에 제시된 결과는 블렌드의 유동 특성이 롤러 압착 전의 용이한 유동으로부터 과립화 및 여분의 과립상 물질과의 혼합 후의 자유 유동으로 개선되었다는 것을 보여주었다.

[0339] 블렌드를 미니정제로 압축하였으며, 도 10에 제시된 결과는 0.9 내지 0.95 표적 고체 분율을 갖는 미니정제가 1.0 내지 1.6 MPa의 인장 강도를 가질 것임을 보여주었고, 이는 캡슐화 및 포장 동안 강건한 취급을 가능하게 하기에 충분히 높은 것으로 간주되었다.

[0340] 제제 A-12 및 A-13의 압축 동안, 증화 함량 균일성 (CU) 샘플을 취하고, % 검정에 대해 분석하였다. 도 11에 제공된 결과는 취한 제1 샘플로부터의 효력 값이 표적 값의 89-96%였다는 것을 입증하였다. 그러나, 압축이 진행됨에 따라, 효력 값은 ~100%로 증가하였다. 이들 결과는 최종 블렌드가 정제 프레스 충전 동안 분리 경향을 가질 수 있었다는 것을 시사하였다. 미니정제의 효력이 100%로 증가하였기 때문에, 압축 공정의 시작시에 보다 낮은 효력 값은 초기 샘플을 폐기함으로써 완화될 수 있었다.

[0341] 도 16은 최종 블렌드에 대한 중간 롤러 압착력 조건 (2.5 kN/cm)으로부터의 샘플에 대한 입자 크기 분포 및 체 컷 검정 분석을 제공한다.

[0342] 제제 A-13을 갖는 미니정제를 수동으로 캡슐화하고, 안정성 연구를 위해 병 내로 포장하였다.

[0343] 실시예 6: 성인 투여 형태에 대한 성능 (시험관내 용해)

[0344] 5개의 캡슐에 포장된 미니정제로부터 화합물 1B의 용해 프로파일을 측정하고, 그 결과를 100 mg 아이드하이파® 성인용 정제로부터의 에나시데닙의 용해 프로파일과 비교함으로써 화합물 1B 소아용 미니정제의 약물 방출 성능을 평가하였다 (N=12). 생리학상 관련된 pH를 나타내는 3종의 상이한 매질을 사용하였다: 0.1 N HCl, pH 4.5 아세트이트 완충제 및 pH 6.8 포스페이트 완충제. 도 12에 제공된 결과는 측정된 모든 pH에서 미니정제로부터의 화합물 1B 방출 프로파일이 3종의 매질에 대해 각각 55, 95 및 68의 F2 값을 갖는 100 mg 아이드하이파® 성인용 정제로부터의 방출 프로파일과 유사하였다는 것을 보여주었다.

[0345] 실시예 7: 안정성 확인 데이터

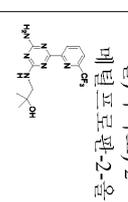
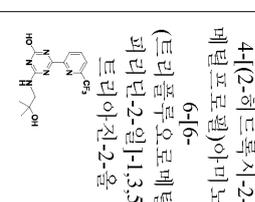
[0346] A. 용량 회수

[0347] 캡슐 및 사체에 포장된 미니정제에 대해 회수된 용량을 비교하기 위해 실험을 수행하였다. 결과는 사체에 포장된 미니정제의 회수량이 캡슐에 포장된 미니정제 또는 경구 과립보다 약간 더 높았다는 것을 보여주었다. 그러나, 평가된 두 옵션으로부터의 회수된 중량은 표적 중량의 95% 초과였고, 캡슐 및 사체 둘 다 내의 1차 포장은 투여시 허용되는 용량 회수를 가능하게 할 것으로 결론지었다. 이 연구에 사용된 조성물은 표 B에 제공된 것과 동일하였다.

[0348] B. 화학적 안정성

[0349] 제안된 포장 내의 대표적인 화합물 1B 소아용 제제의 안정성 연구를 수행하였다. 표 10의 조성을 갖는 제제를 본 연구에 사용하였다. 표 7에 제시된 결과는 5°C, 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH에서의 6개월 저장 후 검정, 분해 생성물 또는 용해율에서 의미있는 차이가 관찰되지 않았다는 것을 보여주었다.

표 7. 캡슐-내-미니정제의 안정성 연구로부터의 가장 최신의 결과

| 시험 명칭 | 5 °C | | | | | | 25 °C/60% RH | | | |
|-----------|---|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|--------------|-----------|----|--|
| | 초기 일치 | 1개월 일치 | 3개월 일치 | 6개월 일치 | 초기 일치 | 1개월 일치 | 3개월 일치 | 6개월 일치 | | |
| 외관 | 일치 | 일치 | 일치 | 일치 | 일치 | 일치 | 일치 | 일치 | | |
| 건정 | 99.3 | 99.8 | 99.7 | 99.9 | 99.3 | 99.5 | 100.3 | 100.4 | | |
| 분해 생성물 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | | |
| | <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>1-(4-아미노-6-(6-(2- 히드록시프로필)아미노)-6-(6-(2- 히드록시프로필)아미노)피리딘-2- 일)아미노)-2- 메틸프로판-2-올</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>4-(2-히드록시-2- 메틸프로필)아미노- 6-(6- (트리플루오로메틸) 피리딘-2-일)-1,3,5- 트리아진-2-올</p> </div> </div> | | | | | | | | | |
| 용해 | 10분 | 59 | 60 | 67 | 67 | 59 | 59 | 68 | 68 | |
| | 15분 | 75 | 77 | 74 | 74 | 75 | 76 | 75 | 75 | |
| | 20분 | 79 | 82 | 80 | 80 | 79 | 82 | 81 | 80 | |
| | 30분 | 86 | 89 | 86 | 86 | 86 | 87 | 87 | 86 | |
| | 45분 | 92 | 94 | 91 | 91 | 92 | 93 | 92 | 91 | |
| | 60분 | 94 | 96 | 94 | 93 | 94 | 95 | 95 | 92 | |
| | 90분 | 97 | 99 | 97 | 96 | 97 | 98 | 98 | 96 | |

[0350]

[0351]

| 시험 조건 | 5 °C | | | | 25 °C/60% RH | | | |
|-----------|------|------|------|------|--------------|------|------|------|
| | 초기 | 1개월 | 3개월 | 6개월 | 초기 | 1개월 | 3개월 | 6개월 |
| 시료 명칭 | 0.09 | 0.07 | 0.07 | 0.08 | 0.09 | 0.1 | 0.1 | 0.09 |
| 분 환성 | 1.5% | 1.4% | 1.1% | 1.2% | 1.5% | 1.4% | 1.0% | 1.1% |
| 분 환량 (평균) | | | | | | | | |

[0352]

| 시험 조건 | 40 °C/75% RH | | | | |
|-----------|---|-----------|-----------|-----------|-----|
| | 초기 일치 | 1개월 일치 | 3개월 일치 | 6개월 일치 | |
| 외관 | 99.3 | 99.5 | 99.9 | 100.1 | |
| 검정 | ND | ND | ND | ND | |
| 분해 생성물 | 1-((4-아미노-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올 | ND | ND | ND | |
| | 4-((2-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)-6-[6-()-1,3,5-트리아진-2-일]-1,3,5-트리아진-2-올 | ND | ND | ND | |
| 용해 | 10분 | 59 | 62 | 70 | 69 |
| | 15분 | 75 | 77 | 77 | 76 |
| | 20분 | 79 | 82 | 82 | 81 |
| | 30분 | 86 | 88 | 88 | 87 |
| | 45분 | 92 | 93 | 92 | 91 |
| | 60분 | 94 | 95 | 95 | 93 |
| 물 함량 | 90분 | 97 | 98 | 97 | 96 |
| | 물 함량 (평균) | 0.09 | 0.11 | 0.11 | 0.1 |
| 물 함량 (평균) | 1.5% | 1.4% | 1.1% | 1.1% | |

[0353]

[0354]

C. 물리적 안정성

[0355]

물리적 안정성은 화합물 1B 소아용 제제의 개발 동안 중요한 고려사항이었는데, 이는 높은 상대 습도에의 화합물 1B의 노출이 화합물 1D의 형성으로 이어지는 것으로 밝혀졌기 때문이다. 아이드하이파® 성인용 정제의 개발 동안, 제어 조작을 통해 (즉, 화합물 1B 및 정제가 제조 및 저장 동안 노출되는 RH를 제한함으로써) 화합물 1D의 형성을 최소화하였다. 연령-적절한 화합물 1B 소아용 제제의 제제 구성에 대한 변화로 인해, 수분에 대한 제제의 민감도가 아이드하이파® 성인용 정제와 비교하였을 때 변화할 수 있었다.

[0356]

소아용 제제에서 화합물 1B의 물리적 안정성에 대한 수분의 잠재적 영향을 평가하기 위해, 표 10에 명시된 제제 구성에 따라 제조된 분말 블렌드 및 미니정제를 10% RH 증분으로 0에서 50% RH로 상대 습도를 증가시키면서 30 °C에서 개방 접시 내에 저장하였다. 주기적으로, 샘플 중 화합물 1D의 %를 ssNMR을 통해 정량화하고, 기지의 양의 화합물 1D 및 결정질 화합물 1B를 갖는 샘플과 비교하였다. 표 8에 제시된 결과는, 실온에서의 화합물 1D의 형성이 30% RH 미만에서 비교적 느리고, 30% RH 초과에서 유의하게 증가하였다는 것을 보여주었다. 높은 RH에서, 형성된 화합물 1D는 결정질 유리 염기 형태 1로 추가로 전환되었다. 데이터는 또한 블렌드의 미니정제의 압축이 % 무정형 함량의 증가를 유발하였다는 것을 보여주었다.

[0357] 표 8. 개방 접시에 저장된 소아용 미니정제 및 분말 블렌드의 화합물 1D 함량

| 샘플 | 저장 조건 | 무정형 함량 | |
|--------|--------------|-----------------|----------------|
| | | 4주 | 8주 |
| 미니정제 | 30 °C/0% RH | 8% | 12% |
| | 30 °C/10% RH | 10% | 13% |
| | 30 °C/20% RH | 10% | 14% |
| | 30 °C/30% RH | 14% | N/A, 형태 B를 함유함 |
| | 30 °C/40% RH | N/A, 형태 B를 함유함 | N/A, 형태 B를 함유함 |
| | 30 °C/50% RH | N/A, 형태 B를 함유함 | N/A, 형태 B를 함유함 |
| 분말 블렌드 | 30 °C/0% RH | 3% | 6% |
| | 30 °C/10% RH | 5% | 7% |
| | 30 °C/20% RH | 5% | 7% |
| | 30 °C/30% RH | 6% | 8% |
| | 30 °C/40% RH | N/A, 형태 B를 함유함* | 9%* |
| | 30 °C/50% RH | N/A, 형태 B를 함유함 | N/A, 형태 B를 함유함 |

[0358]

[0359] * 4주 내지 8주에 관찰된 경향은 샘플 서브-샘플링 또는 분석 변동성에 의해 유발되었을 수 있다.

[0360] 상기 기재된 개방 접시 연구에 추가로, HDPE 병 (각각의 병에 2 g 건조제가 포함됨)에 포장되고 포장 위에 알루미늄 호일 파우치가 존재하는 경우에, 캡슐화된 미니정제 중 화합물 1D의 양을 평가하기 위한 연구를 수행하였다. 결과는 초기 샘플과 상이한 조건 하에 1-개월 저장 후 취한 샘플 사이에 단계적 증가가 관찰되었다는 것을 보여주었다. 그러나, 1-개월 시점 이후 화합물 1D 함량은 매우 느린 속도로 증가하였고, 보다 높은 온도 및 상대 습도 하에 저장된 샘플에 대해 보다 빠른 경향을 가졌다.

[0361] 표 9. 건조제가 존재하는 병에 포장된 캡슐화된 소아용 미니정제의 화합물 1D 함량

| 샘플 조건 | 시점 | | | | |
|--------------|----|------|------|------|------|
| | 초기 | 1-개월 | 3-개월 | 4-개월 | 6-개월 |
| 5 °C | 8% | 11% | 11% | 11% | 12% |
| 25 °C/60% RH | | 10% | 12% | 12% | 13% |
| 40 °C/75% RH | | 11% | 12% | 12% | 14% |

[0362]

[0363] 데이터는 또한 미니정제에 존재하는 화합물 1D의 양이 일반적으로 아이드하이퍼® 성인용 정제에서 관찰된 것보다 더 높았다는 것을 보여주었다. 이러한 변화가 임의의 영향력 있는 차이를 유발하지 않을 것임을 보장하기 위해, 모든 100% 결정질 화합물 1B 및 75% 결정질 화합물 1B /25% 화합물 1D를 함유하는 정제로부터의 화합물 1B의 용해율을 상이한 pH의 매질 및 생체관련 매질, 섭식 상태의 인공 장액 (FeSSIF) 및 공복 상태의 인공 장액 (FaSSIF)에서 평가하였다. 도 13에 제시된 결과는 2종의 생성물로부터의 화합물 1B의 용해율이 유사하였다는 것을 보여주었다.

[0364] 실시예 8: 식품 상용성

[0365] 화합물 1B 소아용 미니정제를 투여 보조를 위해 식품과 혼합할 수 있기 때문에, 미니정제와 여러 식품의 상용성을 평가하였다. 연구 센터에서 임상 중양학 간호사로부터의 피드백에 기초한 평가를 위해 딸기 젤-오(Jell-

O)® 저칼로리 젤라틴 스낵, 바닐라 젤-오® 푸딩 스낵 및 딸기 다논(Dannon)® 비-지방 요구르트 (비타민 A 및 D, 라이트 앤 핏)를 사용하였다. 결과는 이들 식제품이 언급된 3종의 식제품과의 공-투여에 상용성이고, 화학적 또는 물리적 비상용성이 관찰되지 않았다는 것을 보여준다.

[0366] 실시예 9: 최종 제제

[0367] 개발 노력에 기초하여, 미니정제 제제를 표 10에 제시된 바와 같이 결정하였다. 제제를 위한 제조 방법이 도 14에 요약되어 있다. 압축된 미니정제를 크기 00 브이캡스 플러스 스웨디쉬 오렌지 히프로멜로스 캡슐 내로 캡슐화할 것이며, 이는 개방되어 미니정제를 연결 식품 상에 뿌릴 수 있다. 캡슐을 유도-밀봉 어린이-보호 마개가 존재하는 HDPE 병에 포장할 것이다. 수분에 대한 추가의 보호를 제공하기 위해, 2-g 건조제 캐니스터를 각각의 병 내부에 첨가할 것이고, 병을 알루미늄 파우치에 포장할 것이며, 이를 후속적으로 열 밀봉할 것이다. 제제의 보관 수명을 최대화하기 위해, 병을 냉장 (2-8°C) 온도에서 저장할 것이다. 도 15는 캡슐-내-미니정제에 대한 포장 계획 및 제품 제시를 나타낸다. 도 16은 입자 크기 분포 및 체 컷 검정 분석을 제공한다.

[0368] 표 10. 화합물 1B 소아용 제제 조성

| 성분 | 기능 | 양 | |
|-------------------------------------|---------|------------|---------------------------------------|
| | | % w/w | 1 캡슐당 (250 mg, 대략 150개 미니정제) |
| 화합물 1B | API | 9.62 | 24.05* |
| 미세결정질 셀룰로스 (아비셀® PH-102) | 결합제/충전제 | 43.24 | 108.1 |
| 만니톨 (펠리톨® SD200) | 감미 희석제 | 27.24 | 68.1 |
| 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀™ EXF 팜) | 결합제 | 2.0 | 5.0 |
| 소듐 스타치 글리콜레이트 (엑스플로탑®) | 붕해제 | 8.0 | 20.0 |
| 소듐 라우릴 술페이트 (스테파놀® WA100) | 습윤제 | 1.0 | 2.5 |
| 콜로이드성 SiO ₂ (캡-오-실® MSP) | 유동제 | 2.0 | 5.0 |
| 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (AS-MF) | 안정화제 | 1.0 | 2.5 |
| 수크랄로스 | 고강도 감미제 | 4.4 | 11.0 |
| 식물성 스테아르산마그네슘 (하이켈) | 윤활제 | 1.5 | 3.75 |
| 총 코어 | | 100 | 250.0 |

[0369]

* 유리 염기로서의 20 mg 에나시테닙과 등가임

[0370]

도 16은 입자 크기 분포 및 체 컷 검정 분석을 제공한다.

[0371]

실시예 10: 재발성 또는 불응성 종양에서의 분자 이상의 개념 증명 치료 계층화 시험

[0372]

목적

[0373]

1차 목적:

[0374]

1. 이소시트레이트 데히드로게나제 2 (IDH2) 돌연변이를 갖는 2세 내지 18세 미만의 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 소아 환자에서 에나시테닙의 안전성, 항종양 활성 및 약동학을 평가하기 위함.

[0375]

2차 목적:

[0376]

AG-221 및 2-히드록시글루타레이트 (2HG)의 PK/약역학적 관계를 특징화하기 위함.

[0377]

- AML에 대한 2003년 개정된 국제 연구 그룹 기준에 기초한 활성의 신호.

[0378]

연구 설계

[0379]

이는 RP2D 확인 파트가 존재하는 국제, 다기관, 단일-부문, 개방-표지, 전향적, II상 용량-검증 연구이며, 이는

[0380]

각각의 작용제에 대한 효능 평가를 정밀화하기 위해 확장되도록 개방되어 있다.

- [0381] 모든 환자에 대해, 연구 진입 전에 수행되는 그의 중앙 조직의 광범위한 분자 분석이 요청될 것이며, 이는 가장 적절한 치료를 선택하는 역할을 할 것이다.
- [0382] 이 시험을 위해 선택된 경로에서 어떠한 분자 변경도 확인되지 않는 경우에, 환자가 임상 이익을 유도할 수 있다는 개념을 지지하기 위한 강한 과학적 근거가 존재한다면, 및 환자가 모든 다른 포함 기준을 충족시키고 어떠한 배제 기준도 충족시키지 않는다면, 환자는 의사 판단에 따라 이 연구에 여전히 등록될 수 있다.
- [0383] 연구 집단
- [0384] 1. 연령: 환자는 연구 등록 시에 ≥ 24 개월 및 ≤ 18 세이어야 한다.
- [0385] 2. 진단: 2차 이상 재발된 AML을 갖거나 또는 ≥ 2 회의 선행 유도 시도 후에 불응성 AML을 갖는 환자.
- [0386] a. 화학요법의 각각의 블록 (즉, ADE, MA)은 별개의 재유도 시도이다.
- [0387] b. 공여자 림프구 주입 (DLI)은 재유도 시도로 간주된다.
- [0388] c. 다운 증후군 또는 t(15;17)와 연관된 AML은 연구에 적격이 아니다.
- [0389] 3. 수행 수준: > 16 세 환자의 경우 카르노프스키 $\geq 50\%$ 및 ≤ 16 세 환자의 경우 란스키 ≥ 50 .
- [0390] 4. 질환 상태: 골수 평가는 하기 중 적어도 하나를 가져야 한다:
 - [0391] a. 형태학 및/또는 유동 세포측정법에 의한 $\geq 5\%$ 모세포
 - [0392] b. 유동 세포측정법에 의한 최소 잔류 질환
 - [0393] c. 질환의 임의의 분자적 증거
- [0394] 환자는 진단 시에 말초 혈액 또는 골수 샘플로부터 수득된 IDH2 유전자-돌연변이 질환 및/또는 재발성/불응성 질환의 기록을 가졌어야 한다. R140 또는 R172에서의 IDH2의 돌연변이는 등록에 적격이다.
- [0395] 5. 치료 옵션: 환자의 현재 질환 상태는 어떠한 공지된 치유 요법도 없는 것이거나 또는 허용되는 삶의 질을 가지면서 생존을 연장시키는 것으로 입증된 요법이 없는 것이어야 한다.
- [0396] 6. CNS 상태: 연구시 척수강내 요법은 허용되지 않을 것이다. 공지된 중추 신경계 (CNS) 백혈병을 갖거나 또는 활성 CNS 백혈병을 시사하는 임상 증상을 갖는 대상체는 적격이 아닐 것이다. 따라서, CNS1 질환을 갖는 환자만이 연구에 적격일 것이다. CNS1 상태는 뇌 척수액 (CSF) 내의 WBC의 수와 무관하게, 시토스핀 제조시 CSF 내의 모세포의 부재로서 정의된다.
- [0397] 7. 선행 요법: 환자는 모든 선행 항암 요법의 급성 독성 효과로부터 등록 전 \leq 등급 2로 완전히 회복되어야 하고, 등록 전 선행 항암 지지 요법으로부터 하기 최소 지속기간을 충족시켜야 한다. 요구되는 타임프레임 후에 수치 적격성 기준, 예를 들어 혈구 수 기준이 충족되는 경우에, 환자는 적절하게 회복된 것으로 간주된다.
 - [0398] a. 세포독성 화학요법 또는 골수억제성인 것으로 공지된 다른 항암제.
 - [0399] ● 히드록시우레아를 제외하고는, 다른 세포독성 요법의 완료 후에 ≥ 14 일이 경과해야 한다. 추가적으로, 환자는 선행 요법의 모든 급성 독성 효과로부터 완전히 회복되어야 한다.
 - [0400] ● 척수강내 화학요법은 치료의 제1 주기의 시작 ≥ 72 시간 전에 완료되어야 한다.
 - [0401] 주: 히드록시우레아를 사용한 세포수감소는 프로토콜 요법의 시작 ≥ 24 시간 전에 중단되어야 한다.
 - [0402] b. 골수억제성인 것으로 공지되지 않은 (예를 들어 감소된 혈소판 또는 ANC 수와 연관되지 않은) 항암제: 작용제의 마지막 용량 ≥ 7 일 후.
 - [0403] c. 항체: 항체의 마지막 용량의 주입으로부터 ≥ 21 일이 경과해야 하고, 선행 항체 요법과 관련된 독성은 등급 ≤ 1 로 회복되어야 한다.
 - [0404] d. 코르티코스테로이드: 선행 요법과 관련된 면역 유해 사건을 조절하기 위해 사용되는 경우에, 코르티코스테로이드의 마지막 용량 이후 ≥ 14 일이 경과해야 한다.
 - [0405] e. 조혈 성장 인자: 장기-작용 성장 인자 (예를 들어 페그필그라스티프)의 마지막 용량 ≥ 14 일 후 또는 단기-작

용 성장 인자의 경우 7일. 투여 후 7일이 지나 발생하는 공지된 유해 사건을 갖는 작용제의 경우에, 이 기간은 유해 사건이 발생하는 것으로 공지된 시간 이후로 연장되어야 한다.

[0406] f. 인터류킨, 인터페론 및 시토카인 (조혈 성장 인자 이외의 다른 것): 인터류킨, 인터페론 또는 시토카인 (조혈 성장 인자 이외의 다른 것)의 완료 ≥ 21 일 후

[0407] g. 줄기 세포 주입 (TBI 존재 또는 부재):

[0408] ● 동종 (비-자가) 골수 또는 줄기 세포 이식, 또는 DLI 또는 부스트 주입을 포함한 임의의 줄기 세포 주입:

[0409] ○ 골수 또는 줄기 세포 이식을 위한 주입 ≥ 60 일 후 및

[0410] ○ DLI 또는 부스트 주입을 포함한 임의의 줄기 세포 주입을 위한 주입 ≥ 4 주 후.

[0411] ○ GVHD의 증거는 없어야 한다.

[0412] ● 부스트 주입을 포함한 자가 줄기 세포 주입: ≥ 42 일.

[0413] h. 세포 요법: 임의의 유형의 세포 요법 (예를 들어, 변형된 T 세포, NK 세포, 수지상 세포 등)의 완료 ≥ 42 일 후

[0414] i. XRT/양성자를 포함한 외부 빔 조사: 국부 XRT ≥ 14 일 후; TBI, 두개척수 XRT 또는 골반의 $\geq 50\%$ 에 대한 방사선의 경우 ≥ 150 일 후; 다른 실질적인 BM 방사선의 경우 ≥ 42 일.

[0415] j. 방사성제약 요법 (예를 들어, 방사성표지된 항체, ^{131}I -MIBG): 전신 투여된 방사성제약 요법 ≥ 42 일 후.

[0416] k. 선행 요법에 대한 연구 특이적 제한: 소분자 임상시험용 작용제: 작용제의 마지막 용량으로부터 ≥ 14 일 및 > 5 회 반감기 중 더 큰 쪽이 경과해야 한다.

[0417] 8. 기관 기능 요건

[0418] a. 하기와 같이 정의되는 적절한 골수 기능:

[0419] ● 혈소판 수 $\geq 20,000$ 개/ mm^3 (혈소판 수혈을 받을 수 있음). 이들 환자는 적혈구 또는 혈소판 수혈에 불응성인 것으로 알려져 있지 않아야 한다.

[0420] ● 기준선에서 헤모글로빈 ≥ 8.0 g/dL (RBC 수혈을 받을 수 있음).

[0421] b. 하기와 같이 정의되는 적절한 신장 기능:

[0422] ● 크레아티닌 클리어런스 또는 방사성동위원소 GFR $\geq 70\text{ml/분}/1.73\text{ m}^2$ 또는

[0423] ● 하기와 같은 연령/성별에 기초한 혈청 크레아티닌:

| 연령 | 최대 혈청 크레아티닌 (mg/dL) | |
|-------------|---------------------|-----|
| | 남성 | 여성 |
| 2 내지 <6세 | 0.8 | 0.8 |
| 6 내지 <10세 | 1 | 1 |
| 10 내지 <13세 | 1.2 | 1.2 |
| 13 내지 <16세 | 1.5 | 1.4 |
| ≥ 16 세 | a. 1.4 | |

[0424]

[0425] 이 표에서의 한계 크레아티닌 값은 CDC에 의해 공개된 어린이 신장 및 키 데이터를 이용하여 GFR을 추정하기 위한 슈바르츠 식 (Schwartz et al. J. Peds, 106:522, 1985)으로부터 유도되었다.

[0426] c. 하기와 같이 정의되는 적절한 간 기능:

[0427] ● 빌리루빈 (결합 + 비결합의 합계) ≤ 1.5 x 연령에 대한 정상 상한치 (ULN).

[0428] ● SGPT (ALT) ≤ 225 U/L. 이 연구의 목적상, SGPT에 대한 ULN은 45U/L이다.

[0429] ● 혈청 알부민 ≥ 2 g/dL.

[0430] d. 하기와 같이 정의되는 적절한 심장 기능:

- [0431] ● 심장초음파에 의한 좌심실 박출 계수 $\geq 50\%$.
- [0432] ● 심전도 (EKG)에 의한 QTc 간격 $\leq 480\text{ms}$
- [0433] 배제 기준:
- [0434] 1. 임신 또는 모유수유
- [0435] a. 동물/인간 연구에서 나타난 바와 같은 태아 및 초기형성 유해 사건의 위험으로 인해 임신 또는 모유수유 여성은 이 연구에 들어가지 않을 것이다. 임신 검사는 초경후인 소녀에서 얻어져야 한다. 생식 능력을 갖는 남성 또는 여성은 이들이 연구 요법의 지속기간 동안 및 에나시테닙의 마지막 용량 후 4개월 동안 효과적인 피임 방법을 사용하는 것에 동의하지 않는 한 참여할 수 없다. 금욕은 허용되는 산아 제한 방법이다.
- [0436] b. 에나시테닙이 모유에 존재하는지는 공지되어 있지 않다. 모유수유는 요법 동안 또는 에나시테닙의 마지막 용량 후 적어도 30일 동안 권장되지 않는다.
- [0437] 2. 병용 의약:
- [0438] a. 코르티코스테로이드: 코르티코스테로이드를 받되 등록 전 적어도 7일 동안 코르티코스테로이드의 안정한 또는 감소하는 용량을 받지 않은 환자는 적격이 아니다. 선행 요법과 관련된 면역 유해 사건을 조절하기 위해 사용되는 경우에, 코르티코스테로이드의 마지막 용량 이후 ≥ 14 일이 경과해야 한다. IDH-DS의 부작용을 관리하기 위한 코르티코스테로이드의 사용은 연구 중에 허용된다.
- [0439] b. 임상시험용 약물: 현재 또 다른 임상시험용 약물을 받고 있는 환자는 적격이 아니다.
- [0440] c. 항암제: 현재 다른 항암제를 받고 있는 환자는 적격이 아니다 [프로토콜 요법의 시작 전 24시간까지 계속될 수 있는 히드록시우레아를 받는 백혈병 환자는 제외함; IDH-DS의 부작용을 관리하기 위한 히드록시우레아의 사용은 연구 중에 허용됨].
- [0441] d. 이식후 항-GVHD 작용제.
- [0442] e. 골수 이식 후 이식편-대-숙주 질환을 예방하기 위한 시클로스포린, 타크롤리무스 또는 다른 작용제를 받고 있는 환자는 이 시험에 적격이 아니다.
- [0443] 3. CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 약물 수송체 Pgp (MDR1), BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 및 OCT2에 의해 주로 대사되고, 임상시험용 약물 중 임의의 것을 사용한 치료 시작 전 및 연구 지속기간 동안 적어도 7일 또는 5 x 보고된 제거 반감기에 중단될 수 없는 낮은 치료 지수를 갖는 의약을 현재 복용하고 있다.
- [0444] 추가의 포함 및 풍부화 기준
- [0445] 환자는 IDH2 유전자-돌연변이 질환의 기록을 갖고, 적어도 2종의 선행 유도 요법을 받았어야 한다.
- [0446] IDH2 배선 돌연변이 및 질환의 유의한 임상 결핍을 갖는 환자는 허용될 것이다.
- [0447] 기록된 IDH2 돌연변이를 갖는 환자의 경우, 재발성 종양의 광범위한 분자 프로파일링의 포함 기준이 흔들릴 수 있다.
- [0448] 임상시험용 의약품 (IMP)
- [0449] 에나시테닙을 28일 주기당 1일 1회 (QD) 연속 투여로 경구로 투여한다.
- [0450] 1차 평가 기준
- [0451] 시험 종점
- [0452] 1. 권장 II상 용량 (RP2D)은 독성 및 PK 프로파일링이 어린이 및 성인에서 유사한 경우에 성인 권장 용량 (체중 또는 BSA에 대해 조정됨)으로, 또는 최대 허용 용량 (MTD) 이하라면 더 높은 용량으로 정의될 것이다.
- [0453] 2. 최대 허용 용량 (MTD)은 제1주기에서 DLT의 25%와 연관되거나 또는 그에 가장 근접한 용량으로 정의될 것이다.
- [0454] 3. 용량 제한 독성 (DLT)은 CTCAE v4.03을 사용하여 정의될 것이다.
- [0455] 4. 전체 반응률 (ORR); 반응 지속기간 (DOR)은 RECIST v1.1, HGG를 갖는 환자에 대한 RANO 기준, NB를 갖는

환자에 대한 INRC 기준 등에 따라 최초 기록된 반응 (PR 또는 CR)과 진행 시간 사이의 기간으로 정의될 것이다.

- [0456] 5. 컷-오프 일에서의 무진행 환자에 대한 반응 지속기간은 마지막 영상화 반응 스캔 일에 중도절단될 것이고; 무진행 생존 (PFS)은 치료 개시로부터 최초 기록된 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 일까지의 시간으로 정의될 것이다. 컷-오프 일에 살아있고 무진행인 환자는 마지막 평가 일에 중도절단될 것이다.
- [0457] 6. 모든 치료 주기에서 NCI CTCAE V4.03에 따른 유해 사건.
- [0458] 7. 혈장 농도 시간 프로파일, AUClast, AUCtau, Cmin, Cmax, Tmax, 클리어런스, 반감기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 PK 파라미터.
- [0459] 8. 종양 샘플의 분자 프로파일 사이의 관계를 탐구하기 위해, 순환 종양 DNA 및 종양 성장을 시간 경과에 따른 표적 병변의 직경의 합계의 변형으로서 측정하였다.
- [0460] 연구 지속기간
- [0461] 환자는 질환 진행, 허용되지 않는 독성, 부적절한 독성-이익 비, 환자/모체 선택까지 연구 치료를 계속할 것이다.
- [0462] 계획된 동원 기간: 108개월
- [0463] 추적 기간: 마지막 포함 18개월 후
- [0464] 계획된 연구 지속기간: 126개월
- [0465] 실시예 11: 재발성 또는 불응성 종양에서의 분자 이상의 개념 증명 치료 계층화 시험
- [0466] 목적
- [0467] 1차 목적:
 - [0468] 1. 이소시트레이트 데히드로게나제 2 (IDH2) 돌연변이를 갖는 2세 내지 18세 미만의 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 소아 환자에서 에나시데닙의 안전성, 항종양 활성 및 약동학을 평가하기 위함.
- [0469] 2차 목적:
 - [0470] AG-221 및 2-히드록시글루타레이트 (2HG)의 PK/약역학적 관계를 특정화하기 위함.
 - [0471] - AML에 대한 2003년 개정된 국제 연구 그룹 기준에 기초한 활성의 신호.
- [0472] 연구 설계
- [0473] 이는 RP2D 확인 파트가 존재하는 국제, 다기관, 단일-부문, 개방-표지, 전향적, II상 용량-검증 연구이며, 이는 각각의 작용제에 대한 효능 평가를 정밀화하기 위해 확장되도록 개방되어 있다.
- [0474] 모든 환자에 대해, 연구 진입 전에 수행되는 그의 종양 조직의 광범위한 분자 분석이 요청될 것이며, 이는 가장 적절한 치료를 선택하는 역할을 할 것이다.
- [0475] 이 시험을 위해 선택된 경로에서 어떠한 분자 변경도 확인되지 않는 경우에, 환자가 임상 이익을 유도할 수 있다는 개념을 지지하기 위한 강한 과학적 근거가 존재한다면, 및 환자가 모든 다른 포함 기준을 충족시키고 어떠한 배제 기준도 충족시키지 않는다면, 환자는 의사 판단에 따라 이 연구에 여전히 등록될 수 있다.
- [0476] 연구 집단
- [0477] 9. 연령: 환자는 연구 등록 시에 ≥ 24 개월 및 ≤ 18 세이어야 한다.
- [0478] 10. 진단: 2차 이상 재발된 AML을 갖거나 또는 ≥ 2 회의 선행 유도 시도 후에 불응성 AML을 갖는 환자.
 - [0479] a. 화학요법의 각각의 블록 (즉, ADE, MA)은 별개의 재유도 시도이다.
 - [0480] b. 공여자 림프구 주입 (DLI)은 재유도 시도로 간주된다.
 - [0481] c. 다운 증후군 또는 t(15;17)와 연관된 AML은 연구에 적격이 아니다.
- [0482] 11. 수행 수준: > 16 세 환자의 경우 카르노프스키 $\geq 50\%$ 및 ≤ 16 세 환자의 경우 란스키 ≥ 50 .
- [0483] 12. 질환 상태: 골수 평가는 하기 중 적어도 하나를 가져야 한다:

- [0484] a. 형태학 및/또는 유동 세포측정법에 의한 $\geq 5\%$ 모세포
- [0485] b. 유동 세포측정법에 의한 최소 잔류 질환
- [0486] c. 질환의 임의의 분자적 증거
- [0487] 환자는 진단 시에 말초 혈액 또는 골수 샘플로부터 수득된 IDH2 유전자-돌연변이 질환 및/또는 재발성/불응성 질환의 기록을 가져야 한다. R140 또는 R172에서의 IDH2의 돌연변이는 등록에 적격이다.
- [0488] 13. 치료 옵션: 환자의 현재 질환 상태는 어떠한 공지된 치유 요법도 없는 것이거나 또는 허용되는 삶의 질을 가지면서 생존을 연장시키는 것으로 입증된 요법이 없는 것이어야 한다.
- [0489] 14. CNS 상태: 연구시 척수강내 요법은 허용되지 않을 것이다. 공지된 중추 신경계 (CNS) 백혈병을 갖거나 또는 활성 CNS 백혈병을 시사하는 임상 증상을 갖는 대상체는 적격이 아닐 것이다. 따라서, CNS1 질환을 갖는 환자만이 연구에 적격일 것이다. CNS1 상태는 뇌 척수액 (CSF) 내의 WBC의 수와 무관하게, 시토스핀 제조시 CSF 내의 모세포의 부재로서 정의된다.
- [0490] 15. 선행 요법: 환자는 모든 선행 항암 요법의 급성 독성 효과로부터 등록 전 \leq 등급 2로 완전히 회복되어야 하고, 등록 전 선행 항암 지지 요법으로부터 하기 최소 지속기간을 충족시켜야 한다. 요구되는 타임프레임 후에 수치 적격성 기준, 예를 들어 혈구 수 기준이 충족되는 경우에, 환자는 적절하게 회복된 것으로 간주된다.
- [0491] a. 세포독성 화학요법 또는 골수억제성인 것으로 공지된 다른 항암제.
- [0492] ● 히드록시우레아를 제외하고는, 다른 세포독성 요법의 완료 후에 ≥ 14 일이 경과해야 한다. 추가적으로, 환자는 선행 요법의 모든 급성 독성 효과로부터 완전히 회복되어야 한다.
- [0493] ● 척수강내 화학요법은 치료의 제1 주기의 시작 ≥ 72 시간 전에 완료되어야 한다.
- [0494] 주: 히드록시우레아를 사용한 세포수감소는 프로토콜 요법의 시작 ≥ 24 시간 전에 중단되어야 한다.
- [0495] b. 골수억제성인 것으로 공지되지 않은 (예를 들어 감소된 혈소판 또는 ANC 수와 연관되지 않은) 항암제: 작용제의 마지막 용량 ≥ 7 일 후.
- [0496] c. 항체: 항체의 마지막 용량의 주입으로부터 ≥ 21 일이 경과해야 하고, 선행 항체 요법과 관련된 독성은 등급 ≤ 1 로 회복되어야 한다.
- [0497] d. 코르티코스테로이드: 선행 요법과 관련된 면역 유해 사건을 조절하기 위해 사용되는 경우에, 코르티코스테로이드의 마지막 용량 이후 ≥ 14 일이 경과해야 한다.
- [0498] e. 조혈 성장 인자: 장기-작용 성장 인자 (예를 들어 페그필그라스티م)의 마지막 용량 ≥ 14 일 후 또는 단기-작용 성장 인자의 경우 7일. 투여 후 7일이 지나 발생하는 공지된 유해 사건을 갖는 작용제의 경우에, 이 기간은 유해 사건이 발생하는 것으로 공지된 시간 이후로 연장되어야 한다.
- [0499] f. 인터류킨, 인터페론 및 시토카인 (조혈 성장 인자 이외의 다른 것): 인터류킨, 인터페론 또는 시토카인 (조혈 성장 인자 이외의 다른 것)의 완료 ≥ 21 일 후
- [0500] g. 줄기 세포 주입 (TBI 존재 또는 부재):
- [0501] ● 동종 (비-자가) 골수 또는 줄기 세포 이식, 또는 DLI 또는 부스트 주입을 포함한 임의의 줄기 세포 주입:
- [0502] ○ 골수 또는 줄기 세포 이식을 위한 주입 ≥ 60 일 후 및
- [0503] ○ DLI 또는 부스트 주입을 포함한 임의의 줄기 세포 주입을 위한 주입 ≥ 4 주 후.
- [0504] ○ GVHD의 증거는 없어야 한다.
- [0505] ● 부스트 주입을 포함한 자가 줄기 세포 주입: ≥ 42 일.
- [0506] h. 세포 요법: 임의의 유형의 세포 요법 (예를 들어, 변형된 T 세포, NK 세포, 수지상 세포 등)의 완료 ≥ 42 일 후
- [0507] i. XRT/양성자를 포함한 외부 빔 조사: 국부 XRT ≥ 14 일 후; TBI, 두개척수 XRT 또는 골반의 $\geq 50\%$ 에 대한 방사선의 경우 ≥ 150 일 후; 다른 실질적인 BM 방사선의 경우 ≥ 42 일.

- [0508] j. 방사성제약 요법 (예를 들어, 방사성표지된 항체, ¹³¹I-MIBG): 전신 투여된 방사성제약 요법 ≥ 42일 후.
- [0509] k. 선행 요법에 대한 연구 특이적 제한: 소분자 임상시험용 작용제: 작용제의 마지막 용량으로부터 ≥ 14일 및 > 5회 반감기 중 더 큰 쪽이 경과해야 한다.

[0510] 16. 기관 기능 요건

- [0511] a. 하기와 같이 정의되는 적절한 골수 기능:

- [0512] ● 혈소판 수 ≥ 20,000개/mm³ (혈소판 수혈을 받을 수 있음). 이들 환자는 적혈구 또는 혈소판 수혈에 불응성인 것으로 알려져 있지 않아야 한다.

- [0513] ● 기준선에서 헤모글로빈 ≥ 8.0 g/dL (RBC 수혈을 받을 수 있음).

- [0514] b. 하기와 같이 정의되는 적절한 신장 기능:

- [0515] ● 크레아티닌 클리어런스 또는 방사성동위원소 GFR ≥ 70ml/분/1.73 m² 또는

- [0516] ● 하기와 같은 연령/성별에 기초한 혈청 크레아티닌:

| 연령 | 최대 혈청 크레아티닌 (mg/dL) | |
|------------|---------------------|-----|
| | 남성 | 여성 |
| 2 내지 <6세 | 0.8 | 0.8 |
| 6 내지 <10세 | 1 | 1 |
| 10 내지 <13세 | 1.2 | 1.2 |
| 13 내지 <16세 | 1.5 | 1.4 |
| ≥ 16세 | b. 1.4 | |

[0517]

[0518] 이 표에서의 한계 크레아티닌 값은 CDC에 의해 공개된 어린이 신장 및 키 데이터를 이용하여 GFR을 추정하기 위한 슈바르츠 식 (Schwartz et al. J. Peds, 106:522, 1985)으로부터 유도되었다.

- [0519] c. 하기와 같이 정의되는 적절한 간 기능:

- [0520] ● 빌리루빈 (결합 + 비결합의 합계) ≤ 1.5 x 연령에 대한 정상 상한치 (ULN).

- [0521] ● SGPT (ALT) ≤ 225 U/L. 이 연구의 목적상, SGPT에 대한 ULN은 45U/L이다.

- [0522] ● 혈청 알부민 ≥ 2 g/dL.

- [0523] d. 하기와 같이 정의되는 적절한 심장 기능:

- [0524] ● 심장초음파에 의한 좌심실 박출 계수 ≥ 50%.

- [0525] ● 심전도 (EKG)에 의한 QTc 간격 ≤ 480ms

[0526] 배제 기준:

[0527] 1. 임신 또는 모유수유

- [0528] a. 동물/인간 연구에서 나타난 바와 같은 태아 및 초기형성 유해 사건의 위험으로 인해 임신 또는 모유수유 여성은 이 연구에 들어가지 않을 것이다. 임신 검사는 초경후인 소녀에서 얻어져야 한다. 생식 능력을 갖는 남성 또는 여성은 이들이 연구 요법의 지속기간 동안 및 에나시테닙의 마지막 용량 후 4개월 동안 효과적인 피임 방법을 사용하는 것에 동의하지 않는 한 참여할 수 없다. 금욕은 허용되는 산아 제한 방법이다.

- [0529] b. 에나시테닙이 모유에 존재하는지는 공지되어 있지 않다. 모유수유는 요법 동안 또는 에나시테닙의 마지막 용량 후 적어도 30일 동안 권장되지 않는다.

[0530] 2. 병용 의약:

- [0531] a. 코르티코스테로이드: 코르티코스테로이드를 받되 등록 전 적어도 7일 동안 코르티코스테로이드의 안정한 또는 감소하는 용량을 받지 않은 환자는 적격이 아니다. 선행 요법과 관련된 면역 유해 사건을 조절하기 위해 사용되는 경우에, 코르티코스테로이드의 마지막 용량 이후 ≥ 14일이 경과해야 한다. IDH-DS의 부작용을 관리하기 위한 코르티코스테로이드의 사용은 연구 중에 허용된다.

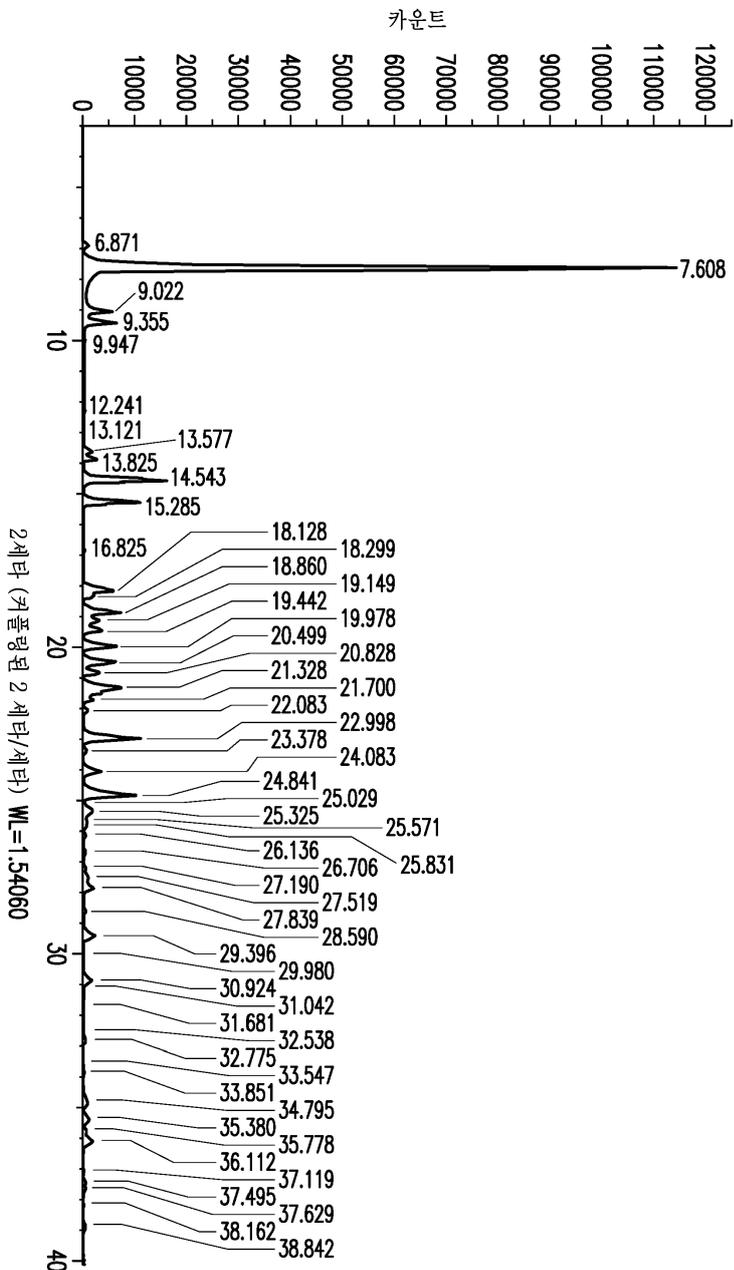
- [0532] b. 임상시험용 약물: 현재 또 다른 임상시험용 약물을 받고 있는 환자는 적격이 아니다.
- [0533] c. 항암제: 현재 다른 항암제를 받고 있는 환자는 적격이 아니다 [프로토콜 요법의 시작 전 24시간까지 계속될 수 있는 히드록시우레아를 받는 백혈병 환자는 제외함; IDH-DS의 부작용을 관리하기 위한 히드록시우레아의 사용은 연구 중에 허용됨].
- [0534] d. 이식후 항-GVHD 작용제.
- [0535] e. 골수 이식 후 이식편-대-숙주 질환을 예방하기 위한 시클로스포린, 타크롤리무스 또는 다른 작용제를 받고 있는 환자는 이 시험에 적격이 아니다.
- [0536] 3. CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 약물 수송체 Pgp (MDR1), BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 및 OCT2에 의해 주로 대사되고, 임상시험용 약물 중 임의의 것을 사용한 치료 시작 전 및 연구 지속기간 동안 적어도 7일 또는 5 x 보고된 제거 반감기에 중단될 수 없는 낮은 치료 지수를 갖는 의약을 현재 복용하고 있다.
- [0537] 추가의 포함 및 풍부화 기준
- [0538] 환자는 IDH2 유전자-돌연변이 질환의 기록을 갖고, 적어도 2종의 선행 유도 요법을 받았어야 한다.
- [0539] IDH2 배선 돌연변이 및 질환의 유의한 임상 결핍을 갖는 환자는 허용될 것이다.
- [0540] 기록된 IDH2 돌연변이를 갖는 환자의 경우, 재발성 종양의 광범위한 분자 프로파일링의 포함 기준이 흔들릴 수 있다.
- [0541] 임상시험용 의약품 (IMP)
- [0542] 에나시테닙을 28일 주기당 1일 1회 (QD) 연속 투여로 경구로 투여한다.
- [0543] 제제/투여 경로
- [0544] 본원에 제공된 스프링클 제제는 연질 식품과 함께 경구로 투여되어 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 또는 100 mg 용량의 화합물 1C를 전달한다.
- [0545] 1차 평가 기준
- [0546] 시험 종점
- [0547] 1. 권장 II상 용량 (RP2D)은 독성 및 PK 프로파일링이 어린이 및 성인에서 유사한 경우에 성인 권장 용량 (체중 또는 BSA에 대해 조정됨)으로, 또는 최대 허용 용량 (MTD) 이하라면 더 높은 용량으로 정의될 것이다.
- [0548] 2. 최대 허용 용량 (MTD)은 제1주기에서 DLT의 25%와 연관되거나 또는 그에 가장 근접한 용량으로 정의될 것이다.
- [0549] 3. 용량 제한 독성 (DLT)은 CTCAE v4.03을 사용하여 정의될 것이다.
- [0550] 4. 전체 반응률 (ORR); 반응 지속기간 (DOR)은 RECIST v1.1, HGG를 갖는 환자에 대한 RANO 기준, NB를 갖는 환자에 대한 INRC 기준 등에 따라 최초 기록된 반응 (PR 또는 CR)과 진행 시간 사이의 기간으로 정의될 것이다.
- [0551] 5. 컷-오프 일에서의 무진행 환자에 대한 반응 지속기간은 마지막 영상화 반응 스캔 일에 중도절단될 것이고; 무진행 생존 (PFS)은 치료 개시로부터 최초 기록된 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 일까지의 시간으로 정의될 것이다. 컷-오프 일에 살아있고 무진행인 환자는 마지막 평가 일에 중도절단될 것이다.
- [0552] 6. 모든 치료 주기에서 NCI CTCAE V4.03에 따른 유해 사건.
- [0553] 7. 혈장 농도 시간 프로파일, AUClast, AUCtau, Cmin, Cmax, Tmax, 클리어런스, 반감기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 PK 파라미터.
- [0554] 8. 종양 샘플의 분자 프로파일 사이의 관계를 탐구하기 위해, 순환 종양 DNA 및 종양 성장을 시간 경과에 따른 표적 병변의 직경의 합계의 변형으로서 측정하였다.
- [0555] 연구 지속기간
- [0556] 환자는 질환 진행, 허용되지 않는 독성, 부적절한 독성-이익 비, 환자/모체 선택까지 연구 치료를 계속할 것이

다.

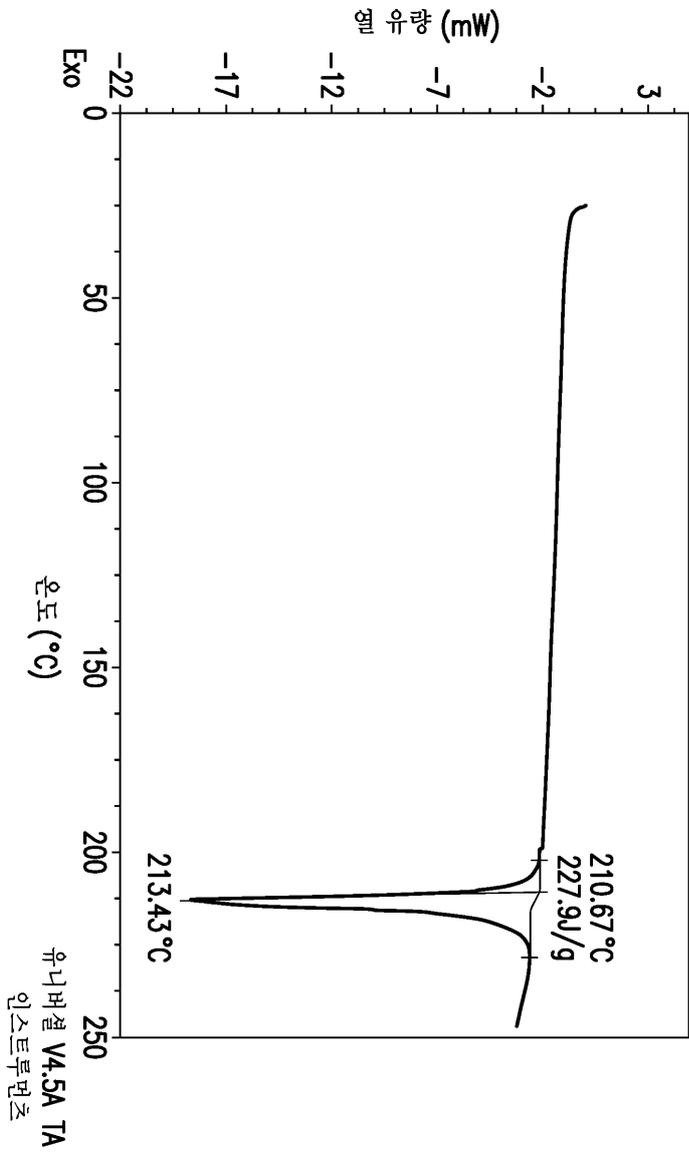
- [0557] 계획된 동원 기간: 108개월
- [0558] 추적 기간: 마지막 포함 18개월 후
- [0559] 계획된 연구 지속기간: 126개월
- [0560] 상기 제시된 실시예는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 청구된 실시양태의 제조 및 사용 방법의 완전한 개시 내용 및 설명을 제공하기 위해 주어지며, 본원에 개시된 것의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 변형은 하기 청구범위의 범주 내에 있는 것으로 의도된다. 본 명세서에 인용된 모든 공개, 특허 및 특허 출원은 각각의 이러한 공개, 특허 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 본원에 참조로 포함되는 것으로 나타내어진 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

도면

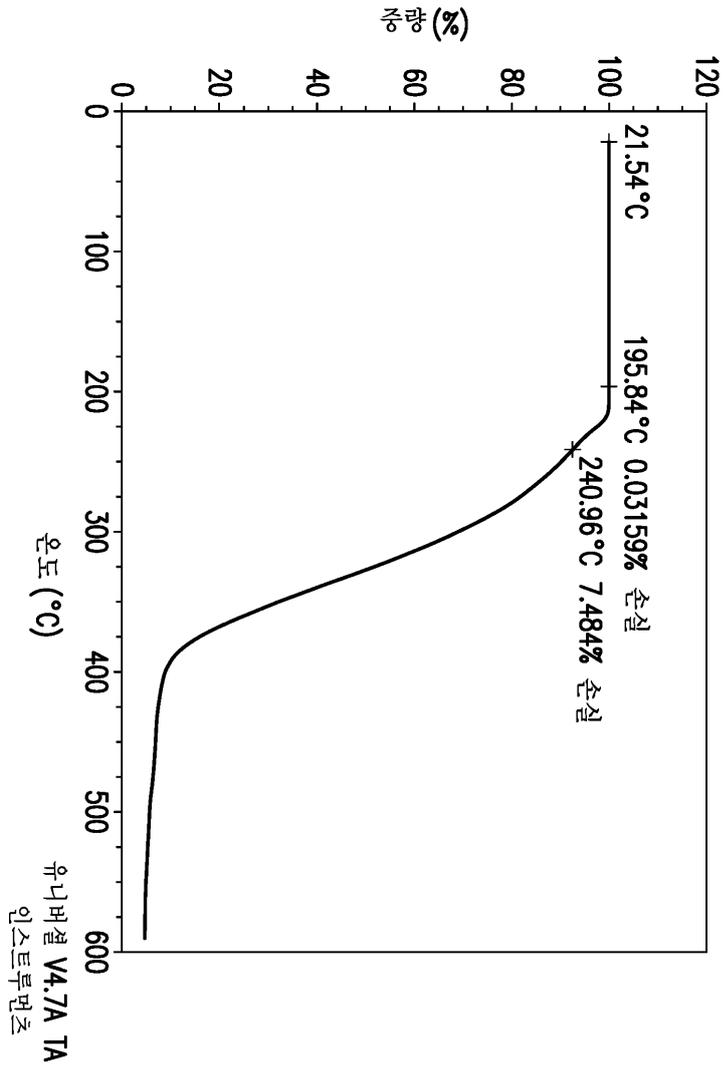
도면1



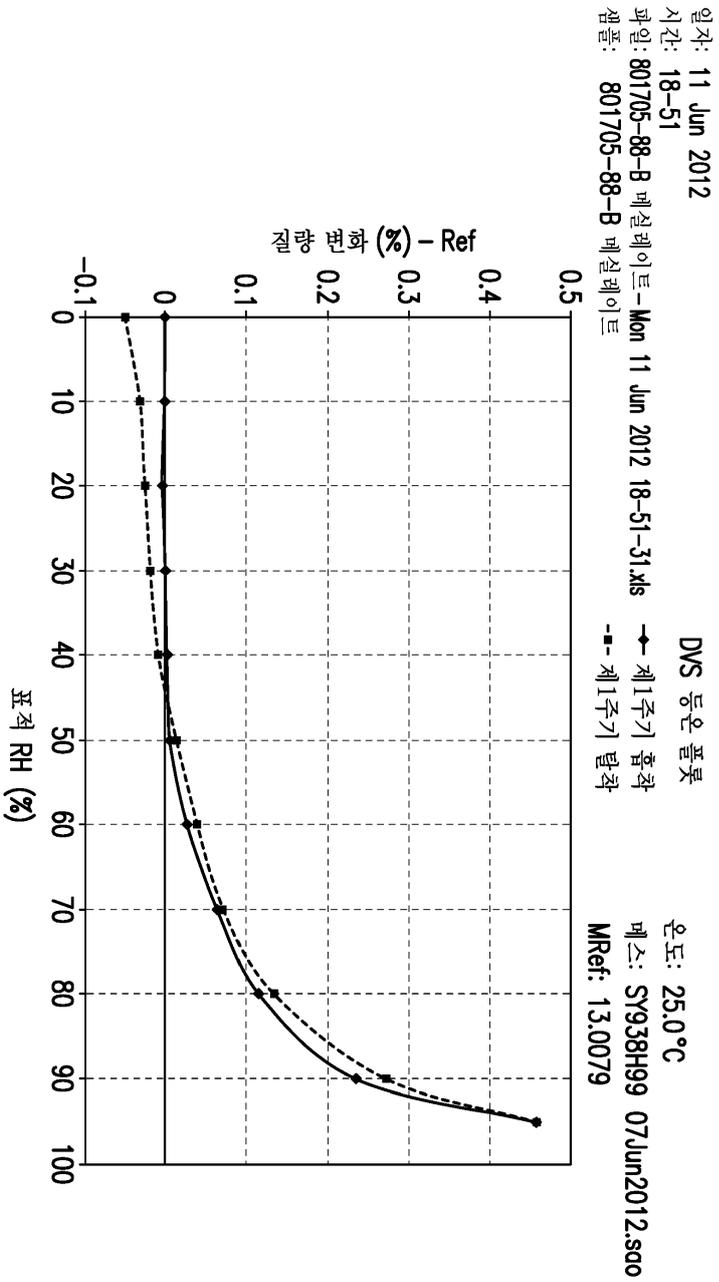
도면2



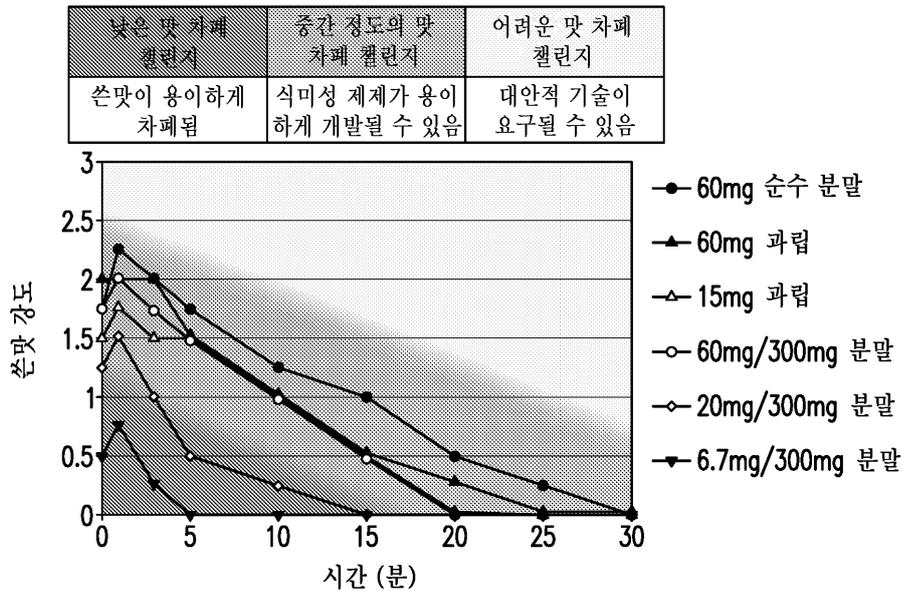
도면3



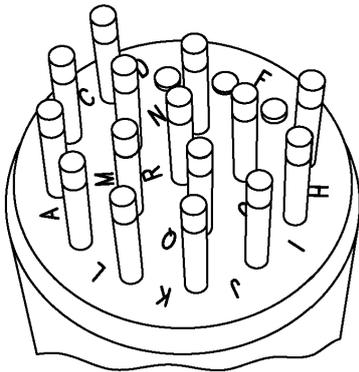
도면4



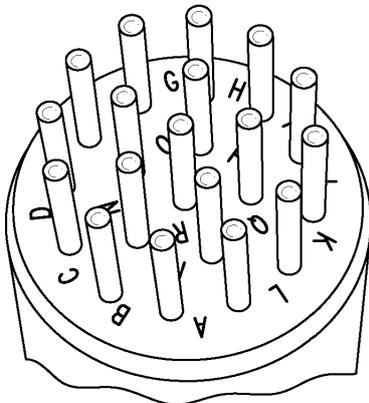
도면5



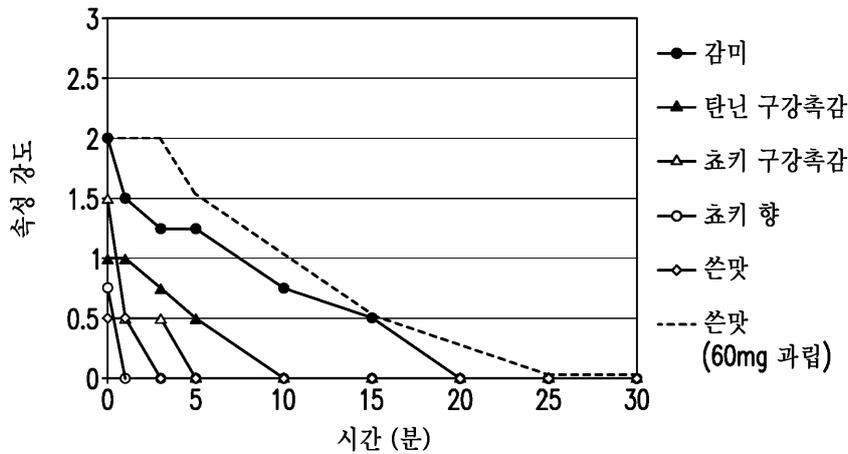
도면6a



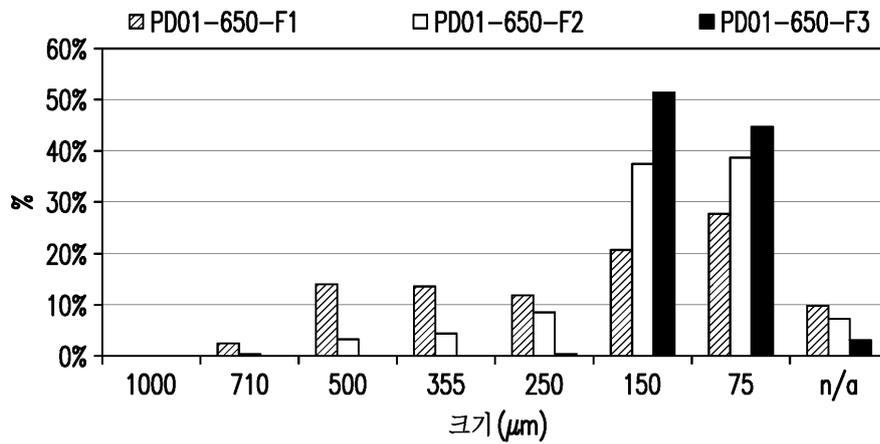
도면6b



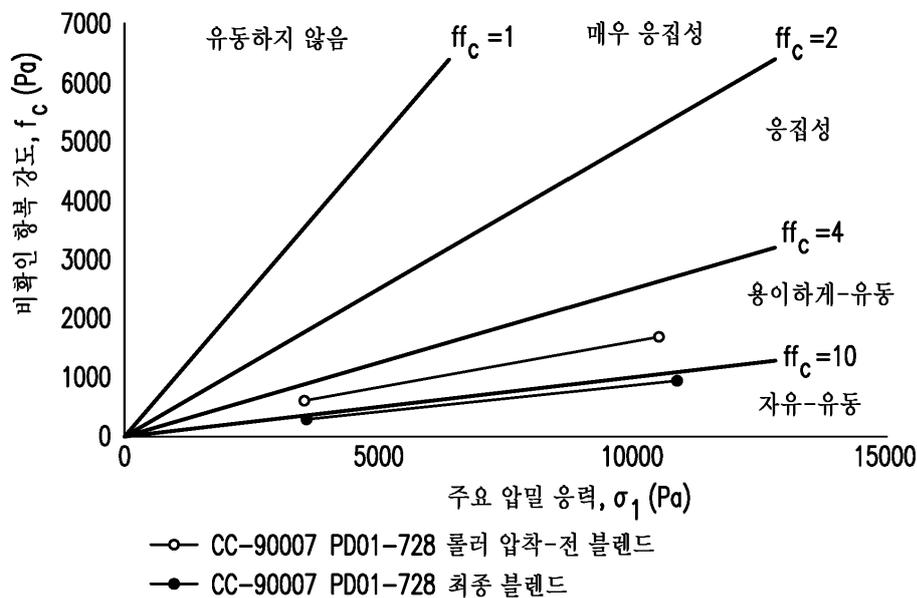
도면7



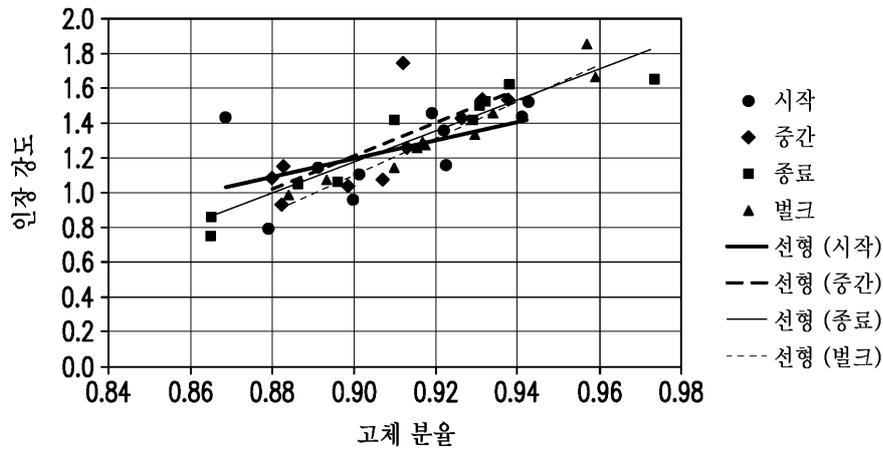
도면8



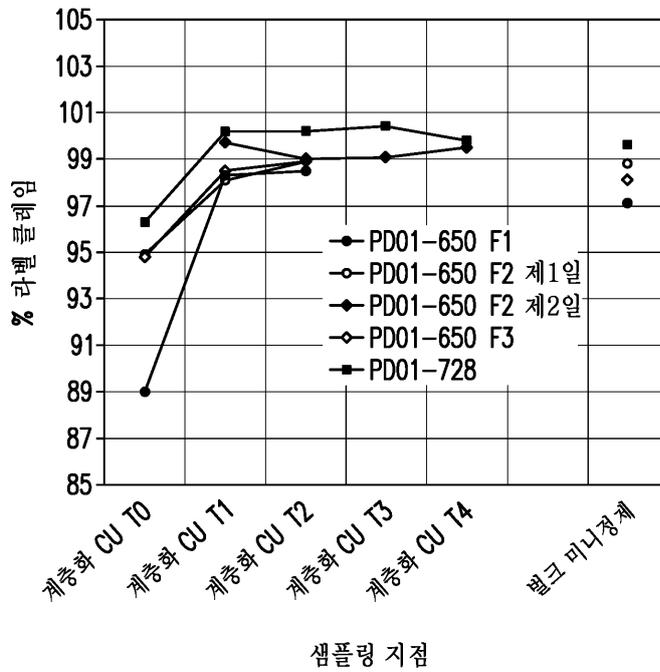
도면9



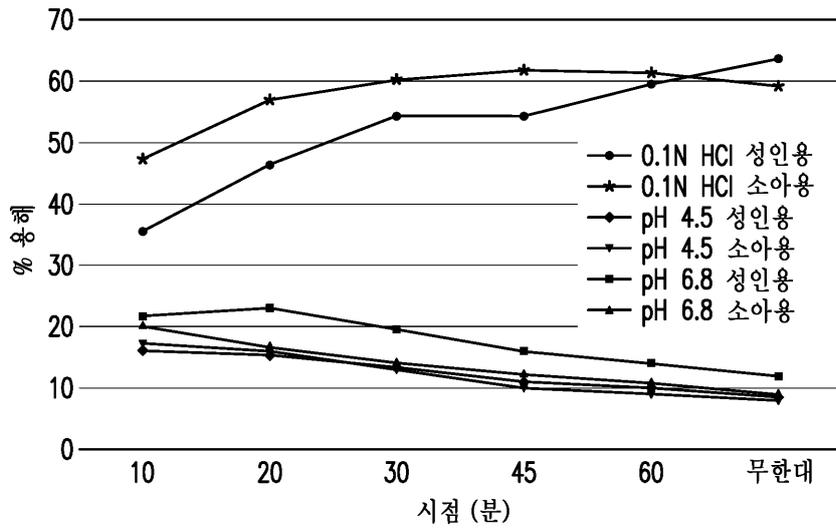
도면10



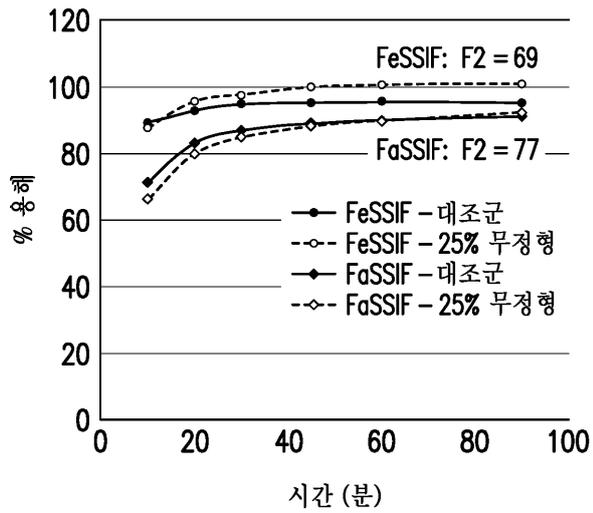
도면11



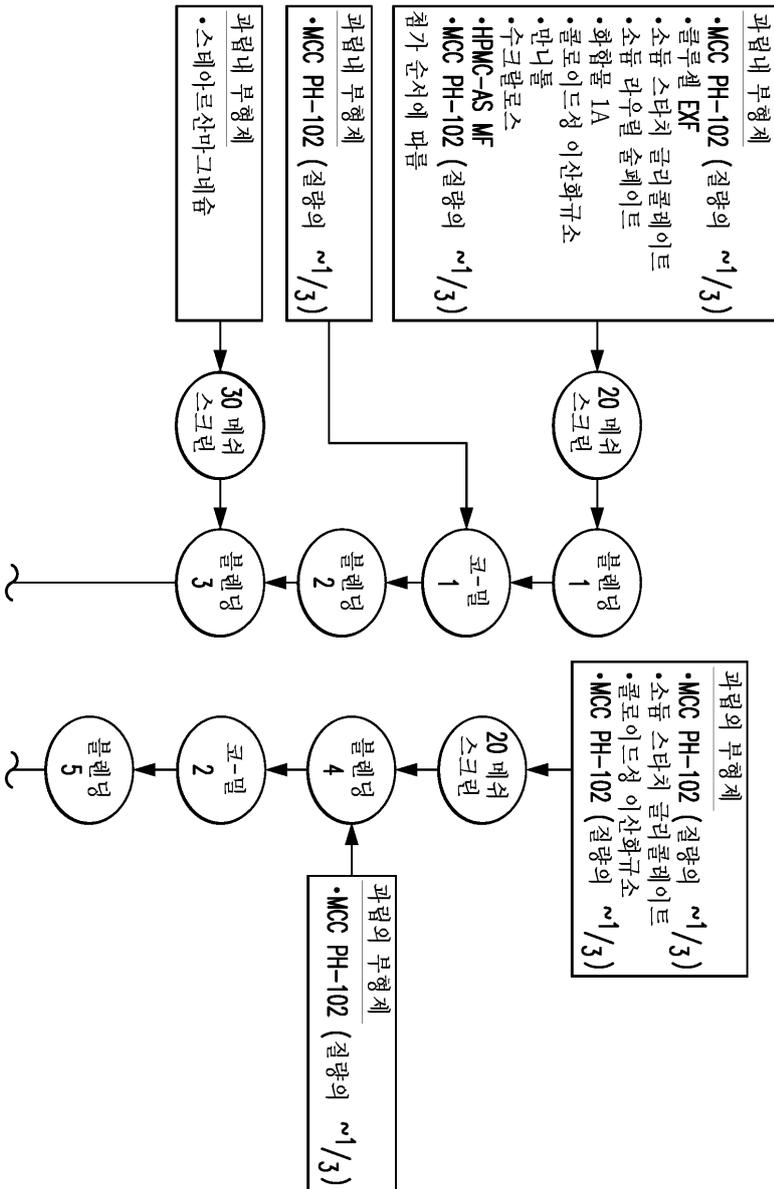
도면12



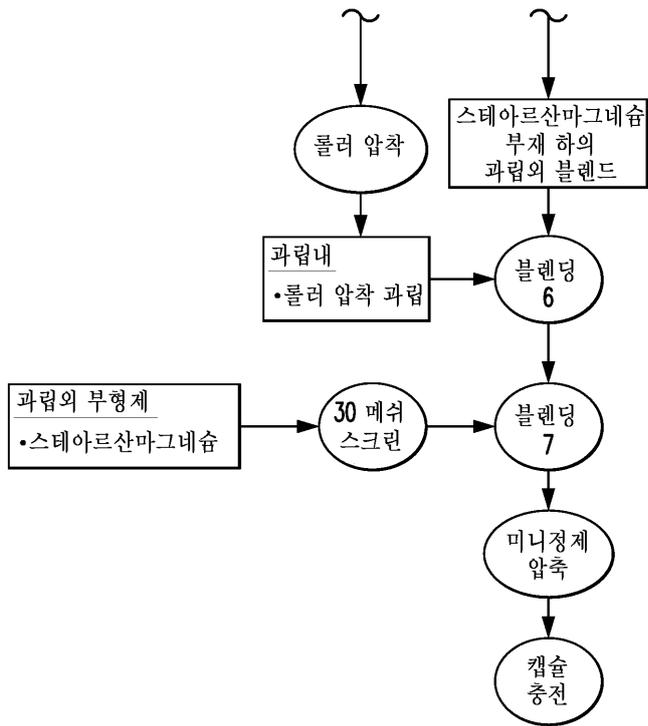
도면13



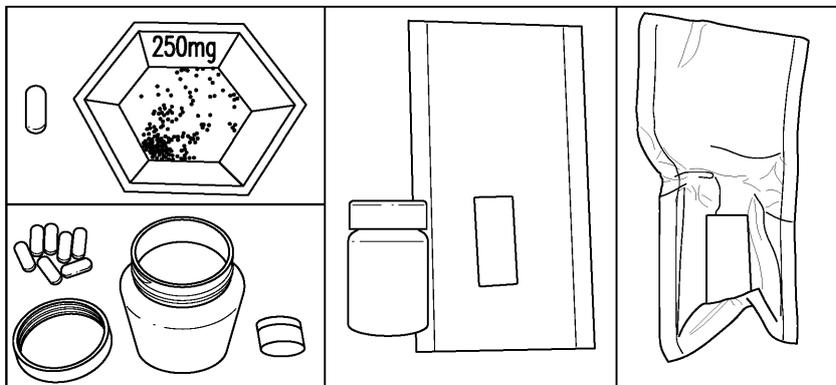
도면14i



도면14i



도면15



도면16

