



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0061372
(43) 공개일자 2018년06월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01) *A61K 31/7068* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7013749
- (22) 출원일자(국제) 2016년10월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년05월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/057036
- (87) 국제공개번호 WO 2017/066566
국제공개일자 2017년04월20일
- (30) 우선권주장
 62/242,267 2015년10월15일 미국(US)
 62/255,253 2015년11월13일 미국(US)
- (71) 출원인
 아지オス 파마슈티컬스 아이엔씨.
 미국, 매사추세츠주 02139, 캠브릿지, 시드니 스트리트 88
- (72) 발명자
 아그레스타, 사무엘, 브이.
 미국 02420 매사추세츠주 렉싱턴 쿨리지 로드 24
- (74) 대리인
 양영준, 이상남

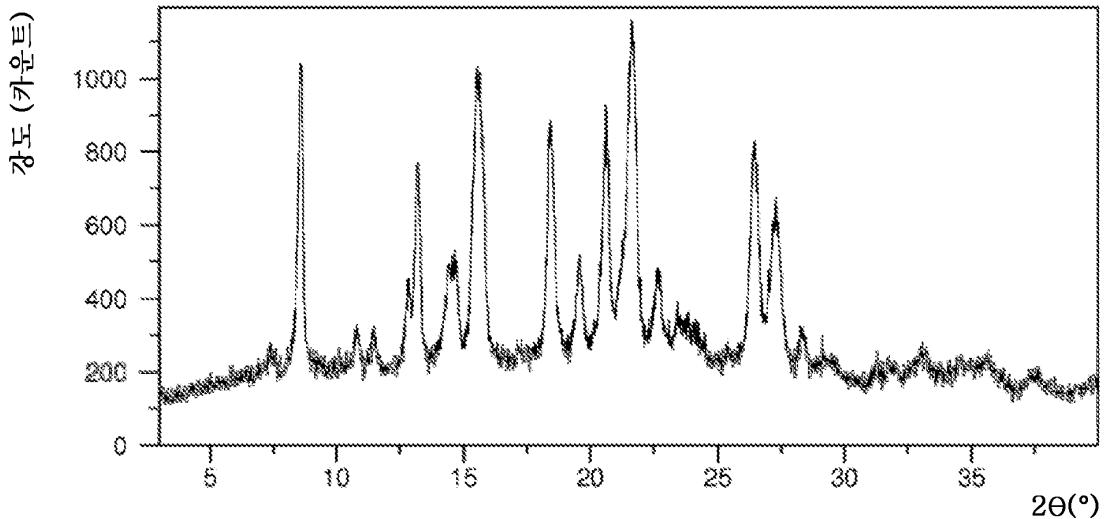
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 악성 종양의 치료를 위한 조합물 요법

(57) 요 약

돌연변이 IDH1 효소의 억제제 및 AML 유도 및 강화 요법의 조합물을 이용하여 IDH1 돌연변이를 보유하는 환자에서 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/704 (2013.01)

A61K 31/7068 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

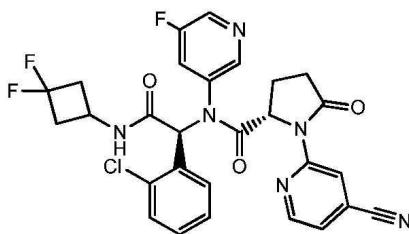
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

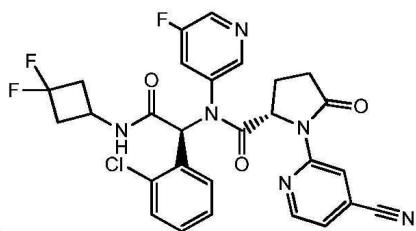
대상체에게 치료 유효량의 이소시트레이트 데히드로제나제 1 (IDH1) 억제제 및 유도 요법으로서 시타라빈 및 다우노루비신의 조합물을 투여하는 것을 포함하고, 강화 요법으로서 시타라빈을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료 방법이며, 여기서 돌연변이 IDH1 억제제는 하기 화학식을 갖는 (*S*)-N-((*S*)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-디플루오로시클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-시아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-카르복사미드:



또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소체, 전구약물 또는 다형체 (화합물 2)이고, AML은 IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 2

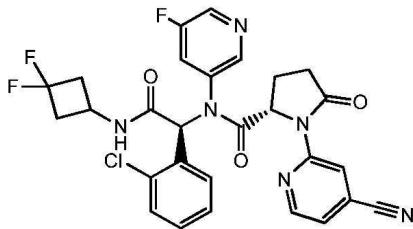
대상체에게 치료 유효량의 이소시트레이트 데히드로제나제 1 (IDH1) 억제제 및 유도 요법으로서 시타라빈 및 이다루비신의 조합물을 투여하는 것을 포함하고, 강화 요법으로서 시타라빈을 투여하는 것을 추가로 포함하는, AML의 치료 방법이며, 여기서 돌연변이 IDH1 억제제는 하기 화학식을 갖는 (*S*)-N-((*S*)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-디플루오로시클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-시아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-카르복사미드:



또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소체, 전구약물 또는 다형체 (화합물 2)이고, AML은 IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 3

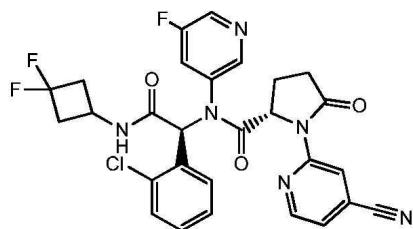
대상체에게 치료 유효량의 이소시트레이트 데히드로제나제 1 (IDH1) 억제제 및 유도 요법으로서 시타라빈 및 다우노루비신의 조합물을 투여하는 것을 포함하고, 강화 요법으로서 미톡산트론 및 에토포시드의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는, AML의 치료 방법이고, 여기서 돌연변이 IDH1 억제제는 하기 화학식을 갖는 (*S*)-N-((*S*)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-디플루오로시클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-시아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-카르복사미드:



또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소체, 전구약물 또는 다형체(화합물 2)이고, AML은 IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 4

대상체에게 치료 유효량의 이소시트레이트 데히드로게나제 1 (IDH1) 억제제 및 유도 요법으로서 시타라빈 및 이다루비신의 조합물을 투여하는 것을 포함하고, 강화 요법으로서 미톡산트론 및 에토포시드의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는, AML의 치료 방법이며, 여기서 돌연변이 IDH1 억제제는 하기 화학식을 갖는 (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-디플루오로시클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-시아노페리딘-2-일)-*N*-(5-플루오로페리딘-3-일)-5-옥소페리딘-2-카르복사미드:



또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소체, 전구약물 또는 다형체(화합물 2)이고, AML은 IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 유도 요법으로서 사용된 시타라빈의 용량이 약 100 mg/m² 내지 약 500 mg/m²인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 시타라빈의 용량이 약 150 mg/m² 내지 약 300 mg/m²인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 시타라빈의 용량이 약 200 mg/m²인 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 강화 요법으로서 사용된 시타라빈의 용량이 약 1 g/m² 내지 약 10 g/m²인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 시타라빈의 용량이 약 1 g/m² 내지 약 5 g/m²인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 시타라빈의 용량이 1 g/m², 또는 1,5 g/m², 또는 2 g/m², 또는 3 g/m²인 방법.

청구항 11

제1항 또는 제3항에 있어서, 다우노루비신의 용량이 약 10 mg/m² 내지 약 300 mg/m²인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 다우노루비신의 용량이 약 30 mg/m² 내지 약 150 mg/m²인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 다우노루비신의 용량이 약 60 mg/m²인 방법.

청구항 14

제2항 또는 제4항에 있어서, 이다루비신의 용량이 약 1 mg/m² 내지 약 25 mg/m²인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 이다루비신의 용량이 약 3 mg/m² 내지 약 15 mg/m²인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 이다루비신의 용량이 약 12 mg/m²인 방법.

청구항 17

제3항 또는 제4항에 있어서, 미톡산트론의 용량이 약 1 mg/m² 내지 약 25 mg/m²인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 미톡산트론의 용량이 약 5 mg/m² 내지 약 20 mg/m²인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 미톡산트론의 용량이 약 10 mg/m²인 방법.

청구항 20

제3항 또는 제4항에 있어서, 에토포시드의 용량이 약 50 mg/m² 내지 약 500 mg/m²인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 에토포시드의 용량이 약 75 mg/m² 내지 약 250 mg/m²인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 에토포시드의 용량이 약 100 mg/m²인 방법.

청구항 23

대상체에게 IDH1 억제제, 및 시타라빈 및 다우노루비신의 조합물을 투여하는 것을 포함하며, 시타라빈을 7일 동안 투여하고, 다우노루비신을 3일 동안 투여하는 것인, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료 방법.

청구항 24

대상체에게 IDH1 억제제, 및 시타라빈 및 이다루비신의 조합물을 투여하는 것을 포함하며, 시타라빈을 7일 동안 투여하고, 이다루비신을 3일 동안 투여하는 것인, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML의 치료 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 화합물 2의 용량이 약 20 내지 2000 mg/일인 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 화합물 2의 용량이 약 50 내지 500 mg/일인 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 화합물 2의 용량이 약 50 mg/일인 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 화합물 2의 용량이 약 75 mg/일인 방법.

청구항 29

제1항에 있어서, 화합물 2의 용량이 약 100 mg/일인 방법.

청구항 30

제1항에 있어서, AML이 새로 진단된 AML, 치료되지 않은 AML, 골수이형성 증후군으로부터 유발되는 AML, 이전의 혈액학적 장애로부터 유발되는 AML, 및 유전자독성 손상에 노출된 이후 유발되는 AML로부터 선택되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

우선권의 주장

[0002]

본 출원은 2015년 10월 15일에 출원한 U.S.S.N. 62/242,267, 및 2015년 11월 13일에 출원한 U.S.S.N. 62/255,253을 우선권으로 주장하며, 이들 각각은 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본원에는 급성 골수성 백혈병의 치료를 위한 조합물 요법이 제공된다. 한 실시양태에서, 상기 요법은 IDH1 억제제, 및 유도 및 강화 요법을 이용하는 치료를 수반한다.

배경 기술

[0005]

배경기술

[0006]

이소시트레이트 데히드로게나제 (IDH)는 이소시트레이트의 2-옥소글루타레이트 (즉, α -케토글루타레이트)로의 산화성 탈카르복실화를 촉매한다. 이를 효소는 2가지 구별되는 하위 부류에 속하며, 한 부류는 전자 수용자로서 NAD(+)를 사용하고, 다른 부류는 NADP(+)를 사용한다. 5가지 이소시트레이트 데히드로게나제가 보고되었다: 미토콘드리아 매트릭스에 국부화된 3가지 NAD(+)-의존성 이소시트레이트 데히드로게나제, 및 2가지 NADP(+)-의 존성 이소시트레이트 데히드로게나제 (이중 하나는 미토콘드리아성이고, 다른 하나는 주로 시토졸성임). 각각의 NADP(+)-의존성 동질효소는 동종이합체이다.

[0007]

IDH1 (이소시트레이트 데히드로게나제 1 (NADP+), 시토졸성)은 IDH; IDP; IDCD; IDPC 또는 PICD로도 공지되어 있다. 이 유전자에 의해 코딩되는 단백질은 세포질 및 페옥시좀에서 발견되는 NADP(+)-의존성 이소시트레이트 데히드로게나제이다. 이는 PTS-1 페옥시좀성 표적화 신호 서열을 함유한다. 페옥시좀에서 이 효소의 존재는 페옥시좀내 환원을 위한 NADPH의 재배열에서, 예컨대 2,4-디에노일-CoA의 3-에노일-CoA로의 전환에서, 뿐만 아니라 2-옥소글루타레이트를 소모하는 페옥시좀성 반응, 즉 피탄산의 알파-히드록실화에서의 역할을 시사한다. 세포질성 효소는 세포질 NADPH 생성에서 상당한 역할을 한다.

[0008]

인간 IDH1 유전자는 414개 아미노산의 단백질을 코딩한다. 인간 IDH1에 대한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 각각 진뱅크(GenBank) 목록 NM_005896.2 및 NP_005887.2로 확인할 수 있다. IDH1에 대한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 또한 예를 들어 Nekrutenko *et al.*, Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht *et al.*, J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann *et al.*, Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec *et al.*, Submitted (DEC-2008) to UniProtKB; Kullmann *et al.*, Submitted (JUN-1996) to the EMBL/GenBank/DDBJ databases; 및 Sjoebloem *et al.*, Science 314:268-274(2006)에 기재되어 있다.

[0009]

비돌연변이, 예를 들어 야생형 IDH1은 이소시트레이트의 α -케토글루타레이트로의 산화성 탈카르복실화를 촉매하여, 예를 들어 정반응으로서 NAD^+ (NADP^+)를 NADH (NADPH)로 환원시킨다:

[0010] 이소시트레이트 + NAD⁺ (NADP⁺) → α-KG + CO₂ + NADH (NADPH) + H⁺.

[0011] 특정 암 세포에 존재하는 IDH1의 돌연변이는 상기 효소가 α-케토글루타레이트의 R(-)-2-히드록시글루타레이트 (2HG)로의 NAPH-의존성 환원을 촉매하는 새로운 능력을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 2HG의 생성은 암의 형성 및 진행에 기여하는 것으로 믿어진다 (Dang, L et al., *Nature* 2009, 462:739-44).

[0012] IDH1 돌연변이 효소의 선택적 억제제의 개발은 IDH1 돌연변이를 보유한 AML 환자에게 치료적 이익의 가능성을 제공하였다. 임상에서 감소된 모세포 집단 및 분화된 기능성 혈액 세포의 이익을 갖는 성공적인 반응이 있었다. 그러나, 양호한 전체 반응을 갖는 환자에서도 유전적 부담이 존재한다. 따라서, IDH1 돌연변이를 갖는 급성 골수성 백혈병을 치료하기 위한 개선된 요법이 요구된다.

발명의 내용

개요

[0014] 한 실시양태에서, 본원에는 대상체에게 치료 유효량의 돌연변이 IDH1 억제제 및 유도 및 강화 요법의 조합물을 투여함으로써, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML은 불응성 또는 재발된 AML이다.

[0015] 한 실시양태에서, 돌연변이 IDH1 억제제는 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-디플루오로시클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-시아노파리딘-2-일)-N-(5-플루오로파리딘-3-일)-5-옥소파리딘-2-카르복사미드, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소체, 전구약물 또는 다형체 (화합물 2)이다.

[0016] 한 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화합물 2, 및 유도 및 강화 요법을 투여하는 것을 포함한다.

[0017] 특정한 실시양태에서, AML의 치료를 위한 유도 요법은 시타라빈을 다우노루비신 또는 이다루비신과 함께 투여하는 것을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 유도 요법은 시타라빈을 다우노루비신과 함께 투여하는 것을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 유도 요법은 시타라빈을 이다루비신과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0018] 특정한 실시양태에서, AML의 치료를 위한 강화 요법은 i) 미톡산트론을 에토포시드와 함께, 또는 ii) 시타라빈을 투여하는 것을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 강화 요법은 미톡산트론을 에토포시드와 함께 투여하는 것을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 강화 요법은 시타라빈을 투여하는 것을 포함한다.

[0019] 한 실시양태에서, 본원에는 대상체에게 치료 유효량의 돌연변이 IDH1 억제제 및 유도 및 강화 요법의 조합물을 투여함으로써, IDH의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 a) 유도 요법은 시타라빈을 다우노루비신 또는 이다루비신과 함께 투여하는 것을 포함하고, b) 강화 요법은 i) 미톡산트론을 에토포시드와 함께, 또는 ii) 시타라빈을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 돌연변이 IDH1 억제제는 화합물 2이다.

[0020] 한 실시양태에서, 본원에는 대상체에게 치료 유효량의 돌연변이 IDH1 억제제 및 유도 및 강화 요법의 조합물을 투여함으로써, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 a) 유도 요법은 시타라빈을 다우노루비신과 함께 투여하는 것을 포함하고, b) 강화 요법은 미톡산트론을 에토포시드와 함께 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 돌연변이 IDH1 억제제는 화합물 2이다.

[0021] 한 실시양태에서, 본원에는 대상체에게 치료 유효량의 돌연변이 IDH1 억제제 및 유도 및 강화 요법의 조합물을 투여함으로써, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 a) 유도 요법은 시타라빈을 다우노루비신과 함께 투여하는 것을 포함하고, b) 강화 요법은 시타라빈을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 돌연변이 IDH1 억제제는 화합물 2이다.

[0022] 한 실시양태에서, 본원에는 대상체에게 치료 유효량의 돌연변이 IDH1 억제제 및 유도 및 강화 요법의 조합물을 투여함으로써, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 a) 유도 요법은 시타라빈을 이다루비신과 함께 투여하는 것을 포함하고, b) 강화 요법은 미톡산트론을 에토포시드와 함께 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 돌연변이 IDH1 억제제는 화합물 2이다.

[0023] 한 실시양태에서, 본원에는 대상체에게 치료 유효량의 돌연변이 IDH1 억제제 및 유도 및 강화 요법의 조합물을

투여함으로써, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 a) 유도 요법은 시타라빈을 이다루비신과 함께 투여하는 것을 포함하고, b) 강화 요법은 시타라빈을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 돌연변이 IDH1 억제제는 화합물 2이다.

[0024] 한 실시양태에서, 본원에는 대상체에게 치료 유효량의 화합물 2를 포함하는 제약 조성물 및 AML을 위한 유도 및 강화 요법의 조합물을 투여함으로써, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML을 치료하는 방법이 제공된다.

[0025] 한 실시양태에서, 본원에는 새로 진단된 AML, 치료되지 않은 AML, 골수이형성 증후군 (MDS)으로부터 유발되는 AML, 이전의 혈액학적 장애 (AHD)로부터 유발되는 AML, 및 유전자독성 손상에 노출된 이후 유발되는 AML로부터 선택된 AML을 치료하는 방법이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 유전자독성 손상은 방사선 및/또는 화학요법으로 인해 발생한다. 한 실시양태에서, 본원에는 방사선 및/또는 화학요법으로 인해 발생하는 유전자독성 손상에 노출된 이후 유발되는 AML의 치료 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도면의 간단한 설명

도 1은 화합물 2 형태 1의 X-선 분말 회절도 (XPRD)이다.

도 2는 화합물 2 형태 1의 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일이다.

도 3은 화합물 2 형태 1의 열 중량 분석 (TGA) 프로파일이다.

도 4는 화합물 2 형태 2의 X-선 분말 회절도 (XPRD)이다.

도 5는 화합물 2 형태 2의 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일이다.

도 6은 화합물 2 형태 2의 열 중량 분석 (TGA) 프로파일이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 상세한 설명

[0028] 하기 설명에 기재되거나 도면에 도시된 성분들의 구조 및 배열의 상세한 내용은 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 본 발명을 실시하기 위한 다른 실시양태 및 상이한 방식이 명백히 포함된다. 또한, 본원에서 사용된 어법 및 용어는 설명의 목적을 위한 것이고, 제한되는 것으로 간주되어서는 안된다. 본원에서 "포함하는 (including)", "포함하는(comprising)" 또는 "갖는", "함유하는", "수반하는", 및 그의 변형어는 그 뒤에 열거되는 항목 및 그의 등가물 뿐만 아니라 추가의 항목을 포함하는 것으로 의도된다.

[0029] 정의:

[0030] 용어 "돌연변이 IDH1 억제제" 또는 "IDH1 돌연변이(들)의 억제제"는 IDH1 돌연변이 아단위에 결합하여, 예를 들어 이합체, 예를 들어 돌연변이 IDH1 아단위의 동종이합체, 또는 돌연변이 및 야생형 아단위의 이종이합체의 형성을 억제함으로써 신생활성을 억제하는 분자, 예를 들어 폴리펩티드, 웹티드 또는 소분자 (예를 들어, 1,000 달톤 미만인 분자), 또는 암타머를 의미한다. 일부 실시양태에서, 신생활성 억제는 돌연변이 IDH1 억제제 부재 시의 활성에 비해 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99%이다. 한 실시양태에서, 돌연변이 IDH1 억제제는 화합물 2이다.

[0031] 용어 "2HG의 상승된 수준"은, 돌연변이 IDH1 대립유전자를 보유하지 않는 대상체에 존재하는 것에 비해 돌연변이 IDH1 대립유전자를 보유하는 대상체에서 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% 이상의 2HG가 더 많이 존재하는 것을 의미한다. 용어 "2HG의 상승된 수준"은 세포 내에서, 종양 내에서, 종양을 포함하는 장기 내에서, 또는 체액 내에서 2HG의 양을 지칭할 수 있다.

[0032] 용어 "체액"은 태아를 둘러싸는 양수, 수양액, 혈액 (예를 들어, 혈액 혈장), 혈청, 뇌척수액, 귀지, 미즙, 커퍼(Cowper)액, 여성 사정액, 간질액, 립프액, 모유, 점액 (예를 들어, 코 배액 또는 가래), 흉수, 고름, 타액, 피지, 정액, 혈청, 땀, 눈물, 소변, 질 분비물, 또는 토사물 중 하나 이상을 포함한다.

[0033] 용어 "억제하다" 또는 "예방하다"는 완전한 및 부분적인 억제 및 예방, 둘 모두를 포함한다. 억제제는 의도된 표적을 완전히 또는 부분적으로 억제할 수 있다.

- [0034] 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 예시적인 인간 대상체에는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 가진 인간 환자 (환자로 지칭됨) 또는 정상 대상체가 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 한 측면에서 용어 "비-인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 비-포유류 (예컨대, 닭, 양서류, 파충류) 및 포유류, 예컨대 비-인간 영장류, 가축 및/또는 농업적으로 유용한 동물, 예를 들어 양, 개, 고양이, 소, 돼지 등을 포함한다.
- [0035] 용어 "치료하다"는 질환/장애 (예를 들어, 진행된 혈액성 악성 종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 신생물 (MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), B-급성 림프모구성 백혈병 (B-ALL), 또는 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종), 이를 각각은 IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 함)의 발병 또는 진행을 감소, 저해, 약화, 저하, 정지 또는 안정화시키거나, 질환/장애의 중증도를 감소시키거나, 또는 질환/장애와 관련된 증상을 개선시키는 것을 의미한다.
- [0036] 장애의 치료에 유용한 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소체, 전구약물 또는 다형체를 비롯한 화합물의 양, 또는 "치료 유효량" 또는 "치료 유효 용량"은, 대상체에게 단일 또는 다중 용량 투여시, 치료의 부재시에 예상되는 것에 비해 세포를 치료하거나 장애를 가진 대상체를 치유, 경감, 완화 또는 개선시키는데 더욱 효과적인 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 예컨대 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소체, 전구약물 또는 다형체의 양을 지칭한다.
- [0037] 추가의 암치료제와 관련하여 본원에서 사용된 용어 "공동 투여"는, 추가의 암치료제가 단일 투여 형태 (예컨대, 상기 기재된 화합물 및 제2 치료제를 포함하는 조성물)의 일부로서 또는 별도의 다중 투여 형태로서 본원에서 제공된 화합물과 함께 투여될 수 있음을 의미한다. 대안적으로, 추가의 암치료제는 본원에 제공된 화합물의 투여 이전에, 연속적으로 또는 이후에 투여될 수 있다. 이러한 조합물 요법 치료에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 치료제(들) 모두 통상적인 방법에 의해 투여된다. 본원에 제공된 화합물 및 제2 치료제 모두 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 것은, 치료 과정 동안에 또 다른 시점에서 동일한 치료제, 임의의 다른 제2 치료제 또는 본원에 제공된 임의의 화합물을 상기 대상체에게 별도로 투여하는 것을 배제하지 않는다. 추가의 암 치료와 관련하여 본원에 사용된 용어 "공동 투여"는, 추가의 암 치료가 본원에 제공된 화합물의 투여 이전에, 연속적으로, 동시에 또는 이후에 일어날 수 있음을 의미한다.
- [0038] 본원에 사용된 용어 "다른 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 1개 이상의 선택된 입체 중심에서 선택된 입체화학을 갖는 화합물이 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%만큼 풍부한 제제를 의미한다.
- [0039] 용어 "풍부한"은 적어도 지정된 백분율의 제제가 1개 이상의 선택된 입체 중심에서 선택된 입체 화학을 갖는 화합물인 것을 의미한다.
- [0040] 용어 "결정질"은 매우 규칙적인 화학 구조를 갖는 고체를 지칭한다. 특히, 결정질 화합물 2는 화합물 2의 하나 이상의 단일 결정질 형태로서 생성될 수 있다. 본 출원의 목적을 위해, 용어 "결정질 형태", "단일 결정질 형태" 및 "다형체"는 동의어이고; 상기 용어들은 상이한 특성 (예를 들어, 상이한 XRPD 패턴 및/또는 상이한 DSC 스캔 결과)을 가진 결정들을 구분한다. 용어 "다형체"는 전형적으로 물질의 상이한 용매화물인 유사다형체를 포함하고, 따라서 이들의 특성을 서로 상이하다. 따라서, 화합물 2의 각각의 구별되는 다형체 및 유사다형체는 본원에서 구별되는 단일 결정질 형태로서 고려된다.
- [0041] 용어 "실질적으로 결정질인"은 적어도 특정한 중량 백분율의 결정질일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정한 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 10%와 100% 사이의 임의의 백분율이다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 결정질인은 적어도 70% 결정질인 화합물 2를 지칭한다. 다른 실시양태에서, 실질적으로 결정질인은 적어도 90% 결정질인 화합물 2를 지칭한다.
- [0042] 용어 "단리된"은 적어도 특정한 중량 백분율의 특정한 결정질 형태의 화합물일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정한 중량 백분율은 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 90%와 100% 사이의 임의의 백분율이다.
- [0043] 용어 "용매화물 또는 용매화된"은 본 발명의 화합물, 예컨대 그의 결정질 형태와 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정한 예에서, 용매화물은 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자 내에 도입된 경우에 단리될 수 있다. "용매화물 또는 용매화된"은 용액상 및 단리가능한 용매화물 둘 다 포함한다. 대표적인 용매화물에는 예를 들어 수화물, 에탄올레이트 또는

메탄올레이트가 포함된다.

- [0044] 용어 "수화물"은 용매 분자가 정의된 화학량론적 양으로 존재하는 H₂O인 용매화물이고, 예를 들어 반수화물, 일수화물, 이수화물 또는 삼수화물이 포함될 수 있다.
- [0045] 용어 "혼합물"은 조합물의 상 상태 (예를 들어, 액체 또는 액체/결정질)와는 무관하게 혼합물의 조합된 성분들을 지칭하기 위해 사용된다.
- [0046] 용어 "시딩"은 재결정화 또는 결정화를 개시하기 위한 결정질 물질의 첨가를 지칭하기 위해 사용된다.
- [0047] 용어 "항용매"는 화합물, 예컨대 그의 결정질 형태가 난용성인 용매를 지칭하기 위해 사용된다.
- [0048] 용어 "제약상 허용가능한 담체 또는 아주반트"는, 본 발명의 한 측면의 화합물과 함께 대상체에게 투여될 수 있으며, 화합물의 치료적 양을 전달하기에 충분한 용량으로 투여할 때 약리학적 활성을 파괴하지 않고 무독성인 담체 또는 아주반트를 지칭한다.
- [0049] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용가능한 염"은 상기 용어가 언급된 화합물의 무독성 산 또는 염기 부가염을 지칭한다. 제약상 허용가능한 염의 예는 Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, pp. 1-19에서 논의된다.
- [0050] 본원에 사용된 용어 "급성 골수성 백혈병 (AML)"은 골수에 축적되어 정상 혈액 세포의 생성을 방해하는 비정상적인 백혈구 세포의 급속한 성장을 특징으로 하는 혈액 세포의 골수 세포주의 암을 지칭한다. 한 실시양태에서, AML은 새로 진단된 AML, 치료되지 않은 AML, 골수이형성 증후군 (MDS)으로부터 유발되는 AML, 이전의 혈액학적 장애 (AHD)로부터 유발되는 AML 및 유전자독성 손상에 노출된 이후 유발되는 AML로부터 선택된다.
- [0051] 본원에 사용된 용어 "불응성 AML"은 높은 수준의 백혈구가 치료에 반응하여 감소하지 않는 것인 AML을 지칭한다.
- [0052] 본원에 사용된 용어 "재발된 AML"은 치료에 반응하지 않는 AML을 지칭한다.
- [0053] 본원에 사용된 용어 "AML 유도 요법"은 정상 골수 기능을 급속히 복구하는 것을 목표로 하기 위해, 즉, 관해를 유도하기 위해 주어진 요법을 지칭한다.
- [0054] 본원에 사용된 용어 "AML 강화 요법"은 유도 요법의 결과로서 달성된 관해를 유지하기 위해 주어진 요법을 지칭한다.
- [0055] 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활막내, 흉골내, 경막내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.
- [0056] 용어 "약"은 대략, 근방, 대강 또는 주변을 의미한다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 기재된 수치 범위 위 및 아래의 경계를 연장시킴으로써 상기 범위를 변경시킨다. 일반적으로, 용어 "약"은 명시된 값 위 및 아래의 수치 값을 10%의 변동만큼 변경시키기 위해 사용된다.
- [0057] **화합물**
- [0058] 화합물 2는 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-디플루오로시클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-시아노페리딘-2-일)-N-(5-플루오로페리딘-3-일)-5-옥소파롤리딘-2-카르복사미드, 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소체, 전구약물 또는 다형체이다. 화합물 2는 하기 화학 구조식을 갖는다:
-
- [0059]
- [0060] 화합물 2는 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ¹H, ²H (D 또는 중수소) 및 ³H (T 또는 삼중수소)를 비롯한 임의의 동위원소 형태 ("동위원소체")를 가질 수 있고; C는 ¹²C, ¹³C 및 ¹⁴C를 비롯한 임의의 동위원소 형태를 가질 수 있고; O는 ¹⁶O 및 ¹⁸O를 비롯한 임의의 동위원소 형태를 가질 수 있다. 예

를 들어, 화합물 2는 H, C 및/또는 O의 특정한 동위원소 형태가 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%만큼 풍부하다.

[0061] 특정한 실시양태에서, 화합물 2는 또한 다중 호변이성질체 형태로 제시될 수 있고, 이러한 예에서, 심지어 단일 호변이성질체 형태만으로 제시될 수 있는 경우에도, 본 발명의 한 측면은 명백히 본원에 기재된 화합물 2의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다 (예를 들어, 케토-에놀 호변이성질체). 화합물 2의 이러한 모든 이성질체 형태는 명백히 본원에 포함된다. 화합물 2의 합성은 2013년 7월 25일에 공보된 US 공보 출원 US-2013-0190249-A1에 기재되어 있으며, 상기 문헌은 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0062] 화합물 2의 상응하는 염, 예를 들어 제약상 허용가능한 염을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 제약상 허용가능한 염의 예는 Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, pp. 1-19에 기재되어 있다.

[0063] 예를 들어, 화합물 2가 음이온성이거나 또는 음이온성일 수 있는 관능기 (예를 들어, $-NH-$ 는 $-N^-$ 일 수 있음)를 갖는 경우, 염은 적합한 양이온과 함께 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예에는 알칼리 금속 이온, 예컨대 Na^+ 및 K^+ , 알칼리 토류 양이온, 예컨대 Ca^{2+} 및 Mg^{2+} , 및 다른 양이온, 예컨대 Al^{3+} 가 포함되나 이로 제한되지 않는다. 일부 적합한 치환된 암모늄 이온의 예는 하기로부터 유래된 것들이다: 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민 및 트로메타민, 뿐만 아니라 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌. 일반적인 4급 암모늄 이온의 예는 $N(CH_3)_4^+$ 이다.

[0064] 화합물 2가 양이온성이거나 또는 양이온성일 수 있는 관능기 (예를 들어, $-NHR$ 은 $-NH_2R^+$ 일 수 있음)를 갖는 경우, 염은 적합한 음이온과 함께 형성될 수 있다. 적합한 무기 음이온의 예에는 하기 무기 산으로부터 유래된 것들이 포함되나 이로 제한되지 않는다: 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 및 아인산.

[0065] 적합한 유기 음이온의 예에는 하기 유기 산으로부터 유래된 것들이 포함되나 이로 제한되지 않는다: 2-아세티옥시벤조산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 캄포르술폰산, 신남산, 시트르산, 에데트산, 에탄디술폰산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루코헵تون산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 히드록시말레산, 히드록시나프탈렌 카르복실산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄술폰산, 뮤신산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 과모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐술폰산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 술파닐산, 타르타르산, 톨루엔술폰산 및 발레르산. 적합한 중합체성 유기 음이온의 예에는 하기 중합체성 산으로부터 유래된 것들이 포함되나 이로 제한되지 않는다: 탄닌산, 카르복시메틸 셀룰로스.

[0066] 따라서, 본원에 제공된 방법 및 제약 조성물에서 사용하기 위한 화합물 2에는 화합물 2 자체, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소체, 전구약물 또는 다형체가 포함된다. 본원에 제공된 화합물 2는 선택된 생물학적 특성을 개선시키기 위해, 예를 들어 특정한 조직으로 표적화하기 위해, 적절한 관능성을 추가함으로써 전구약물로 변형 및 전환될 수 있다. 이러한 변형 (즉, 전구약물)은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 주어진 생물학적 구획 (예를 들어, 혈액, 럼프계, 중추 신경계)으로의 생물학적 침투를 증가시키고, 경구 이용가능성을 증가시키고, 주사에 의한 투여가 가능하도록 가용성을 증가시키고, 대사를 변경시키고, 배설률을 증가시키는 것들이 포함된다. 전구약물의 예에는 대상체에게 투여시 활성 화합물을 제공할 수 있는 에스테르 (예를 들어, 포스페이트, 아미노산 (예를 들어, 발린) 에스테르), 카르바메이트 및 다른 제약상 허용가능한 유도체가 포함된다.

[0067] 화합물 2가 다양한 고체 형태로 존재할 수 있는 것으로 확인되었다. 한 실시양태에서, 무수 결정 형태를 포함하는 고체 형태가 본원에서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 용매화된 형태 및 무정형 형태를 포함하는 고체 형태가 본원에서 제공된다. 본 개시내용은 화합물 2의 특정한 고체 형태를 제공한다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 2를 본원에 기재된 형태로 포함하는 조성물을 제공한다. 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 화합물 2는 1종 이상의 고체 형태의 혼합물로서 존재하고; 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 화합물 2는 단일 형태로 존재한다.

[0068] 한 실시양태에서, 화합물 2는 단일 결정질 형태이거나 또는 본원에 기재된 단일 결정질 형태들 중 임의의 하나이다. 화합물 2의 결정질 형태의 합성은 국제 출원 WO 2015/138837 및 WO 2015/138839에 기재되어

있으며, 둘 다 2015년 9월 17일에 공보되었고, 둘 다 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 또한, 적어도 1종의 제약상 허용가능한 단체 또는 희석제; 및 화합물 2를 포함하는 제약 조성물이 제공되고, 여기서 화합물 2는 단일 결정질 형태이거나 또는 본원에 기재된 단일 결정질 형태들 중 임의의 하나이다. 또한, 제약 조성물의 제조에서의 화합물 2의 용도가 제공되고, 여기서 화합물 2는 단일 결정질 형태이거나 또는 본원에 기재된 단일 결정질 형태들 중 임의의 하나이다.

[0069] 본원에는 화합물 2의 결정질 형태를 기재하기 위한 특징 정보의 모음이 제공된다. 그러나, 이러한 특정한 형태가 주어진 조성물에 존재하는지를 측정하기 위해 통상의 기술자에게 이러한 모든 정보가 필요한 것은 아니며, 특정한 형태의 측정은 통상의 기술자가 특정한 형태의 존재를 정립하기에 충분한 것으로 인식하는 특정 정보의 임의의 일부를 이용하여 달성할 수 있으며, 예를 들어 통상의 기술자에게는 단일 구별 피크도 이러한 특정한 형태의 존재를 알아내기에 충분할 수 있음을 이해해야 한다.

[0070] 한 실시양태에서, 적어도 특정한 중량 백분율의 화합물 2는 결정질이다. 특정한 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 10%와 100% 사이의 임의의 백분율일 수 있다. 특정한 중량 백분율의 화합물 2가 결정질인 경우, 나머지 화합물 2는 무정형 형태의 화합물 2이다. 결정질 화합물 2의 비제한적인 예에는 화합물 1의 단일 결정질 형태 또는 상이한 단일 결정질 형태의 혼합물이 포함된다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 90 중량% 결정질이다. 일부 다른 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 95 중량% 결정질이다.

[0071] 또 다른 실시양태에서, 특정한 중량 백분율의 결정질 화합물 2는 특이적 단일 결정질 형태 또는 단일 결정질 형태들의 조합물이다. 특정한 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 10%와 100% 사이의 임의의 백분율일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 90 중량%의 단일 결정질 형태이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 95 중량%의 단일 결정질 형태이다.

[0072] 화합물 2의 하기 기재에서, 본 발명의 실시양태는 본원에서 논의되는 하나 이상의 특성에 의해 특징화되는 바와 같이 특정한 결정질 형태의 화합물 2를 참고하여 기재될 수 있다. 결정질 형태를 특징화하는 기재는 또한 결정질 화합물 2에 존재할 수 있는 상이한 결정질 형태의 혼합물을 기재하기 위해 사용될 수 있다. 그러나, 특정한 결정질 형태의 화합물 2는 또한, 특정한 결정질 형태에 대한 언급을 고려하거나 고려하지 않고, 본원에 기재된 결정질 형태의 특징 중 하나 이상을 특징으로 할 수 있다.

[0073] 결정질 형태는 하기 제공된 상세한 기재 및 설명적 예에 의해 추가로 기술된다. 표 1 내지 2에 기재된 XRPD 피크는 데이터를 수득하기 위해 사용된 장비에 따라 $\pm 0.2^\circ$ 만큼 달라질 수 있다. 표 1 내지 2에 기재된 XRPD 피크의 강도는 10%만큼 달라질 수 있다.

형태 1

[0075] 한 실시양태에서, 화합물 2의 단일 결정질 형태, 형태 1은 CuKa 방사선을 이용하여 수득된, 도 1에 도시된 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 표 1에 도시된 데이터를 특징으로 한다. 특별한 실시양태에서, 다형체는 표 1에 도시된 바와 같이 도 1로부터 수득한 피크 중 하나 이상을 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 1에 도시된 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개를 특징으로 할 수 있다.

[0076]

표 1

각도 2-θ°	강도 %
8.6	90.3
13.2	60.0
15.6	85.5
18.5	72.5
19.6	31.5
20.6	71.6
21.6	100.0
26.4	64.2
27.3	45.6

[0077]

[0078]

또 다른 실시양태에서, 형태 1은 8.6, 15.6, 18.5, 20.6, 21.6, 및 26.4°의 2θ 각도에서 확인되는 피크를 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 형태 1은 8.6, 15.6, 18.5, 및 21.6°의 2θ 각도에서 확인되는 피크를 특징으로 할 수 있다.

[0079]

또 다른 실시양태에서, 형태 1은 도 2에 도시된 시차 주사 열량측정 프로파일 (DSC)을 특징으로 할 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터의 온도의 함수로서 열 흐름을 플롯하고, 온도 변화는 약 10°C/min이다. 프로파일은 약 140.1°C의 개시 온도와 약 149.9°C에서의 용융을 나타내는 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0080]

또 다른 실시양태에서, 형태 1은 도 3에 도시된 열 중량 분석 (TGA)을 특징으로 한다. TGA 프로파일은 온도의 함수로서 샘플의 중량 손실 백분율을 그래프화하고, 온도 변화는 약 10°C/min이다. 온도가 약 29.0°C에서 125.0°C로 변함에 따라 중량 손실은 샘플 중량의 약 0.44%의 손실을 나타낸다.

[0081]

형태 2

[0082]

한 실시양태에서, 화합물 2의 단일 결정질 형태, 형태 2는 CuKa 방사선을 이용하여 수득된, 도 4에 도시된 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴 및 표 2에 도시된 데이터를 특징으로 한다. 특별한 실시양태에서, 다형체는 표 2에 도시된 바와 같이 도 4로부터 수득한 피크 중 하나 이상을 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 2에 도시된 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9 또는 10개를 특징으로 할 수 있다.

[0083]

표 2

각도 2-θ°	강도 %
9.8	85.6
11.6	100.0
14.9	11.4
16.5	15.3
19.6	75.2
20.1	7.3
22.5	32.6
23.0	69.4
25.0	8.9
31.4	22.0

[0084]

- [0085] 또 다른 실시양태에서, 형태 2는 9.8, 11.6, 19.6, 22.5, 23.0, 및 31.4°의 2θ 각도에서 확인되는 피크를 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 형태 2는 9.8, 11.6, 19.6, 및 23.0°의 2θ 각도에서 확인되는 피크를 특징으로 할 수 있다.
- [0086] 또 다른 실시양태에서, 형태 2는 도 5에 도시된 시차 주사 열량측정 프로파일 (DSC)을 특징으로 할 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터의 온도의 함수로서 열 흐름을 플롯하고, 온도 변화는 약 10°C/min이다. 프로파일은 약 62.7°C의 개시 온도와 약 72.5°C에서의 용융을 나타내는 흡열 전이, 및 약 145.6°C의 개시 온도와 약 153.6°C에서의 용융을 나타내는 흡열 전이를 특징으로 한다.
- [0087] 또 다른 실시양태에서, 형태 2는 도 6에 도시된 열 중량 분석 (TGA)을 특징으로 한다. TGA 프로파일은 온도의 함수로서 샘플의 중량 손실 백분율을 그래프화하고, 온도 변화는 약 10°C/min이다. 온도가 약 29.3°C에서 170.3°C로 변함에 따라 중량 손실은 샘플 중량의 약 0.57%의 손실을 나타낸다.
- [0088] 다른 실시양태는 본원에서 논의된 임의의 단일 결정질 형태의 상기 언급한 특징들의 조합을 특징으로 하는 화합물 2의 단일 결정질 형태에 관한 것이다. 특정한 다형체에 대해 기재된 XRPD, TGA 및 DSC 중 하나 이상의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 화합물 2의 단일 결정질 형태는 XRPD 스캔에서 주요 피크의 위치와 관련된 XRPD 결과의 임의의 조합; 및/또는 XRPD 스캔으로부터 수득한 데이터로부터 유래된 파라미터 중 하나 이상의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있다. 화합물 2의 단일 결정질 형태는 또한 지정된 온도 범위에 걸쳐 샘플과 관련된 중량 손실의 TGA 측정; 및/또는 특정한 중량 손실 전이가 시작되는 온도를 특징으로 할 수 있다. 열 흐름 전이 동안의 최대 열 흐름과 관련된 온도의 DSC 측정치 및/또는 샘플이 열 흐름 전이를 겪기 시작하는 온도 또한 결정질 형태를 특징화할 수 있다. 샘플에서의 중량 변화 및/또는 상대 습도의 범위에 걸쳐 (예를 들어, 0% 내지 90%) 물 흡착/탈착 측정치에 의해 결정되는 화합물 2의 문자당 물의 흡착/탈착에서의 변화 또한 화합물 2의 단일 결정질 형태를 특징화할 수 있다.
- [0089] 조성물 및 투여 경로**
- [0090] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 2 및 부형제를 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 2 및 부형제를 포함하는 제약 조성물은 경구 투여용이다. 한 실시양태에서, 부형제는 희석제, 결합제, 봉해제, 습윤제, 안정화제, 활택제 및/또는 윤활제이다.
- [0091] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 시타라빈 및 희석제 또는 용매를 포함한다. 한 실시양태에서, 시타라빈 및 희석제 또는 용매를 포함하는 제약 조성물은 정맥내 주사용이다.
- [0092] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 다우노루비신 및 희석제 또는 용매를 포함한다. 한 실시양태에서, 다우노루비신 및 희석제 또는 용매를 포함하는 제약 조성물은 정맥내 주사용이다.
- [0093] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 이다루비신 및 희석제 또는 용매를 포함한다. 한 실시양태에서, 이다루비신 및 희석제 또는 용매를 포함하는 제약 조성물은 정맥내 주사용이다.
- [0094] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 미톡산트론 및 희석제 또는 용매를 포함한다. 한 실시양태에서, 미톡산트론 및 희석제 또는 용매를 포함하는 제약 조성물은 정맥내 주사용이다.
- [0095] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 에토포시드 및 희석제 또는 용매를 포함한다. 한 실시양태에서, 에토포시드 및 희석제 또는 용매를 포함하는 제약 조성물은 정맥내 주사용이다.
- [0096] 본 발명의 한 측면의 제약 조성물에서 사용될 수 있는 제약상 허용가능한 담체, 아주반트 및 비히클에는 이온교환제, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자가-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약학적 투여 형태로 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween) 또는 다른 유사한 중합체성 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지가 포함되나 이로 제한되지 않는다. 시클로덱스트린, 예컨대 α-, β- 및 γ-시클로덱스트린, 또는 화학적으로 개질된 유도체, 예컨대 히드록시알킬시클로덱스트린, 예컨대 2- 및 3-히드록시프로필-β-시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체 또한 본원에 기재된 화합물 2의 전달을 개선시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.
- [0097] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 2 및 부형제를 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 2 및 부형제를 포

함하는 제약 조성물은 경구 투여용이다. 한 실시양태에서, 부형제는 희석제, 결합제, 봉해제, 습윤제, 안정화제, 활택제 또는 윤활제이다.

[0098] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무, 국소, 직장, 비축, 협축, 질 또는 이식된 저장소에 의해, 바람직하게는 경구 투여에 의해 또는 주사에 의해 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 임의의 통상적인 무독성 제약상 허용가능한 담체, 아주반트 또는 비히클을 함유할 수 있다. 일부 경우에, 제형의 pH는 제형화된 화합물 또는 그의 전달 형태의 안정성을 개선시키기 위해 제약상 허용가능한 산, 염기 또는 완충제에 의해 조정될 수 있다.

[0099] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물은 멸균 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 혼탁액의 형태일 수 있다. 이 혼탁액은 적합한 분산화제 또는 습윤제 (예컨대, 트윈 80) 및 혼탁화제를 이용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 무독성의 비경구용으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 혼탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 만니톨, 물, 링거(Ringer) 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균성 고정유가 용매 또는 혼탁화 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 블랜드 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 그의 글리세리드 유도체는 천연 제약상 허용가능한 오일, 예컨대 올리브유 또는 캐스터유, 특히 그들의 폴리옥시에틸화 형태이기 때문에 주사가능한 제형의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 혼탁액은 또한 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 또는 카르복시메틸 셀룰로스, 또는 제약상 허용가능한 투여 형태, 예컨대 에멀젼 및 또는 혼탁액의 제형화에 흔히 사용되는 유사한 분산화제를 함유할 수 있다. 다른 흔히 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈 또는 스팬(Span), 및/또는 제약상 허용가능한 고체, 액체 또는 다른 투여 형태의 제조에 흔히 사용되는 다른 유사한 유화제 또는 생체이용률 개선제 또한 제형화의 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0100] 본원에서 특별한 실시양태는 정제 또는 캡슐인 고체 경구 투여 형태를 제공한다. 특정한 실시양태에서, 제형은 화합물 2를 포함하는 정제이다. 특정한 실시양태에서, 제형은 화합물 2를 포함하는 정제이다. 특정한 실시양태에서, 제형은 화합물 2를 포함하는 캡슐이다. 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 정제 또는 캡슐은 임의적으로 1종 이상의 부형제, 예컨대 활택제, 희석제, 윤활제, 착색제, 봉해제, 과립화제, 결합제, 중합체 및 코팅제를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 제형은 즉시 방출 정제이다. 특정한 실시양태에서, 제형은 예를 들어 실질적으로 위에서 활성 제약 성분 (API)을 방출하는 제어 방출 정제이다. 특정한 실시양태에서, 제형은 경질 젤라틴 캡슐이다. 특정한 실시양태에서, 제형은 연질 젤라틴 캡슐이다. 특정한 실시양태에서, 캡슐은 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 캡슐이다. 특정한 실시양태에서, 제형은 즉시 방출 캡슐이다. 특정한 실시양태에서, 제형은 즉시 방출 캡슐, 또는 예를 들어 실질적으로 위에서 API를 방출하는 제어 방출 캡슐이다. 특정한 실시양태에서, 제형은 투여후 실질적으로 입에서 용해되는 급속 봉해 정제이다. 특정한 실시양태에서, 본원의 실시양태는 IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 악성 종양의 치료를 위한 제약 조성물의 제조에서의 화합물 2의 용도를 포괄하며, 여기서 상기 조성물은 경구 투여용으로 제조된다. 특정한 실시양태에서, 본원의 실시양태는 IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 악성 종양의 치료를 위한 제약 조성물의 제조에서의 화합물 2의 용도를 포괄하며, 여기서 상기 조성물은 경구 투여용으로 제조된다.

[0101] 특정한 실시양태에서, 본원의 실시양태는 IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 악성 종양의 치료를 위한 제약 조성물의 제조에서의 시타라빈, 다우노루비신, 이다루비신, 미톡산트론 및/또는 에토포시드의 용도를 포괄하며, 여기서 상기 조성물은 정맥내 투여용으로 제조된다.

[0102] 본원의 방법은 원하는 또는 명시된 효과를 달성하기 위해 화합물 또는 화합물 조성물의 유효량을 투여하는 것을 고려한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 약 1 내지 약 6회/일 또는 대안적으로 연속 주입으로서 투여된다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 요법으로서 사용될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료할 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라진다. 전형적인 제제는 약 5% 내지 약 95% 활성 화합물 (w/w)을 함유한다. 대안적으로, 이러한 제제는 약 20% 내지 약 80% 활성 화합물을 함유한다.

[0103] 상기 인용된 것보다 적거나 많은 용량이 필요할 수 있다. 임의의 특정한 대상체에 대한 구체적인 용량 및 치료 방식은 다양한 인자, 예컨대 사용된 구체적인 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 횟수, 배설률, 약물 조합, 질환, 상태 또는 증상의 중증도 및 과정, 질환, 상태 또는 증상에 대한 대상체의 성향, 및 치료의 판단에 따라 좌우된다.

- [0104] 대상체 상태의 개선시, 본원에 제공된 화합물, 조성물 또는 조합물의 유지 용량을 필요에 따라 투여할 수 있다. 후속적으로, 증상이 원하는 수준으로 완화되었을 때, 투여의 용량 또는 빈도, 또는 이들 둘 다를 증상의 함수로서 개선된 상태를 유지하는 수준으로 감소시킬 수 있다. 그러나, 대상체는 질환 증상의 임의의 재발시에 장기적인 기준으로 간헐적인 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0105] **화합물 2의 고체 분산액**
- [0106] 특정한 실시양태에서, 화합물 2는 고체 분산액 (예를 들어, 무정형 고체 분산액)의 일부로서 화합물 2 및 1종 이상의 중합체(들)을 포함하는 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 화합물 2 및 1종 이상의 중합체(들)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 화합물 2, 1종 이상의 중합체(들), 및 1종 이상의 계면활성제(들)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 화합물 2 및 1종의 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 화합물 2, 1종의 중합체 및 계면활성제를 포함한다.
- [0107] 특정한 실시양태에서, 화합물 2를 포함하는 본원에 제공된 고체 분산액은 화합물 2의 무수 결정질 형태 (예를 들어, 형태 1 또는 형태 2)에 비해 화합물 2의 가용성을 개선시키고, 따라서 대상체에게 고체 분산액을 경구 투여시 개선된 노출을 제공한다. 한 실시양태에서, 고체 분산액은 화합물 2, 1종 이상의 중합체(들), 및 임의적으로 1종 이상의 가용성 개선 계면활성제를 포함한다.
- [0108] 예를 들어, 형태 1의 수용성은 약 0.025 mg/mL 내지 약 0.035 mg/mL이고, 형태 2의 수용성은 약 0.008 mg/mL 내지 약 0.010 mg/mL이다.
- [0109] 형태 2는 pH 6.1의 금식 상태 모의 장액 (FASSIF) 중에서 4 시간 동안 약 0.018 mg/mL의 가용성을 갖는다. 비교하면, 무정형 분무 건조 분산액은 FASSIF 중에서 3 시간 동안 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.50 mg/mL의 가용성을 갖는다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 대상체에 투여시 동일계내 무정형 화합물 2의 투여에 비해 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 더 높은 화합물 2의 노출을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 대상체에게 투여시 무수 결정질 화합물 2의 투여에 비해 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 더 높은 화합물 2의 노출을 나타낸다.
- [0111] 래트 및 원숭이 약동학 연구에서, 동일계내 무정형 투여에 비해 고체 분산액 경구 투여 형태의 투여시에 온전한 노출 개선이 관찰된다. 예를 들어, 50% w/w 화합물 2 및 50% w/w 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP)를 함유하는 고체 분산액은 수컷 스프라구 돌리(Sprague Dawley) 래트에서 동일계내 무정형 화합물 2에 비해 대략 2 배 더 높은 노출을 갖는다. 동일계내 무정형 화합물 2와 비교시 70% w/w 화합물 2 및 30% w/w 경구 투여 형태를 함유하는 고체 분산액 사이에 노출에서의 유의한 차이는 없었다. 수컷 시노몰구스 원숭이에서, 50% w/w 화합물 2 및 50% w/w 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트로도 공지됨, HPMCAS)를 함유하는 고체 분산액의 노출은 동일계내 무정형 화합물 2와 비교시 유의한 차이가 없었다. 유사하게, 50% w/w 화합물 2 및 50% w/w 히드록시프로필메틸셀룰로스 (히프로멜로스 프탈레이트로도 공지됨, HPMC-프탈레이트)를 함유하는 고체 분산액은 또한 동일계내 무정형 화합물 2와 비교시 유의한 차이가 없었다. 동일계내 무정형 치료 화합물이 동물 연구에서의 투여를 위해 일반적으로 사용되었지만, 이들은 인간에서의 투여에 적합한 투여 형태는 아니다.
- [0112] 실시예 4의 래트 약동학 연구에서 기재된 바와 같이, 화합물 2 노출은 무수 결정질 화합물 2 형태 2에 비해 고체 분산액 투여 형태를 투여할 때 개선된다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 고체 분산액 중 화합물 2의 적어도 일부는 무정형 상태이다 (예를 들어, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%). 다른 실시양태에서, 고체 분산액은 결정질 화합물 2를 실질적으로 함유하지 않는다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 조성물은 화합물 2 및 중합체를 포함하는 무정형 고체 (예를 들어, 분무 건조) 분산액이다. 무정형 고체 분산액은 예를 들어 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만의 결정질 화합물 2를 포함할 수 있고, 예를 들어 결정질 화합물 2를 실질적으로 함유하지 않을 수 있다.
- [0115] 한 실시양태에서, 고체 분산액은 미리 결정된 수준의 물리적 및/또는 화학적 안정성을 나타낸다. 예를 들어,

고체 분산액은 밀폐된 수밀 용기, 예를 들어 앰버 유리 바이알, 고밀도 폴리에틸렌 (HDPE) 용기, 또는 흡습제와 함께 HDPE 용기에 놓인 꼬인 나일론 타이를 갖는 이중 폴리에틸렌 백에서 25°C에서 보관시 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 또는 약 99%의 무정형 화합물 2를 보유한다.

[0116] 일부 실시양태에서, 중합체는 (예를 들어, 2~8°C에서, 예를 들어 4°C에서 또는 실온에서) 보관시 화합물 2의 화학적 또는 물리적 안정성 (예를 들어, 변조된 시차 주사 열량계에 의해 측정됨)을 중합체가 존재하지 않는 무정형 화합물 2에 비해 적어도 약 10% (예를 들어, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%)만큼 증가시킨다.

[0117] 고체 분산액은 일반적으로 분산액이 유리질 고체로부터 고무질 조성물로 전이되는 유리 전이 온도를 나타낸다. 일반적으로, 유리 전이 온도가 높을수록, 분산액의 물리적 안정성이 커진다. 유리 전이 온도의 존재는 일반적으로 적어도 조성물 (예를 들어, 분산액)의 많은 부분이 무정형 상태임을 나타낸다. 제약학적 적용에 적합한 고체 분산액의 유리 전이 온도 (T_g)는 일반적으로 적어도 약 50°C이다. 일부 실시양태에서, 더 높은 온도가 바람직하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 고체 분산액은 적어도 약 100°C (예를 들어, 적어도 약 100°C, 적어도 약 105°C, 적어도 약 110°C, 적어도 약 115°C, 적어도 약 120°C, 적어도 약 125°C, 적어도 약 130°C, 적어도 약 135°C, 적어도 약 140°C, 적어도 약 150°C, 적어도 약 160°C, 적어도 약 170°C, 적어도 약 175°C, 적어도 약 180°C, 또는 적어도 약 190°C)의 T_g 를 갖는다. 일부 실시양태에서, T_g 는 약 200°C 이하이다. 일부 실시양태에서, T_g 는 약 130°C 이하 (예를 들어, 적어도 약 110°C, 적어도 약 111°C, 적어도 약 112°C, 적어도 약 113°C, 적어도 약 114°C, 적어도 약 115°C, 적어도 약 116°C, 적어도 약 117°C, 적어도 약 118°C, 적어도 약 119°C, 적어도 약 120°C, 적어도 약 121°C, 적어도 약 122°C, 적어도 약 123°C, 적어도 약 124°C, 적어도 약 125°C, 적어도 약 1216°C, 적어도 약 127°C, 적어도 약 128°C, 적어도 약 129°C, 또는 적어도 약 130°C)이다. 달리 명시되지 않는다면, 본원에 개시된 유리 전이 온도는 건조 상태에서 측정된다.

[0118] 일부 실시양태에서, 고체 분산액의 유리 전이 온도는 중합체(들)이 존재하지 않는 무정형 화합물 2의 유리 전이 온도보다 높다. 일부 실시양태에서, 고체 분산액의 이완률은 중합체(들)이 존재하지 않는 무정형 화합물 2의 이완률보다 낮다.

[0119] 고체 분산액 중 중합체의 예에는 세룰로스 유도체 (예를 들어, 히프로멜로스로도 공지된 히드록시프로필메틸세룰로스 (HPMC), 히프로멜로스 프탈레이트로도 공지된 히드록시프로필메틸세룰로스 프탈레이트 (HPMCP), 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트로도 공지된 히드록시프로필메틸세룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 히드록시프로필세룰로스 (HPC)), 에틸세룰로스, 또는 세룰로스 아세테이트 프탈레이트); 폴리비닐파롤리돈 (PVP); 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 폴리비닐 알콜 (PVA); 폴리비닐 에스테르, 예컨대 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP); 아크릴레이트, 예컨대 폴리메타크릴레이트 (예를 들어, 유드라짓(Eudragit.RTM.) E); 시클로덱스트린 (예를 들어, .베탄.-시클로덱스트린); 폴리(D,L-락티드) (PLA), 폴리(D,L-락티드, 코글리콜리드산 (PLGA); 및 이들의 공중합체 및 유도체, 예를 들어 폴리비닐파롤리돈-비닐 아세테이트 (PVP-VA), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐, 및 아세테이트-폴리에틸렌글리콜 공중합체, 메틸아크릴레이트/메타크릴산 공중합체; 솔루플러스 (Soluplus); 코포비돈(Copovidone); 및 이들의 혼합물이 포함된다.

[0120] 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 1종의 수용성 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 1종의 부분 수용성 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 세룰로스 중합체이다.

[0121] 일부 실시양태에서, 중합체는 HPMCAS (예를 들어, 상이한 등급의 HPMCAS: HPMCAS-M, HPMCAS-MG 또는 HPMCAS-HG)이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 PVAP이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 HPMC (예를 들어, 상이한 등급의 HPMC: HMPG60SH50, HPMCE50 또는 HPMCE15)이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 HPMCP (예를 들어, 상이한 등급의 HPMCP: 예를 들어, HMPCP-HP55)이다.

[0122] 일부 실시양태에서, 중합체는 pH-의존성 장용성 중합체이다. 이러한 pH-의존성 장용성 중합체에는 세룰로스 유도체 (예를 들어, 세룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP)), HPMCP, HPMCAS, 카르복시메틸세룰로스 (CMC) 또는 그의 염 (예를 들어, 나트륨염, 예컨대 (CMC-Na)); 세룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 히드록시프로필세룰로스 아세테이트 프탈레이트 (HPCAP), 히드록시프로필메틸-세룰로스 아세테이트 프탈레이트 (HPMCAP), 및 메틸세룰로스 아세테이트 프탈레이트 (MCAP), 폴리메타크릴레이트 (예를 들어, 유드라짓 S), 또는 이들의 혼합물이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0123] 일부 실시양태에서, 중합체는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트로도 공지된 히드록시프로필메틸세룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 예를 들어 HMPCAS-HG이다.

- [0124] 또 다른 실시양태에서, 중합체(들)은 불용성 가교 중합체, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈 (예를 들어, 크로스포비돈(Crospovidone))이다. 또 다른 실시양태에서, 중합체(들)은 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 중합체(들)은 고체 분산액 중에 약 10% w/w 내지 90% w/w (예를 들어, 약 20% w/w 내지 약 80% w/w; 약 30% w/w 내지 약 70% w/w; 약 40% w/w 내지 약 60% w/w; 또는 약 15% w/w 내지 약 35% w/w)의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 중합체(들)은 고체 분산액 중에 약 10% w/w 내지 약 80% w/w, 예를 들어 약 30% w/w 내지 약 75% w/w, 또는 약 40% w/w 내지 약 65% w/w, 또는 약 45% w/w 내지 약 55% w/w, 예를 들어 약 46% w/w, 약 47% w/w, 약 48% w/w, 약 49% w/w, 약 50% w/w, 약 51% w/w, 약 52% w/w, 약 53% w/w, 또는 약 54% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 중합체(들)은 고체 분산액 중에 약 48% w/w, 약 48.5% w/w, 약 49% w/w, 약 49.5% w/w, 약 50% w/w, 약 50.5% w/w, 약 51% w/w, 약 51.5% w/w, 약 52% w/w, 또는 약 52.5% w/w의 양으로 존재한다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 중합체(들)은 고체 분산액 중에 약 30% w/w 내지 약 70% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 중합체(들)은 고체 분산액 중에 약 35% w/w 내지 약 65% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 중합체(들)은 고체 분산액 중에 약 40% w/w 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 중합체(들)은 고체 분산액 중에 약 45% w/w 내지 약 55% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 중합체(들)은 고체 분산액 중에 약 50% w/w의 양으로 존재한다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 고체 분산액 중에 약 10% w/w 내지 90% w/w (예를 들어, 약 20% w/w 내지 약 80% w/w; 약 30% w/w 내지 약 70% w/w; 약 40% w/w 내지 약 60% w/w; 또는 약 15% w/w 내지 약 35% w/w)의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 고체 분산액 중에 약 10% w/w 내지 약 80% w/w, 예를 들어 약 30% w/w 내지 약 75% w/w, 또는 약 40% w/w 내지 약 65% w/w, 또는 약 45% w/w 내지 약 55% w/w, 예를 들어 약 46% w/w, 약 47% w/w, 약 48% w/w, 약 49% w/w, 약 50% w/w, 약 51% w/w, 약 52% w/w, 약 53% w/w, 또는 약 54% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 고체 분산액 중에 약 48% w/w, 약 48.5% w/w, 약 49% w/w, 약 49.5% w/w, 약 50% w/w, 약 50.5% w/w, 약 51% w/w, 약 51.5% w/w, 약 52% w/w, 또는 약 52.5% w/w의 양으로 존재한다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 고체 분산액 중에 약 30% w/w 내지 약 70% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 고체 분산액 중에 약 35% w/w 내지 약 65% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 고체 분산액 중에 약 40% w/w 내지 약 60% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 고체 분산액 중에 약 45% w/w 내지 약 55% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 고체 분산액 중에 약 50% w/w의 양으로 존재한다.
- [0129] 또 다른 실시양태에서, 고체 분산액은 약 20% w/w 내지 약 80% w/w 화합물 2, 및 약 20% w/w 내지 약 80%의 중합체(들)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 고체 분산액은 약 25% w/w 내지 약 75% w/w 화합물 2, 및 약 25% w/w 내지 약 75%의 중합체(들)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 고체 분산액은 약 30% w/w 내지 약 70% w/w 화합물 2, 및 약 30% w/w 내지 약 70%의 중합체(들)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 고체 분산액은 약 35% w/w 내지 약 65% w/w 화합물 2, 및 약 35% w/w 내지 약 65%의 중합체(들)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 고체 분산액은 약 40% w/w 내지 약 60% w/w 화합물 2, 및 약 40% w/w 내지 약 60%의 중합체(들)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 고체 분산액은 약 45% w/w 내지 약 55% w/w 화합물 2, 및 약 45% w/w 내지 약 55%의 중합체(들)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 고체 분산액은 약 50% w/w 화합물 2, 및 약 50% w/w의 중합체(들)을 포함한다.
- [0130] 또 다른 실시양태에서, 고체 분산액은 약 45% w/w 내지 약 55% w/w 화합물 2, 및 약 45% w/w 내지 약 55% w/w HPMCAS (예를 들어, HPMCAS-MG 또는 HPMCAS-HG, 또는 다른 등급, 예컨대 LF, MF, HF 또는 LG) 또는 PVAP를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 고체 분산액은 약 50% w/w 화합물 2, 및 약 50% w/w의 HPMCAS를 포함한다.
- [0131] 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 또한 계면활성제 또는 불활성 제약상 허용가능한 물질을 포함한다. 고체 분산액 중 계면활성제의 예에는 나트륨 라우릴 슬레이트 (SLS), 비타민 E 또는 그의 유도체 (예를 들어, 비타민 E TPGS), 도쿠세이트 나트륨, 나트륨 도데실 슬레이트, 폴리소르베이트 (예컨대, 트윈 20 및 트윈 80), 폴록사마 (예컨대, 폴록사마 335 및 폴록사마 407), 글리세릴 모노올레이트, 스펜 65, 스펜 25, 카프리올(Capryol) 90, 플루로닉(Pluronic) 공중합체 (예를 들어, 플루로닉 F108, 플루로닉 P-123), 및 이들의 혼합물이 포함된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 SLS이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 비타민 E 또는 그의 유도체 (예를 들어, 비타민 E TPGS)이다.

- [0132] 일부 실시양태에서, 계면활성제는 고체 분산액 중에 약 0.1% w/w 내지 약 10% w/w, 예를 들어 약 0.5% w/w 내지 약 2% w/w, 또는 약 1% w/w 내지 약 3% w/w, 약 1% w/w 내지 약 4% w/w, 또는 약 1% w/w 내지 약 5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 고체 분산액 중에 약 0.1% w/w, 약 0.2% w/w, 약 0.3% w/w, 약 0.4% w/w, 약 0.5% w/w, 약 0.6% w/w, 약 0.7% w/w, 약 0.8% w/w, 약 0.9% w/w, 또는 약 1% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 고체 분산액 중에 약 0.5% w/w, 약 1% w/w, 약 1.5% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 약 3.5% w/w, 약 4% w/w, 약 4.5% w/w, 또는 약 5% w/w의 양으로 존재한다.
- [0133] **고체 분산액의 제조 방법**
- [0134] 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 본원에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 일반적으로, 이용될 수 있는 방법은 혼합물로부터 용매 또는 용매 혼합물의 신속 제거 또는 용융된 샘플의 냉각을 수반한다. 이러한 방법에는 회전 증발, 냉동 건조 (즉, 동결 건조), 진공 건조, 용융 응고, 및 용융 압출이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 이 개시내용의 한 실시양태는 분무 건조에 의해 수득된 고체 분산액을 수반한다. 한 실시양태에서, 분무 건조에 의해 수득된 생성물을 건조시켜 용매 또는 용매 혼합물을 제거한다.
- [0135] 본원에 개시된 제제, 예를 들어 제약 조성물은 화합물 2, 1종 이상의 중합체(들) 및 적절한 용매 또는 용매 혼합물을 포함하는 혼합물을 분무 건조시킴으로써 수득될 수 있다. 분무 건조는 예를 들어 고체 및 용매 또는 용매 혼합물을 함유하는 액체 혼합물의 분무화, 및 용매 또는 용매 혼합물의 제거를 수반한다. 용매 또는 용매 혼합물은 또한 비휘발성 용매, 예컨대 빙초산을 함유할 수 있다. 분무화는 예를 들어 2-유체 또는 압력 또는 일렉트로소닉 노즐을 통해 또는 회전 디스크 상에서 수행될 수 있다.
- [0136] 분무 건조는 액체 공급물을 건조된 미립자 형태로 전환시킨다. 분무 건조는 일반적으로 액체 공급 용액을 액적의 분무로 분무화시키고, 상기 액적을 건조 챔버에서 고온의 공기 또는 기체와 접촉시키는 것을 수반한다. 분무는 일반적으로 회전 (휠) 또는 노즐 분무기에 의해 생성된다. 액적으로부터 수분의 증발 및 건조 입자의 형성은 제어된 온도 및 기류 조건하에 진행된다.
- [0137] 임의적으로, 2차 건조 공정, 예컨대 유동층 건조 또는 진공 건조를 이용하여 잔류 용매 (및 다른 첨가제, 예컨대 빙초산)를 제약상 허용가능한 수준으로 감소시킬 수 있다. 전형적으로, 분무 건조는 고도로 분산된 액체 혼탁액 또는 용액 (예를 들어, 분무화된 용액) 및 충분한 부피의 고온의 공기 또는 기체 (예를 들어, 질소, 예를 들어 순수 질소)를 접촉시켜 액체 액적의 증발 및 건조를 일으키는 것을 수반한다. 분무 건조될 제제는 선택된 분무 건조 장치를 이용하여 분무화될 수 있는 임의의 용액, 굵은 혼탁액, 슬러리, 콜로이드성 분산액, 또는 폐이스트일 수 있다. 표준 절차에서, 제제는 용매를 증발시켜 건조 생성물을 수집기 (예를 들어, 사이클론)로 전달하는 따뜻한 여과된 공기의 흐름 (또는 기체, 예를 들어 질소)으로 분무된다. 이어서, 소모된 공기 또는 기체를 용매 (또는 임의의 첨가제, 예컨대 빙초산을 함유하는 용매 혼합물)와 함께 배출시키거나 (예를 들어, 이어서 여과함), 또는 대안적으로 소모된 공기 또는 기체를 응축기로 보내서 용매 또는 용매 혼합물을 포획하고 잠재적으로 재순환시킨다. 예를 들어, 기체 (예를 들어, 질소)가 사용되는 경우, 기체는 임의적으로 밀폐된 루프 시스템에서 재순환되고 다시 가열되어 장치로 되돌아 간다. 상업적으로 입수가능한 유형의 장치를 사용하여 분무 건조를 수행할 수 있다. 예를 들어, 상업용 분무 건조기는 부치 리미티드(Buchi Ltd.) 및 니로(Niro)에 의해 제작된다 (예를 들어, PSD 라인의 분무 건조기가 니로에 의해 제작됨).
- [0138] 분무 건조는 전형적으로 약 1% 내지 약 30% 또는 약 50% 이하 (즉, 치료 활성 화합물 및 부형제), 바람직하게는 적어도 약 10%의 고체 물질 부하량을 이용한다. 일부 실시양태에서, 10% 미만의 고체 부하량은 불량한 수율 및 용납될 수 없는 긴 작동 시간을 초래할 수 있다. 일반적으로, 고체 부하량의 상한은 생성된 용액의 점도 (예를 들어, 생성된 용액을 펌핑하는 능력) 및 용액 중 성분들의 가용성에 의해 결정된다. 일반적으로, 용액의 점도는 생성된 분말 생성물 중 입자의 크기를 결정할 수 있다.
- [0139] 분무 건조에 대한 기술 및 방법은 Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); 및 Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954)에서 확인할 수 있다. 일반적으로, 분무 건조는 약 40°C 내지 약 200°C, 예를 들어 약 70°C 내지 약 150°C, 바람직하게는 약 40°C 내지 약 60°C, 약 50°C 내지 약 55°C, 또는 약 80°C 내지 약 110°C, 예를 들어 약 90°C의 주입구 온도에서 수행된다. 분무 건조는 일반적으로 약 20°C 내지 약 100°C, 예를 들어 약 25°C 내지 약 30°C (예를 들어, 약 26°C), 약 40°C 내지 약 50°C, 약 50°C 내지 약 65°C, 예를 들어 약 56°C 내지 약 58°C의 배출구 온도에서 수행된다.
- [0140] 용매 또는 용매 혼합물의 제거는 후속적인 건조 단계, 예컨대 트레이 건조, 유동층 건조 (예를 들어, 약 실온

내지 약 100°C), 진공 건조, 마이크로파 건조, 회전식 드럼 건조 또는 바이코니컬 진공 건조 (예를 들어, 약 실온 내지 약 200°C)를 필요로 한다.

[0141] 한 실시양태에서, 분무 건조는 유동 분무 건조 (FSD)이다. FSD의 단계는 예를 들어 액체 공급 용액 (예를 들어, 용매(들) 중에 용해되거나 혼탁된 화합물 2 및 임의적으로 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)을 함유함)을 제조하고; 예를 들어 FSD 방식으로 작동하는 분무 건조기의 건조 챔버로 전달할 때 공급 용액을 분무화하고 (예를 들어, 압력 노즐, 회전식 분무기 또는 디스크, 2-유체 노즐 또는 다른 분무 방법을 이용함); 건조 챔버에서 가열된 공기 또는 가열된 기체 (예를 들어, 질소)에 의해 공급 용액을 건조시켜 생성물을 수득하고, 여기서 생성물 중 큰 입자는 분리 배출되고, 예를 들어 방출되는 반면에, 미세분은 공기 또는 기체의 스트림에 의해 (예를 들어, 자연 대류에 의해) 건조 챔버의 상부로 및 사이클론으로 이동하고, 미세분을 건조 챔버로 (예를 들어, 건조 챔버의 상부에서 또는 챔버의 중앙으로 축방향으로) 재도입시키고, 여기서 재도입된 미세분은 새로 형성된 생성물과 응집되어 응집된 생성물을 생성할 수 있고, 응집된 생성물이 충분히 큰 경우, 이는 분리 배출될 것이고, 분리 배출될 만큼 크지 않은 경우에는, 응집된 생성물이 챔버의 상부로 및 사이클론으로 대류에 의해 이동하여 챔버에 재도입되는 것을 포함할 수 있다. 방출될 만큼 충분히 큰 응집된 생성물이 형성될 때까지 이 공정을 반복한다. 미세분은 사이클론으로부터 공급 파이프를 통해 건조 챔버로 재도입될 수 있다.

[0142] 일부 실시양태에서, 공급 용액을 가열된 공기 또는 가열된 기체에 의해 건조시키기 보다는, 대신에 공급 용액을 분무 응고시킬 수 있고, 예를 들어 챔버는 실온 (예를 들어, 21±4°C)이거나 또는 냉각되고, 예를 들어 이 목적을 위해 냉각된 기체 (예를 들어, 질소)가 사용된다.

[0143] FSD는 응집된 생성물을 제1 유동 챔버에서 수집하는 것을 추가로 포함할 수 있고, 그 후에 응집된 생성물을 제1 유동 챔버로부터 제2 유동 챔버로 배출시킬 수 있고, 여기서 건조후 공정이 일어날 수 있다.

[0144] 이어서, (예를 들어, 건조 챔버에서 분리 배출된) 응집된 생성물을 제2 유동 챔버로부터 제3 유동 챔버로 이동 시킬 수 있고, 여기서 응집된 생성물을 냉각시킨다. 이어서, 응집된 생성물 (예를 들어, 무정형 화합물의 고체 분산액)을 추가로 가공할 수 있다. 예를 들어, 생성물을 직접 압축할 수 있다. 예를 들어 직접 압축하기 전에, 생성물을 임의적으로 계면활성제, 부형제 또는 제약상 허용가능한 담체와 블렌딩할 수 있다. 생성물을 임의적으로 추가로 가공할 수 있으며, 예를 들어 분쇄할 수 있고, 과립화할 수 있고, 용융 과립, 계면활성제, 부형제 및/또는 제약상 허용가능한 담체와 블렌딩 및/또는 혼합할 수 있다.

[0145] FSD는 유동 분무 건조기 방식 (FSD 방식)으로 작동하는 상업용 분무 건조기에서 수행될 수 있다. FSD는 개방 주기 방식 또는 밀폐 주기 방식 (예를 들어, 건조 기체, 예를 들어 질소가 재순환됨)으로 수행될 수 있다. FSD에서 사용하기에 적합한 분무 건조기의 예에는 니로로부터의 건조기 (예를 들어, 니로에 의해 제작된 PSD 라인의 분무 건조기: 파마에스디(PHARMASD.TM.); 화학적 또는 SD 라인의 건조기)가 포함된다. FSD는 본질적으로 건조 챔버로 미세분의 재도입을 허용하도록 구성된 임의의 분무 건조기에서 수행될 수 있다.

[0146] 예를 들어 진공 또는 유동층 건조기 또는 이중 원추 또는 바이코니컬 후속-건조기 또는 텁블 건조기에서의 추가의 후속 건조는, 용매를 추가로 제거할 필요가 있는 경우/적용가능한 경우에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 후속 건조 단계가 수행된다.

[0147] 용매 또는 용매 혼합물을 제거하기 위해, 진공 건조, 분무 건조, 유동 분무 건조, 트레이 건조, 동결 건조, 회전 증발, 및 다른 건조 절차를 적용할 수 있다. 본 개시내용에 따라 적절한 공정 파라미터를 사용하는 이들 임의의 방법의 적용은 최종 고체 분산액 생성물에서 무정형 상태의 화합물 2를 제공할 것이다. 바람직한 특성 (예를 들어, 40-200 마이크로미터 9, 예를 들어 40-150 마이크로미터의 중앙 입자 크기 (d50), >0.2g/ml (예를 들어, 0.2 내지 0.5 g/ml) 또는 >0.25 g/ml의 분말 별크 밀도, 개선된 분말 유동성 (예를 들어, 낮은 응집력, 낮은 입자간 내부 마찰); 및/또는 낮은 OVI (유기 휘발성 불순물)를 갖는, 예를 들어 ICH 한계 및/또는 사용자 규격 미만인 건조 분말)을 갖는 분산액, 예를 들어 분말을 생성하는 적절한 조건 (예를 들어, 분무 건조기에서 낮은 배출구 온도, 저응집 용매의 사용, 가열된 기체의 사용)의 사용시, 분산액은 투여 형태로 직접 압축될 수 있다.

[0148] 일부 실시양태에서, 주입구 온도는 약 50°C 내지 약 200°C, 예를 들어 약 60°C 내지 약 150°C, 약 70°C 내지 약 100°C, 약 60°C 내지 약 95°C, 약 65°C 내지 약 85°C, 약 70°C 내지 약 90°C, 약 85°C 내지 약 95°C, 또는 약 70°C 내지 약 85°C이다.

[0149] 일부 실시양태에서, 배출구 온도는 약 실온 (예를 들어, USP 실온 (예를 들어, 21±4°C)) 내지 약 80°C, 예를 들어 약 25°C 내지 약 75°C, 약 30°C 내지 약 65°C, 약 35°C 내지 약 70°C, 약 40°C 내지 약 65°C, 약 45°C 내

지 약 60°C, 약 35°C 내지 약 45°C, 약 35°C 내지 약 40°C, 또는 약 37°C 내지 약 40°C이다.

[0150] 일부 실시양태에서, 유동층의 온도 설정점 (또 다른 층에 대해 선택된 온도와 무관하게 선택된 각 층에 대한 온도)은 약 실온 (예를 들어, USP 실온 (예를 들어, 21±4°C)) 내지 약 100°C, 예를 들어 약 30°C 내지 약 95°C, 약 40°C 내지 약 90°C, 약 50°C 내지 약 80°C, 약 60°C 내지 약 85°C, 약 65°C 내지 약 95°C, 또는 약 80°C 내지 약 95°C이다.

[0151] FSD는 화합물 2을 함유하는 혼합물에 대해 수행될 수 있다. 예를 들어, FSD는 화합물 2, 및 1종 이상의 중합체(들), 및 임의적으로 1종 이상의 계면활성제(들), 및 임의적으로 1종 이상의 추가의 부형제(들)을 함유하는 혼합물에 대해 수행하여, 예를 들어 경구 투여 형태 (예를 들어, 정제)로 직접 압출될 수 있는 그의 무정형 화합물 2의 고체 분산액을 수득할 수 있다. 대안적으로, 압축하기 전에 분산액을 1종 이상의 부형제와 블렌딩할 수 있다.

[0152] 한 실시양태에서, 화합물 2의 고체 분산액의 제조 공정은

a) 화합물 2, 1종 이상의 중합체(들), 및 1종 이상의 용매(들)의 혼합물을 형성하고;

b) 용액으로부터 용매(들)을 신속히 제거하여, 화합물 2 및 1종 이상의 중합체(들)을 포함하는 고체 무정형 분산액을 형성하는 것을 포함한다. 1종 이상의 중합체(들) 및 1종 이상의 용매(들)은 본원에 개시된 임의의 것들이다.

[0155] 일부 실시양태에서, 용매를 분무 건조에 의해 제거한다. 일부 실시양태에서 고체 분산액을 대류 트레이 건조기 를 이용하여 트레이 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 고체 분산액을 스크리닝한다.

[0156] 한 실시양태에서, 화합물 2는 결정질이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 2는 무정형이다.

[0157] 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 분무 건조가 수행될 수 있고, 종종 불활성 기체, 예컨대 질소의 존재하에 수행된다. 특정한 실시양태에서, 분무 건조를 수반하는 공정은 이산화탄소 또는 이산화탄소를 포함하는 혼합물을 수반하는 초임계 유체의 존재하에 수행될 수 있다.

[0158] 또 다른 실시양태에서, 화합물 2의 고체 분산액의 제조 공정은

a) 화합물 2, 중합체 및 용매의 혼합물을 형성하고;

b) 혼합물을 분무 건조하여, 화합물 2 및 중합체를 포함하는 고체 분산액을 형성하는 것을 포함한다.

[0161] 습식 분무 건조된 분산액을 잔류 용매에 대한 ICH 또는 주어진 규격 미만으로 후속 건조하고/거나 연마하는 것을 임의적으로 수행할 수 있다.

[0162] 이들 공정을 이용하여 본원에 개시된 제약 조성물을 제조할 수 있다. 상기 공정에서 사용된 성분들의 양 및 성질은 본원에 개시된 바와 같을 수 있다.

[0163] 일부 실시양태에서, 용매는 화합물 2 및 중합체(들)을 용해 또는 혼탁시키기 위해 1종 이상의 휘발성 용매(들) 을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 용매(들)은 화합물 2 및 중합체(들)을 완전히 용해시킨다.

[0164] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 용매(들)은 휘발성 용매 (예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 클로로포름, 테트라하이드로푸란 (THF), 또는 이들의 혼합물)이다. 적합한 휘발성 용매의 예에는 치료 활성 화합물을 단독으로 또는 또 다른 공용매와 조합하여 용해 또는 혼탁시키는 것들이 포함된다. 일부 실시양태에서, 용매(들)은 치료 활성 화합물을 완전히 용해시킨다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세톤이다. 일부 실시양태에서, 용매는 메탄올이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 용매는 비휘발성 용매 (예를 들어, 유기산, 예컨대 빙초산, 디메틸 솔록시드 (DMSO), 디메틸포름아미드 (DMF), 또는 물)이다. 일부 실시양태에서, 비휘발성 용매는 용매계 중의 성분이다. 예를 들어, 비휘발성 용매는 용매 중의 성분으로서 약 1% 내지 약 20% w/w (예를 들어, 약 3% w/w 내지 약 15% w/w, 약 4% w/w 내지 약 12% w/w, 또는 약 5% w/w 내지 약 10% w/w)로 존재한다.

[0166] 일부 실시양태에서, 용매는 용매들의 혼합물이다. 예를 들어, 용매는 약 0% 내지 약 30% 아세톤 및 약 70% 내지 약 100% 메탄올을 포함할 수 있거나, 또는 용매는 약 0% 내지 약 40% 아세톤 및 약 60% 내지 약 100% 메탄올을 포함할 수 있다. 메탄올 대 아세톤의 다른 예시적인 비에는 80:20, 75:25, 70:30, 60:40, 55:45, 및 50:50 가 포함된다.

- [0167] 일부 실시양태에서, 용매는 적어도 1종의 비휘발성 용매를 포함하는 용매들의 조합물이다. 예를 들어, 용매는 휘발성 용매 및 비휘발성 용매 둘 다를 포함하는 성분들의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 용매계는 휘발성 용매의 조합물, 또는 용매, 예컨대 메탄올 및 아세톤과 비휘발성 용매, 예컨대 빙초산의 조합물이다. 예를 들어, 용매계는 약 40% 내지 약 80% 메탄올, 약 20% 내지 약 35% 아세톤, 및 약 1% 내지 약 15% 빙초산(예를 들어, 약 50% 내지 약 70% 메탄올, 약 25% 내지 약 30% 아세톤, 및 약 3% 내지 약 12% 빙초산)을 포함한다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 용매계는 휘발성 용매의 조합물, 또는 용매, 예컨대 메탄올 및 아세톤과 비휘발성 용매, 예컨대 물의 조합물이다. 예를 들어, 용매계는 약 40% 내지 약 80% 메탄올, 약 20% 내지 약 35% 아세톤, 및 약 0.1% 내지 약 15% 물(예를 들어, 약 50% 내지 약 70% 메탄올, 약 25% 내지 약 30% 아세톤, 및 약 1% 내지 약 5% 물)을 포함한다.
- [0169] 특정한 실시양태에서, 고체 분산액의 제약 조성물은 본원에 기재된 공정에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, (a) 화합물 2 및 (b) 1종 이상의 중합체(들), 및 임의적으로 1종 이상의 계면활성제(들) 및 임의적으로 1종 이상의 추가의 부형제(들)의 고체 분산액.
- [0170] A. 화합물 2의 고체 분산액을 함유하는 제약 조성물
- [0171] 특정한 실시양태에서, 본원에는 (a) 화합물 2 및 중합체를 포함하는 고체 분산액; 및 (b) 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체(들)을 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 제약상 허용가능한 담체의 예는 충전제, 봉해제, 습윤제, 활택제 및 윤활제이다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 임의의 경구 허용가능한 투여 형태, 예컨대 이로 제한되지 않지만 캡슐, 정제, 에멀젼 및 수성 혼탁액, 분산액 및 용액으로 경구 투여될 수 있다.
- [0173] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 정제이다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 2의 직접 압축된 투여 형태를 포함한다.
- [0175] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 충전제를 포함한다. 충전제는 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 에틸 셀룰로스, 소르비톨, 전분, 수크로즈, 인산칼슘, 분말화된 셀룰로스, 규화 미세결정질 셀룰로스, 이소말트, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 충전제는 미세결정질 셀룰로스이다.
- [0176] 일부 실시양태에서, 충전제는 제약 조성물 중에 약 10% w/w 및 50% w/w(예를 들어, 약 15% w/w 내지 약 45% w/w; 약 20% w/w 내지 약 40% w/w; 약 25% w/w 내지 약 35% w/w; 또는 약 28% w/w 내지 약 32% w/w)의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 제약 조성물 중에 약 20% w/w 내지 약 35% w/w, 예를 들어 약 25% w/w 내지 약 34% w/w, 또는 약 26% w/w 내지 약 33% w/w, 또는 약 27% w/w 내지 약 32% w/w, 예를 들어 약 28% w/w, 약 28.5% w/w, 약 29% w/w, 약 29.5% w/w, 약 30% w/w, 약 30.5% w/w, 약 31% w/w, 또는 약 31.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 제약 조성물 중에 약 29% w/w, 약 29.1% w/w, 약 29.2% w/w, 약 29.3% w/w, 약 29.4% w/w, 약 29.5% w/w, 약 29.6% w/w, 약 29.7% w/w, 약 29.8% w/w, 약 29.9% w/w, 또는 약 30% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 제약 조성물 중에 약 25% w/w 내지 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제는 제약 조성물 중에 약 29.5% w/w의 양으로 존재한다.
- [0177] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 봉해제를 포함한다. 봉해제는 예를 들어 콜로이드성 이산화규소, 분말화된 셀룰로스, 규산칼슘, 크로스포비돈, 알긴산칼슘, 메틸 셀룰로스, 키토산, 카르복시 메틸 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 카르복시메틸 전분, 알긴산나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 예비 젤라틴화 전분, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 봉해제는 크로스카멜로스 나트륨이다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 봉해제는 제약 조성물 중에 약 1% w/w 및 15% w/w(예를 들어, 약 3% w/w 내지 약 12% w/w; 약 4% w/w 내지 약 10% w/w; 약 5% w/w 내지 약 7% w/w; 또는 약 6% w/w 내지 약 7% w/w)의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 봉해제는 제약 조성물 중에 약 3% w/w, 약 3.5% w/w, 약 4% w/w, 약 49.5% w/w, 약 5% w/w, 약 5.5% w/w, 약 6% w/w, 또는 약 6.5% w/w, 약 7% w/w, 약 7.5% w/w, 약 8% w/w, 약 8.5% w/w, 약 9% w/w, 약 9.5% w/w, 또는 약 10% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 봉해제는 제약 조성물 중에 약 5% w/w 내지 약 7% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 봉해제는 제약 조성물 중에 약 6% w/w의 양으로 존재한다.
- [0179] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 습윤제를 포함한다. 습윤제는 예를 들어 나트륨 라우릴 숤페이트, 나트륨 도데실 숤페이트, 폴리소르베이트(예컨대, 트윈 20 및 트윈 80), 폴록사며(예컨대, 폴록사며 335 및 폴록사며 407), 글리세릴 모노올레이트, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 습윤제는 나트륨

라우릴 술페이트이다.

- [0180] 일부 실시양태에서, 습윤제는 제약 조성물 중에 약 0.1% w/w 및 2% w/w (예를 들어, 약 0.5% w/w 내지 약 2% w/w; 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w; 또는 약 1% w/w 내지 약 1.5% w/w)의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 습윤제는 제약 조성물 중에 약 0.1% w/w, 약 0.2% w/w, 약 0.3% w/w, 약 0.4% w/w, 약 0.5% w/w, 약 0.6% w/w, 약 0.7% w/w, 또는 약 0.8% w/w, 약 0.9% w/w, 약 1% w/w, 약 1.1% w/w, 약 1.2% w/w, 약 1.3% w/w, 약 1.4% w/w, 약 1.5% w/w, 약 1.6% w/w, 약 1.7% w/w, 약 1.8% w/w, 약 1.9% w/w, 또는 약 2% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 습윤제는 제약 조성물 중에 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 습윤제는 제약 조성물 중에 약 1% w/w의 양으로 존재한다.
- [0181] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 활택제를 포함한다. 활택제는 예를 들어 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 삼염기성 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 마그네슘 트리실리케이트, 분말화된 셀룰로스, 활석, 전분, 및 이들의 혼합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 활택제는 콜로이드성 이산화규소이다.
- [0182] 일부 실시양태에서, 활택제는 제약 조성물 중에 약 0.1% w/w 및 5% w/w (예를 들어, 약 1% w/w 내지 약 4% w/w; 약 1% w/w 내지 약 3% w/w; 또는 약 1.5% w/w 내지 약 2.5% w/w)의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 활택제는 제약 조성물 중에 약 0.5% w/w, 약 1% w/w, 약 1.5% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 약 3.5% w/w, 또는 약 4% w/w, 약 4.5% w/w, 또는 약 5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 활택제는 제약 조성물 중에 약 1.1% w/w, 약 1.2% w/w, 약 1.3% w/w, 약 1.4% w/w, 약 1.5% w/w, 약 1.6% w/w, 약 1.7% w/w, 약 1.8% w/w, 약 1.9% w/w, 약 2% w/w, 2.1% w/w, 약 2.2% w/w, 약 2.3% w/w, 약 2.4% w/w, 약 2.5% w/w, 약 2.6% w/w, 약 2.7% w/w, 약 2.8% w/w, 약 2.9% w/w, 또는 약 3% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 활택제는 제약 조성물 중에 약 1% w/w 내지 약 3% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 활택제는 제약 조성물 중에 약 2% w/w의 양으로 존재한다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 윤활제를 포함한다. 윤활제는 예를 들어 스테아르산마그네슘, 활석, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 수소화 식물성유, 스테아르산아연, 스테아르산칼슘, 수크로즈 스테아레이트, 폴리비닐 알콜, 마그네슘 라우릴 술페이트, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 윤활제는 제약 조성물 중에 약 0.1% w/w 및 5% w/w (예를 들어, 약 1% w/w 내지 약 4% w/w; 약 1% w/w 내지 약 3% w/w; 또는 약 1% w/w 내지 약 2% w/w)의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 제약 조성물 중에 약 0.5% w/w, 약 1% w/w, 약 1.5% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 약 3.5% w/w, 또는 약 4% w/w, 약 4.5% w/w, 또는 약 5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 제약 조성물 중에 약 0.1% w/w, 약 0.2% w/w, 약 0.3% w/w, 약 0.4% w/w, 약 0.5% w/w, 약 0.6% w/w, 약 0.7% w/w, 약 0.8% w/w, 약 0.9% w/w, 약 1% w/w, 약 1.1% w/w, 약 1.2% w/w, 약 1.3% w/w, 약 1.4% w/w, 약 1.5% w/w, 약 1.6% w/w, 약 1.7% w/w, 약 1.8% w/w, 약 1.9% w/w, 약 2% w/w, 2.1% w/w, 약 2.2% w/w, 약 2.3% w/w, 약 2.4% w/w, 또는 약 2.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 제약 조성물 중에 약 0.5% w/w 내지 약 2.5% w/w의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 제약 조성물 중에 약 1.5% w/w의 양으로 존재한다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 제약 조성물의 총 중량의 약 25 중량% 내지 85 중량%를 구성한다. 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 제약 조성물의 총 중량의 약 50 중량% 내지 약 70 중량%를 구성한다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 제약 조성물의 총 중량의 약 15% 내지 45%를 구성하고, 1종 이상의 중합체(들)은 제약 조성물의 총 중량의 약 15% 내지 45%를 구성한다.
- [0187] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 제약 조성물의 약 20% w/w를 구성하고, 1종 이상의 중합체(들)은 제약 조성물의 약 40% w/w를 구성한다.
- [0188] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 제약 조성물의 약 25% w/w를 구성하고, 1종 이상의 중합체(들)은 제약 조성물의 약 35% w/w를 구성한다.
- [0189] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 제약 조성물의 약 30% w/w를 구성하고, 1종 이상의 중합체(들)은 제약 조성물의 약 30% w/w를 구성한다.
- [0190] 일부 실시양태에서, 화합물 2는 제약 조성물의 약 35% w/w를 구성하고, 1종 이상의 중합체(들)은 제약 조성물의 약 25% w/w를 구성한다.

- [0191] 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 제약 조성물의 약 50% w/w 내지 약 70% w/w를 구성하고, 충전제는 제약 조성물의 약 25% w/w 내지 약 35% w/w를 구성하고, 봉해제는 제약 조성물의 약 5% w/w 내지 약 7% w/w를 구성하고, 습윤제는 제약 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 구성하고, 활택제는 제약 조성물의 약 1% w/w 내지 약 3% w/w를 구성하고, 유후제는 제약 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 2.5% w/w를 구성하고, 이로써 합계하여 조성물의 100 중량%가 된다.
- [0192] 일부 실시양태에서, 고체 분산액은 제약 조성물의 약 60% w/w를 구성하고, 충전제는 제약 조성물의 약 29.5% w/w를 구성하고, 봉해제는 제약 조성물의 약 6% w/w를 구성하고, 습윤제는 제약 조성물의 약 1% w/w를 구성하고, 활택제는 제약 조성물의 약 2% w/w를 구성하고, 유후제는 제약 조성물의 약 1.5% w/w를 구성한다.
- [0193] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 25% w/w 내지 약 35% w/w의 화합물 2, 약 25% w/w 내지 약 35% w/w의 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 약 25% w/w 내지 약 35% w/w의 미세결정질 셀룰로스, 약 5% w/w 내지 약 7% w/w 크로스카멜로스 나트륨, 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w 나트륨 라우릴 술페이트, 약 1% w/w 내지 약 3% w/w 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.5% w/w 내지 약 2.5% w/w의 스테아르산마그네슘을 포함하고, 이로써 합계하여 조성물의 100 중량%가 된다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 30% w/w의 화합물 2, 약 30% w/w의 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 약 29.5% w/w의 미세결정질 셀룰로스, 약 6% w/w 크로스카멜로스 나트륨, 약 1% w/w 나트륨 라우릴 술페이트, 약 2% w/w 콜로이드성 이산화규소, 및 약 1.5% w/w의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 고체 분산액, 충전제, 봉해제, 습윤제, 활택제 및 유후제는 과립내로 첨가된다. 일부 실시양태에서, 추가량의 충전제, 봉해제, 활택제 및 유후제는 과립외로 첨가된다.
- [0196] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하기 과립내로 첨가된 성분을 포함한다: 고체 분산액은 제약 조성물의 약 50% w/w 내지 약 70% w/w를 구성하고, 충전제는 제약 조성물의 약 18% w/w 내지 약 26% w/w를 구성하고, 봉해제는 제약 조성물의 약 2% w/w 내지 약 6% w/w를 구성하고, 습윤제는 제약 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 구성하고, 활택제는 제약 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 구성하고, 유후제 제약 조성물의 약 0.25% w/w 내지 약 1% w/w를 구성한다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하기 과립외로 첨가된 성분을 포함한다: 추가량의 충전제는 제약 조성물의 약 4% w/w 내지 약 12% w/w를 구성하고, 추가량의 봉해제는 제약 조성물의 약 1% w/w 내지 약 3% w/w를 구성하고, 추가량의 활택제 제약 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 구성하고, 추가량의 유후제 제약 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 구성하고, 이들은 과립외로 첨가된다.
- [0198] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하기 과립내로 첨가된 성분을 포함한다: 고체 분산액은 제약 조성물의 약 60% w/w를 구성하고, 충전제는 제약 조성물의 약 21.5% w/w를 구성하고, 봉해제는 제약 조성물의 약 4% w/w를 구성하고, 습윤제는 제약 조성물의 약 1% w/w를 구성하고, 활택제는 제약 조성물의 약 1% w/w를 구성하고, 유후제는 제약 조성물의 약 0.5% w/w를 구성한다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하기 과립외로 첨가된 성분을 포함한다: 추가량의 충전제는 제약 조성물의 약 8% w/w를 구성하고, 추가량의 봉해제는 제약 조성물의 약 2% w/w를 구성하고, 추가량의 활택제는 제약 조성물의 약 1% w/w를 구성하고, 추가량의 유후제는 제약 조성물의 약 1% w/w를 구성하고, 이들은 과립외로 첨가된다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하기 과립내로 첨가된 성분을 포함한다: 화합물 2 및 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS)를 포함하는 고체 분산액은 제약 조성물의 약 50% w/w 내지 약 70% w/w를 구성하고, 미세결정질 셀룰로스는 제약 조성물의 약 18% w/w 내지 약 26% w/w를 구성하고, 크로스카멜로스 나트륨은 제약 조성물의 약 2% w/w 내지 약 6% w/w를 구성하고, 나트륨 라우릴 술페이트는 제약 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 구성하고, 콜로이드성 이산화규소는 제약 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 구성하고, 스테아르산마그네슘은 제약 조성물의 약 0.25% w/w 내지 약 1% w/w를 구성한다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하기 과립외로 첨가된 성분을 포함한다: 추가량의 미세결정질 셀룰로스는 제약 조성물의 약 4% w/w 내지 약 12% w/w를 구성하고, 추가량의 크로스카멜로스 나트륨은 제약 조성물의 약 1% w/w 내지 약 3% w/w를 구성하고, 추가량의 콜로이드성 이산화규소는 제약 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 구성하고, 추가량의 스테아르산마그네슘은 제약 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 구성하고, 이들은 과립외로 첨가된다.

- [0202] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하기 과립내로 첨가된 성분을 포함한다: 화합물 2 및 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS)를 포함하는 고체 분산액은 제약 조성물의 약 60% w/w를 구성하고, 미세결정질 셀룰로스는 제약 조성물의 약 21.5% w/w를 구성하고, 크로스카멜로스 나트륨은 제약 조성물의 약 4% w/w를 구성하고, 나트륨 라우릴 슬레이트는 제약 조성물의 약 1% w/w를 구성하고, 콜로이드성 이산화규소는 제약 조성물의 약 1% w/w를 구성하고, 스테아르산마그네슘은 제약 조성물의 약 0.5% w/w를 구성한다.
- [0203] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하기 과립외로 첨가된 성분을 포함한다: 추가량의 미세결정질 셀룰로스는 제약 조성물의 약 8% w/w를 구성하고, 추가량의 크로스카멜로스 나트륨은 제약 조성물의 약 2% w/w를 구성하고, 추가량의 콜로이드성 이산화규소는 제약 조성물의 약 1% w/w를 구성하고, 추가량의 스테아르산마그네슘은 제약 조성물의 약 1% w/w를 구성하고, 이들은 과립외로 첨가된다.
- [0204] **B. 시타라빈을 함유하는 제약 조성물**
- [0205] 특정한 실시양태에서, 본원에는 본원에 제공된 방법에서 그를 필요로 하는 환자에게 투여하기 위한 시타라빈 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈으로 포함하는 제약 조성물은 비경구 투여용이다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 정맥내, 경막내 또는 피하 투여용 멸균 용액 중에 시타라빈을 포함한다.
- [0206] 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 20 mg/mL 시타라빈을 함유하는 수용액을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 100 mg/mL 시타라빈을 함유하는 수용액을 포함한다.
- [0207] 한 실시양태에서, 시타라빈을 포함하는 제약 조성물은 보존제를 함유하지 않는다. 한 실시양태에서, 시타라빈을 포함하는 제약 조성물은 염화나트륨을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 염화나트륨은 조성물의 총 질량을 기준으로 약 0.68%로 존재한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 조성물의 pH를 약 7.2-7.8로 조정하기 위해 염산 및/또는 수산화나트륨을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 조성물의 pH를 약 7.3-7.7로 조정하기 위해 염산 및/또는 수산화나트륨을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 조성물의 pH를 약 7.4, 7.6 또는 7.7로 조정하기 위해 염산 및/또는 수산화나트륨을 추가로 포함한다.
- [0208] 한 실시양태에서, 시타라빈을 포함하는 제약 조성물은 보존제를 함유한다. 한 실시양태에서, 보존제는 벤질 알콜이다. 한 실시양태에서, 벤질 알콜의 양은 조성물의 총 질량을 기준으로 약 0.9%이다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 조성물의 pH를 약 7.6으로 조정하기 위해 염산 및/또는 수산화나트륨을 추가로 포함한다.
- [0209] 특정한 실시양태에서, 본원에는 시타라빈을 포함하는 분말이 제공되고, 상기 분말은 재조합에 적합하다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 0.9% m/v 벤질 알콜을 함유하는 물을 사용하여 재조합된다.
- [0210] 특정한 실시양태에서, 시타라빈은 제형화되어, 시타라빈에 대한 패키지 삽입물에 따라 투여된다.
- [0211] **C. 다우노루비신을 함유하는 제약 조성물**
- [0212] 특정한 실시양태에서, 본원에는 다우노루비신 히드로클로라이드 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 본원에 제공된 방법에서 그를 필요로 하는 환자에게 정맥내 투여된다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 염화나트륨을 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 pH를 3-7로 조정하기 위해 수산화나트륨 및/또는 염산을 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 3-4, 4-5 또는 4.5-6.5 범위의 pH를 갖는다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 5 mg/mL 다우노루비신과 동량인 다우노루비신 히드로클로라이드의 수용액, 9 mg/mL 염화나트륨, pH를 3-4로 조정하기 위한 수산화나트륨 및/또는 염산을 포함한다.
- [0213] 특정한 실시양태에서, 다우노루비신은 제형화되어, 그의 패키지 삽입물에 따라 투여된다.
- [0214] **D. 이다루비신을 함유하는 제약 조성물**
- [0215] 특정한 실시양태에서, 본원에는 이다루비신 히드로클로라이드 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 재구성 및 정맥내 투여를 위한 멸균 동결건조된 분말로서 이다루비신 히드로클로라이드를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 단일 사용 바이알당 약 20 mg의 양으로 이다루비신 히드로클로라이드의 멸균 동결건조된 분말을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 락토스 NF를 추가로 포함한다.
- [0216] 특정한 실시양태에서, 본원에는 정맥내 투여를 위한 멸균 반합성 보존제-무함유 용액 중 이다루비신 히드로클로라이드를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 본원에는 등장성 비경구 보존제-무함유 용액 중 이다루비신 히드로클로라이드를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

액 중 이다루비신 히드로클로라이드를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 단일 사용 바이알에 제공된다.

[0217] 한 실시양태에서, 바이알은 이다루비신 히드로클로라이드를 포함하는 약 5 mL, 10 mL 또는 20 mL 용액을 함유한다. 특정한 실시양태에서, 각각의 바이알은 1 mg/mL 양의 이다루비신 히드로클로라이드, 및 하기 비활성 성분: 글리세린, USP 25 mg/mL, 물, 염산, NF (pH를 약 3.5로 조정하기 위해)를 함유한다.

[0218] 특정한 실시양태에서, 각각의 바이알은 약 5 mg 이다루비신 히드로클로라이드, 125 mg 글리세롤, 5 mL까지 충분량의 주사용수 및 pH 3.5까지의 HCl을 함유한다.

[0219] 특정한 실시양태에서, 각각의 바이알은 약 10 mg 이다루비신 히드로클로라이드, 250 mg 글리세롤, 10 mL까지 충분량의 주사용수 및 pH 3.5까지의 HCl을 함유한다.

[0220] 특정한 실시양태에서, 이다루비신은 제형화되어, 그의 패키지 삽입물에 따라 투여된다.

E. 에토포시드를 함유하는 제약 조성물

[0222] 특정한 실시양태에서, 본원에는 에토포시드 포스페이트 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 에토포시드 포스페이트의 제약 조성물은 정맥내 주입용이다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 약 100 mg 에토포시드와 동량인 에토포시드 포스페이트, 약 32.7 mg 시트르산나트륨 USP, 및 약 300 mg 텍스트란 40을 함유하는 단일-용량 바이알에 제공된다.

[0223] 특정한 실시양태에서, 에토포시드 포스페이트의 제약 조성물은 정맥내 주사용이다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 100 mg (5mL), 200 mg (10mL) 또는 500 mg (25mL) 멸균 다중 용량 바이알 중 20 mg/mL 용액으로서 제공되고, 상기 각각의 mL는 약 20 mg 에토포시드, 약 2 mg 시트르산, 약 80 mg 폴리소르베이트 80, 약 650 mg 폴리에틸렌 글리콜 300, 및 탈수된 알콜 약 33.2% (v/v)를 함유한다.

[0224] 특정한 실시양태에서, 에토포시드는 제형화되어, 그의 패키지 삽입물에 따라 투여된다.

F. 미톡산트론을 함유하는 제약 조성물

[0226] 특정한 실시양태에서, 본원에는 미톡산트론 히드로클로라이드 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 미톡산트론 히드로클로라이드의 제약 조성물은 정맥내 투여용이다.

[0227] 특정한 실시양태에서, 조성물은 주사하기 전에 회색이 필요한 농축물로서 제공된다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 2 mg/mL 미톡산트론 유리 염기와 동량인 미톡산트론 히드로클로라이드, 염화나트륨 (약 0.80% w/v), 아세트산나트륨 (약 0.005% w/v), 빙초산 (약 0.046% w/v), 및 물을 포함하는 멸균 수용액이다. 한 실시양태에서, 조성물은 3.0 내지 4.5의 pH를 갖고, mL당 0.14 mEq의 나트륨을 함유한다. 특정한 실시양태에서, 조성물은 임의의 보존제를 함유하지 않는다.

[0228] 특정한 실시양태에서, 미톡산트론은 제형화되어, 그의 패키지 삽입물에 따라 투여된다.

사용 방법

[0230] 한 실시양태에서, 본원에는 대상체에게 돌연변이 IDH1 억제제 및 AML 유도 및 강화 요법의 조합물을 투여함으로써, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료 방법이 제공된다.

[0231] 한 실시양태에서, 돌연변이 IDH1 억제제는 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-디플루오로시클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-시아노페리딘-2-일)-N-(5-플루오로페리딘-3-일)-5-옥소페리딘-2-카르복사미드, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소체, 전구약물 또는 다형체 (화합물 2)이다.

[0232] 한 실시양태에서, 본원에는 대상체에게 치료 유효량의 화합물 2 및 AML 유도 요법 및 강화 요법을 투여하는 것을 포함하는, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML의 치료 방법이 제공된다.

[0233] 한 실시양태에서, 본원에는 대상체에게 치료 유효량의 화합물 2를 포함하는 제약 조성물 및 AML 유도 요법 및 강화 요법을 투여하는 것을 포함하는, IDH1의 돌연변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML의 치료 방법이 제공된다.

[0234] 한 실시양태에서, 본원에는 새로 진단된 AML, 이전에 치료되지 않은 AML, 골수이형성 증후군 (MDS)으로부터 유발되는 AML, 이전의 혈액학적 장애 (AHD)로부터 유발되는 AML 및 유전자독성 손상에 노출된 이후 유발되는 AML

로부터 선택된 AML의 치료 방법이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 유전자독성 손상은 방사선 및/또는 화학요법으로 인해 발생한다. 한 실시양태에서, 본원에는 방사선 및/또는 화학요법으로 인해 발생하는 유전자독성 손상에 노출된 이후 유발되는 AML의 치료 방법이 제공된다.

- [0235] 한 실시양태에서, 본원에는 새로 진단된 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0236] 한 실시양태에서, 본원에는 이전에 치료되지 않은 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0237] 한 실시양태에서, 본원에는 골수이형성 증후군 (MDS)으로부터 유발되는 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0238] 한 실시양태에서, 본원에는 이전의 혈액학적 장애 (AHD)로부터 유발되는 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0239] 한 실시양태에서, 본원에는 유전자독성 손상에 노출된 이후 유발되는 AML의 치료 방법이 제공된다.
- [0240] 한 실시양태에서, AML 유도 요법은 시타라빈 및 다우노루비신의 조합물이다. 한 실시양태에서, AML 유도 요법은 시타라빈 및 이다루비신의 조합물이다.
- [0241] 한 실시양태에서, AML 강화 요법은 시타라빈이다. 한 실시양태에서, AML 강화 요법은 미톡산트론 및 에토포시드의 조합물이다.
- [0242] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 AML의 치료 방법은 유도 단계 동안에 치료 유효량의 화합물 2를 경구로 및 시타라빈 및 다우노루비신을 정맥내로 투여한 후, 강화 단계 동안에 치료 유효량의 화합물 2를 경구로 및 시타라빈을 정맥내로 투여하는 것을 포함한다.
- [0243] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 AML의 치료 방법은 유도 단계 동안에 치료 유효량의 화합물 2를 경구로 및 시타라빈 및 이다루비신을 정맥내로 투여한 후, 강화 단계 동안에 치료 유효량의 화합물 2를 경구로 및 시타라빈을 정맥내로 투여하는 것을 포함한다.
- [0244] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 AML의 치료 방법은 유도 단계 동안에 치료 유효량의 화합물 2를 경구로 및 시타라빈 및 다우노루비신을 정맥내로 투여한 후, 강화 단계 동안에 미톡산트론 및 에토포시드를 정맥내로 투여하는 것을 포함한다.
- [0245] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 AML의 치료 방법은 유도 단계 동안에 치료 유효량의 화합물 2를 경구로 및 시타라빈 및 이다루비신을 정맥내로 투여한 후, 강화 단계 동안에 치료 유효량의 화합물 2를 경구로 및 미톡산트론 및 에토포시드를 정맥내로 투여하는 것을 포함한다.
- [0246] 한 실시양태에서, 화합물 2, 시타라빈 및 다우노루비신은 동시에 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2, 시타라빈 및 다우노루비신은 순차적으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2, 시타라빈 및 이다루비신은 동시에 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2, 시타라빈 및 이다루비신은 순차적으로 투여된다.
- [0247] 한 실시양태에서, 치료될 악성 종양은 IDH1의 돌연변이 대립유전자를 특징으로 하고, 여기서 IDH1 돌연변이는 환자에서 효소가 α 케토글루타레이트의 R(-)-2 히드록시글루타레이트로의 NAPH 의존성 환원을 촉매하는 새로운 능력을 제공한다. 이 실시양태의 한 측면에서, 돌연변이 IDH1은 R132X 돌연변이를 갖는다. 이 실시양태의 한 측면에서, R132X 돌연변이는 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S 및 R132G로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, R132X 돌연변이는 R132H 또는 R132C이다. 여전히 또 다른 측면에서, R132X 돌연변이는 R132H이다.
- [0248] 악성 종양은 IDH1의 아미노산 132에서 돌연변이의 존재 및 특이적 성질 (예를 들어, 상기 위치에서 존재하는 아미노산 변화)을 측정하기 위해 세포 샘플을 시퀀싱함으로써 분석할 수 있다.
- [0249] 이론에 구애되지 않고, 본 출원인은 IDH1의 돌연변이 대립유전자 (여기서, IDH1 돌연변이는 효소가 α 케토글루타레이트의 R(-)-2 히드록시글루타레이트로의 NAPH 의존성 환원을 촉매하는 새로운 능력을 제공함), 특히 IDH1의 R132H 돌연변이가 체내에서 그들의 세포 성질 또는 위치와 관계없이 모든 유형의 암의 하위 집합을 특징화한다는 것을 발견하였다. 따라서, 본원에 제공된 화합물, 조성물 및 방법은 이러한 활성을 부여하는 IDH1의 돌연변이 대립유전자, 특히 IDH1 R132H 또는 R132C 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 임의의 유형의 암을 치료하는데 유용하다.
- [0250] 한 실시양태에서 악성 종양은 진단 또는 치료 시점에서 적어도 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90%의 종양 세포가 IDH1 돌연변이, 특히 IDH1 R132H 또는 R132C 돌연변이를 보유하는 것인 종양이다.
- [0251] 한 실시양태에서, 악성 종양의 치료 효능은 대상체에서 2HG의 수준을 측정함으로써 모니터링된다. 전형적으로, 2HG의 수준은 치료하기 전에 측정되고, 여기서 상승된 수준은 화합물 2의 사용에 대한 지표이다. 상승된 수준

이 정립되면, 치료의 과정 동안에 및/또는 종결 이후에 2HG의 수준을 측정하여 효능을 정립한다. 특정한 실시 양태에서, 2HG의 수준은 치료의 과정 동안에 및/또는 종결 이후에만 측정된다. 치료의 과정 동안에 및 이후에 2HG 수준의 감소는 효능의 지표이다. 유사하게, 2HG 수준이 치료의 과정 동안에 또는 이후에 상승하지 않는다는 측정 또한 효능의 지표이다. 전형적으로, 2HG 측정치는 악성 종양 치료의 효능에 대한 다른 널리 알려진 측정, 예컨대 종양 및/또는 다른 암 관련 병변의 개수 및 크기의 감소, 대상체의 전반적인 건강의 개선, 및 악성 종양 치료 효능과 관련된 다른 생물지표와 함께 사용된다.

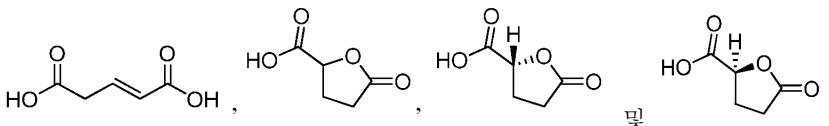
[0252] 2HG는 샘플에서 LC/MS에 의해 검출될 수 있다. 샘플을 메탄올과 80:20으로 혼합하고, 3,000 rpm에서 20분 동안 4°C에서 원심분리한다. 생성된 상청액을 수집하고, 2 히드록시글루타레이트 수준을 평가하기 위한 LC MS/MS 이전에 80°C에서 보관한다. 다양한 상이한 액체 크로마토그래피 (LC) 분리 방법을 이용할 수 있다. 각각의 방법을 음성 전기분무 이온화 (ESI, 3.0 kV)에 의해 다중 반응 모니터링 (MRM) 방식으로 작동하는 삼중 사극 질량 분광기에 커플링시킬 수 있으며, MS 파라미터는 주입된 대사를 표준 용액에 대해 최적화된다. 이전에 보고된 방법 (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153 64, 2007)의 변형에 따라 수성 이동상 중에서 이온쌍 형성제로서 10 mM 트리부틸 아민을 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 대사를 분리할 수 있다. 한 방법은 TCA 대사를의 분할을 허용한다: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t = 7, 95% B; t = 8, 0% B, 여기서 B는 100% 메탄올의 유기 이동상을 지칭한다. 또 다른 방법은 2 히드록시글루타레이트에 대해 특이적이며, 5분에 걸쳐 50% 내지 95% B (상기 정의된 완충제)의 빠른 선형 구배로 흐른다. 시너지 히드로(Synergi Hydro) RP, 100mm x 2 mm, 2.1 μm 입자 크기 (페노모넥스(Phenomenex))를 상기 기재된 바와 같이 컬럼으로 사용할 수 있다. 대사를 피크 면적을 공지된 농도의 순수한 대사를 표준과 비교함으로써 정량화될 수 있다. 13C 글루타민으로부터의 대사를 플러스 연구를 예를 들어 Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179 86, 2008에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다.

[0253] 한 실시양태에서, 2HG를 직접 평가한다.

[0254] 또 다른 실시양태에서, 분성 방법을 수행하는 과정에서 형성된 2HG의 유도체를 평가한다. 예를 들어, 이러한 유도체는 MS 분석에서 형성된 유도체일 수 있다. 유도체에는 산 부가물, 예를 들어 Na 부가물, 수화 변이체, 또는 예를 들어 MS 분석에서 형성된 염 부가물인 수화 변이체, 예를 들어 Na 부가물이 포함될 수 있다.

[0255] 또 다른 실시양태에서, 2HG의 대사 유도체를 평가한다. 그 예에는 2HG, 예컨대 2HG, 예를 들어 R-2HG와 상관관계가 있는 글루타레이트 또는 글루타메이트의 존재의 결과로서 축적되거나 상승되거나 감소된 종이 포함된다.

[0256] 예시적인 2HG 유도체에는 탈수된 유도체, 예컨대 하기 제공된 화합물 또는 그의 염 부가물이 포함된다:



[0257] [0258] 2HG는 유전성 대사 장애인 2-히드록시글루타르산 산뇨에서 축적되는 것으로 공지되어 있다. 이 질환은 2HG를 α-KG로 전환시키는 효소 2-히드록시글루타레이트 데히드로제나제의 결핍에 의해 유발된다 (Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). MRI 및 CSF 분석에 의해 평가시 2-히드록시글루타레이트 데히드로제나제 결핍을 가진 환자는 뇌에서 2HG가 축적되고, 백색질뇌병이 발병하며, 뇌 종양의 발병 위험이 증가한다 (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). 더욱이, 2HG의 상승된 뇌 수준은 증가된 ROS 수준을 초래하고 (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), 이는 잠재적으로 암 위험의 증가에 기여한다. 2HG가 NMDA 수용체 효능제로서 작용하는 능력은 이 효과에 기여할 수 있다 (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). 2HG는 또한 글루타메이트 및/또는 αKG 활용 효소를 경쟁적으로 억제함으로써 세포에 독성일 수 있다. 이들에는 아미노 및 핵산 생합성을 위한 글루타메이트 질소의 활용을 허용하는 트랜스아미나제, 및 αKG-의존성 프롤릴 히드록실라제, 예컨대 Hif1-알파 수준을 조절하는 것들이 포함된다.

[0259] 따라서, 또 다른 실시양태에 따라, 본원에는 대상체에게 화합물 2, 시타라빈 및 다우노루비신을 투여함으로써, 대상체에서 2-히드록시글루타르산 산뇨, 특히 D-2-히드록시글루타르산 산뇨를 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 본원에는 대상체에게 화합물 2, 시타라빈 및 이다루비신을 투여함으로써, 대상체에서 2 히드록시글루타르산 산뇨, 특히 D-2-히드록시글루타르산 산뇨를 치료하는 방법이 제공된다.

- [0260] 한 실시양태에서, 화합물 2, 시타라빈 및 다우노루비신으로 치료하기 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 악성 종양의 성장, 크기, 중량, 침습성, 단계 및/또는 다른 표현형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 2, 시타라빈 및 이다루비신으로 치료하기 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 악성 종양의 성장, 크기, 중량, 침습성, 단계 및/또는 다른 표현형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0261] 한 실시양태에서, 화합물 2, 시타라빈 및 다우노루비신으로 치료하기 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 악성 종양의 IDH1 유전자형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 2, 시타라빈 및 이다루비신으로 치료하기 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 악성 종양의 IDH1 유전자형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 이는 관련 기술분야의 일반적인 방법, 예컨대 DNA 시퀀싱, 면역 분석, 및/또는 2HG의 존재, 분포 또는 수준의 평가에 의해 달성될 수 있다.
- [0262] 한 실시양태에서, 화합물 2, 시타라빈 및 다우노루비신으로 치료하기 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 대상체에서 2HG 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 2, 시타라빈 및 이다루비신으로 치료하기 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 대상체에서 2HG 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 이는 분광 분석, 예를 들어 자기 공명-기제 분석, 예를 들어 MRI 및/또는 MRS 측정, 체액의 샘플 분석, 예컨대 혈청 또는 척수액 분석, 또는 외과용 재료의 분석, 예를 들어 질량 분광법에 의해 달성될 수 있다.
- [0263] 한 실시양태에서, 치료할 질환 및 대상체의 상태에 따라, 화합물 2를 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 임플란트), 흡입, 비축, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로로 투여할 수 있다. 화합물 2는 각각의 투여 경로에 적절한 제약 상 허용가능한 부형제, 담체, 아주반트 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 제형화될 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 경구 투여된다.
- [0264] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 투여되는 화합물 2의 양은 예를 들어 약 5 mg/일 내지 약 2,000 mg/일의 범위일 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 10 mg/일 내지 약 2,000 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 20 mg/일 내지 약 2,000 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 50 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 100 mg/일 내지 약 1,000 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 150 mg/일 내지 약 500 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 150 mg/일 내지 약 250 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 특정한 용량은 예를 들어 약 10 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 20 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 50 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 75 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 100 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 120 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 150 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 200 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 250 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 300 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 350 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 400 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 450 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 500 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 600 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 700 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 800 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 900 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 1,000 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 1,200 mg/일이다. 한 실시양태에서, 상기 용량은 약 1,500 mg/일이다. 특정한 실시양태에서, 특정한 용량은 예를 들어 약 10 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 20 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 50 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 75 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 100 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 120 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 150 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 200 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 250 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 300 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 350 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 400 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 450 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 500 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 600 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 700 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 800 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 900 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 1,000 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 1,200 mg/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 1,500 mg/일 이하이다.
- [0265] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물 또는 투여 형태 중 화합물 2의 양은 예를 들어 약 5 mg 내지 약 2,000 mg의 범위일 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 10 mg 내지 약 2,000 mg이다. 한

실시양태에서, 상기 범위는 약 20 mg 내지 약 2,000 mg이다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 50 mg 내지 약 1,000 mg이다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 50 mg 내지 약 500 mg이다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 50 mg 내지 약 250 mg이다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 100 mg 내지 약 500 mg이다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 150 mg 내지 약 500 mg이다. 한 실시양태에서, 상기 범위는 약 150 mg 내지 약 250 mg이다. 특정한 실시양태에서, 특정한 양은 예를 들어 약 10 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 20 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 50 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 75 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 100 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 120 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 150 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 200 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 250 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 300 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 350 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 400 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 450 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 500 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 600 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 700 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 800 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 900 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 1,000 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 1,200 mg이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 1,500 mg이다. 특정한 실시양태에서, 특정한 양은 예를 들어 약 10 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 20 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 50 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 75 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 100 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 120 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 150 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 200 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 250 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 300 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 350 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 400 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 450 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 500 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 600 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 700 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 800 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 900 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 1,000 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 1,200 mg 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 양은 약 1,500 mg 이하이다.

[0266] 한 실시양태에서, 화합물 2는 단일 용량, 예컨대 단일 볼루스 주사, 또는 경구 정제 또는 환제로서 전달될 수 있거나, 또는 시간에 걸쳐, 예컨대 시간에 걸쳐 연속 주입 또는 시간에 걸쳐 나누어진 볼루스 용량으로 전달될 수 있다. 한 실시양태에서, 필요에 따라, 예를 들어 환자가 안정한 질환 또는 퇴행을 경험할 때까지 또는 환자가 질환 진행 또는 허용 불가능한 독성을 경험할 때까지 화합물 2를 반복적으로 투여할 수 있다. 안정한 질환 또는 그의 결여는 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 환자의 증상 평가, 신체 검사, X-선, CAT, PET 또는 MRI 스캔을 이용하여 영상화된 종양의 가시화, 및 다른 흔히 허용되는 평가 방식에 의해 측정될 수 있다.

[0267] 특정한 실시양태에서, 화합물 2는 환자에게 주기로 투여된다 (예를 들어, 1주일 동안 매일 투여한 다음, 3주 이하 동안은 투여하지 않는 휴식 기간임). 주기 요법은 소정 기간 동안의 활성제 투여 이후, 소정 기간의 휴식 기간, 및 이 순차적 투여의 반복을 수반한다. 주기 요법은 내성의 발생을 감소시키고, 부작용을 피하거나 감소시키고/거나, 치료의 효능을 개선시킬 수 있다.

[0268] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 2를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 또는 40 초과의 주기로 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 1이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 2이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 3이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 4이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 5이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 6이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 7이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 8이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 9이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 10이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 11이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 12이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 13이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 14이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 15이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 16이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 17이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 18이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 19이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 20이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 21이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투

여되는 주기의 중앙값은 약 22이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 23이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 24이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 25이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 26이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 27이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 28이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 29이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 30이다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 30초파의 주기이다.

[0269] 특정한 실시양태에서, 치료 주기는 여러 일에 걸쳐 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 14일 초파) 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 화합물 2의 다중 용량을 포함하며, 임의적으로 치료 투여 휴식기 (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 초파)가 이어진다.

[0270] 한 실시양태에서, 치료될 질환 및 대상체의 상태에 따라, 시타라빈은 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 임플란트), 흡입, 비축, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 시타라빈은 각각의 투여 경로에 적절한 제약상 허용가능한 부형제, 담체, 아주반트 및 비허클과 함께 적합한 투여 단위로 제형화될 수 있다. 한 실시양태에서, 시타라빈은 정맥내로 투여된다.

[0271] 특정한 실시양태에서, 치료 주기는 여러 일에 걸쳐 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 14일 초파) 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 시타라빈의 다중 용량을 포함하며, 임의적으로 치료 투여 휴식기 (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 초파)가 이어진다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 2 내지 10일에 걸쳐 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 시타라빈의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 4 내지 8일에 걸쳐 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 시타라빈의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 4일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 시타라빈의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 5일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 시타라빈의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 6일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 시타라빈의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 7일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 시타라빈의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 8일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 시타라빈의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 9일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 시타라빈의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 10일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 시타라빈의 다중 용량을 포함한다.

[0272] 본원에 제공된 방법에 적합한 투여량은 예를 들어 치료 유효량 및 예방 유효량의 시타라빈을 포함한다. 예를 들어, 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 유도 단계 동안에 투여되는 시타라빈의 양은 예를 들어 약 10 mg/m²/일 내지 약 1,500 mg/m²/일의 범위일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈의 양은 약 50 mg/m²/일 내지 약 1,000 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈의 양은 약 100 mg/m²/일 내지 약 500 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈의 양은 약 150 mg/m²/일 내지 약 300 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈의 양은 약 150 mg/m²/일 내지 약 200 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 50 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 75 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 100 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 125 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 150 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 175 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 200 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 225 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 250 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 275 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 300 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 350 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 400 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 100 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 125 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 150 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 175 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 200 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 225 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 250 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 275 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 300 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 350 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 400 mg/m²/일 이하이다.

[0273]

특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 강화 단계 동안에 투여되는 시타라빈의 양은 예를 들어 약 0.1 g/m²/일 내지 약 25 g/m²/일의 범위일 수 있다. 예를 들어, 특정한 실시양태에서, 본원에서 제공된 방법에서 투여되는 시타라빈의 양은 예를 들어 약 0.5 g/m²/일 내지 약 15 g/m²/일의 범위일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈의 양은 약 1 g/m²/일 내지 약 10 g/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈의 양은 약 1 g/m²/일 내지 약 5 g/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈의 양은 약 1 g/m²/일 내지 약 2 g/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈의 양은 약 1 g/m²/일 내지 약 1.5 g/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈의 양은 약 2 g/m²/일 내지 약 3 g/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈의 특정한 용량은 약 0.1 g/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 0.5 g/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 1 g/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 1.5 g/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 2 g/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 2.5 g/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 3 g/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 4 g/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 5 g/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 시타라빈의 특정한 용량은 약 0.1 g/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 0.5 g/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 1 g/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 1.5 g/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 2 g/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 2.5 g/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 3 g/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 4 g/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 5 g/m²/일 이하이다.

[0274]

한 실시양태에서, 치료될 질환 및 대상체의 상태에 따라, 다우노루비신은 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 임플란트), 흡입, 비축, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 다우노루비신은 각각의 투여 경로에 적절한 제약상 허용가능한 부형제, 담체, 아주반트 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 제형화될 수 있다. 한 실시양태에서, 다우노루비신은 정맥내로 투여된다.

[0275]

특정한 실시양태에서, 치료 주기는 여러 일에 걸쳐 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 14일 초과) 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 다우노루비신의 다중 용량을 포함하며, 임의적으로 치료 투여 휴식기 (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 이어진다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 1 내지 8일에 걸쳐 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 다우노루비신의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 2 내지 6일에 걸쳐 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 다우노루비신의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 2일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 다우노루비신의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 3일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 다우노루비신의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 4일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 다우노루비신의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 5일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 다우노루비신의 다중 용량을 포함한다.

[0276]

본원에 제공된 방법에 적합한 투여량은 예를 들어 치료 유효량 및 예방 유효량의 다우노루비신을 포함한다. 예를 들어, 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 투여되는 다우노루비신의 양은 예를 들어 약 1 mg/m²/일 내지 약 500 mg/m²/일의 범위일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 다우노루비신의 양은 약 10 mg/m²/일 내지 약 300 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 다우노루비신의 양은 약 20 g/m²/일 내지 약 200 g/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 다우노루비신의 양은 약 30 mg/m²/일 내지 약 150 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 다우노루비신의 양은 약 40 mg/m²/일 내지 약 120 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 다우노루비신의 양은 약 50 mg/m²/일 내지 약 100 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 다우노루비신의 양은 약 60 mg/m²/일 내지 약 90 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 다우노루비신의 양은 약 70 mg/m²/일 내지 약 80 mg/m²/일이다.

[0277]

특정한 실시양태에서, 다우노루비신의 특정한 용량은 약 10 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 15 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 20 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 25 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 30 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 35 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 40 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 45 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 50 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 55 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 60 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 65 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 70 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 80 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 90 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약

100 mg/m²/일이다.

[0278] 특정한 실시양태에서, 다우노루비신의 특정한 용량은 약 10 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 15 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 20 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 25 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 30 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 35 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 40 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 45 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 50 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 55 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 60 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 70 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 80 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 90 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 100 mg/m²/일 이하이다.

[0279] 한 실시양태에서, 치료될 질환 및 대상체의 상태에 따라, 이다루비신은 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 임플란트), 흡입, 비축, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 다우노루비신은 각각의 투여 경로에 적절한 제약상 허용가능한 부형제, 담체, 아주반트 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 제형화될 수 있다. 한 실시양태에서, 다우노루비신은 정맥내로 투여된다.

[0280] 특정한 실시양태에서, 치료 주기는 여러 일에 걸쳐 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 14일 초과) 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 이다루비신의 다중 용량을 포함하며, 임의적으로 치료 투여 휴식기 (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 이어진다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 1 내지 8일에 걸쳐 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 이다루비신의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 2 내지 6일에 걸쳐 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 이다루비신의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 2일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 이다루비신의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 3일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 이다루비신의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 4일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 이다루비신의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 5일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 이다루비신의 다중 용량을 포함한다.

[0281] 본원에 제공된 방법에 적합한 투여량은 예를 들어 치료 유효량 및 예방 유효량의 이다루비신을 포함한다. 예를 들어, 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 투여되는 이다루비신의 양은 예를 들어 약 0.5 mg/m²/일 내지 약 50 mg/m²/일의 범위일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 이다루비신의 양은 약 1 mg/m²/일 내지 약 25 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 이다루비신의 양은 약 2 mg/m²/일 내지 약 20 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 이다루비신의 양은 약 3 mg/m²/일 내지 약 15 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 이다루비신의 양은 약 5 mg/m²/일 내지 약 14 mg/m²/일이다. 특정한 실시양태에서, 이다루비신의 양은 약 10 mg/m²/일 내지 약 13 mg/m²/일이다.

[0282] 특정한 실시양태에서, 이다루비신의 특정한 용량은 약 1 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 2 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 3 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 4 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 5 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 6 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 7 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 8 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 9 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 10 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 11 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 12 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 13 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 14 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 15 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 16 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 17 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 18 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 19 mg/m²/일이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 120 mg/m²/일이다.

[0283] 특정한 실시양태에서, 이다루비신의 특정한 용량은 약 1 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 2 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 3 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 4 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 5 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 6 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 7 mg/m²/일 이하이다. 한 실시양

태에서, 특정한 용량은 약 $8 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $9 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $11 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $12 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $13 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $14 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $15 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $16 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $17 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $18 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $19 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $20 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다.

[0284]

한 실시양태에서, 치료될 질환 및 대상체의 상태에 따라, 미톡산트론은 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 임플란트), 흡입, 비축, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 미톡산트론은 각각의 투여 경로에 적절한 제약상 허용가능한 부형제, 담체, 아주반트 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 제형화될 수 있다. 한 실시양태에서, 미톡산트론은 정맥내로 투여된다.

[0285]

특정한 실시양태에서, 치료 주기는 여러 일에 걸쳐 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 14일 초과) 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함하며, 임의적으로 치료 투여 휴식기 (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 이어진다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 1 내지 15일에 걸쳐 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 2 내지 10일에 걸쳐 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 2일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 3일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 4일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 5일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 6일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 7일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 8일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다.

[0286]

본원에 제공된 방법에 적합한 투여량은 예를 들어 치료 유효량 및 예방 유효량의 미톡산트론을 포함한다. 예를 들어, 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 투여되는 미톡산트론의 양은 예를 들어 약 $0.5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 약 $50 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 의 범위일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 미톡산트론의 양은 약 $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 약 $25 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 특정한 실시양태에서, 미톡산트론의 양은 약 $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 약 $20 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 특정한 실시양태에서, 미톡산트론의 양은 약 $10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 내지 약 $15 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다.

[0287]

특정한 실시양태에서, 미톡산트론의 특정한 용량은 약 $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $2 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $3 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $4 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $6 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $7 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $8 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $9 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $11 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $12 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $13 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $14 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $15 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $16 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $17 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $18 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $19 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $20 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이다.

[0288]

특정한 실시양태에서, 미톡산트론의 특정한 용량은 약 $1 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $2 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $3 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $4 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $5 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $6 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $7 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $8 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $9 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $10 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $11 \text{ mg/m}^2/\text{일}$ 이하이다.

이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $12 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $13 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $14 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $15 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $16 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $17 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $18 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $19 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $20 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다.

[0289] 한 실시양태에서, 치료될 질환 및 대상체의 상태에 따라, 에토포시드는 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 대조내 주사 또는 주입, 희화 주사, 또는 임플란트), 흡입, 비축, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 에토포시드는 각각의 투여 경로에 적절한 제약상 허용가능한 부형제, 담체, 아주반트 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 제형화될 수 있다. 한 실시양태에서, 에토포시드는 정맥내로 투여된다. 한 실시양태에서, 에토포시드는 경구 투여된다.

[0290] 특정한 실시양태에서, 치료 주기는 여러 일에 걸쳐 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 14일 초과) 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 에토포시드의 다중 용량을 포함하며, 임의적으로 치료 투여 휴식기 (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 이어진다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 1 내지 15일에 걸쳐 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 에토포시드의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 2 내지 10일에 걸쳐 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 에토포시드의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 2일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 에토포시드의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 3일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 에토포시드의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 4일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 5일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 6일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 7일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 주기는 8일 동안 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 미톡산트론의 다중 용량을 포함한다.

[0291] 본원에 제공된 방법에 적합한 투여량은 예를 들어 치료 유효량 및 예방 유효량의 에토포시드를 포함한다. 예를 들어, 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 투여되는 에토포시드의 양은 예를 들어 약 $10 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 내지 약 $1000 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 의 범위일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 에토포시드의 양은 약 $50 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 내지 약 $500 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다. 특정한 실시양태에서, 에토포시드의 양은 약 $75 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 내지 약 $250 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다. 특정한 실시양태에서, 에토포시드의 양은 약 $100 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 내지 약 $200 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다.

[0292] 특정한 실시양태에서, 에토포시드의 특정한 용량은 약 $10 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $25 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $50 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $75 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $100 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $125 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $150 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $175 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $200 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이다.

[0293] 특정한 실시양태에서, 에토포시드의 특정한 용량은 약 $10 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $25 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $50 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $75 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $100 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $125 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $150 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $175 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다. 한 실시양태에서, 특정한 용량은 약 $200 \text{ mg/m}^3/\text{일}$ 이하이다.

[0294] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1 및 유도 요법을 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 또는 30 초과의 주기로 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 1이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 2이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 3이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 4이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 5이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 6이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 7이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 8이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 9이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 10이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 11이다.

다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 12이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 13이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 14이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 15이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 16이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 17이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 18이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 19이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 20이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 21이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 22이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 23이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 24이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 25이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 26이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 27이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 28이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 29이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 30이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 30 초과의 주기이다.

[0295] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화합물 1 및 강화 요법을 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 또는 30 초과의 주기로 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 환자 그룹당 투여되는 주기의 중앙값은 약 1이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 2이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 3이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 4이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 5이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 6이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 7이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 8이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 9이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 10이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 11이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 12이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 13이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 14이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 15이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 16이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 17이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 18이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 19이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 20이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 21이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 22이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 23이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 24이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 25이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 26이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 27이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 28이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 29이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 30이다. 한 실시양태에서, 주기의 중앙값은 약 30 초과의 주기이다.

[0296] 한 실시양태에서, 화합물 2는 1일 1회 경구로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 각각의 28일 주기의 1-28일에 투여된다. 한 실시양태에서, 50 mg의 화합물 2는 1일 1회 경구로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 100 mg의 화합물 2는 1일 1회 경구로 투여된다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 200 mg의 화합물 2는 1일 1회 경구로 투여된다.

[0297] 한 실시양태에서, 유도 요법은 시타라빈을 7일 동안 투여하고 다우노루비신을 3일 동안 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 유도 요법은 시타라빈을 7일 동안 투여하고 이다루비신을 3일 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0298] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서, 유도 주기는 이전의 유도 주기로부터 35일 이내에 반복될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서, 유도 주기는 골수 흡인/생검 이후 14일 후에 반복될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서, 유도 주기는 이전의 유도 주기로부터 35일 이내에 시작하는 5일 동안 시타라빈의 투여 및 2일 동안 다우노루비신 또는 이다루비신의 투여에 의해 반복될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서, 유도 주기는 골수 흡인/생검 이후 14일 후에 시작하는 5일 동안 시타라빈의 투여 및 2일 동안 다우노루비신 또는 이다루비신의 투여에 의해 반복될 수 있다.

[0299] 한 실시양태에서, 강화 요법은 시타라빈을 3일 동안 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 강화 요법은 시타라빈을 주기의 1, 3 및 5일에 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 강화 요법은 미톡산트론 및 에토포시드를 5일 동안 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서, 강화 주기는 28-42 이내로 수행될 수 있다.

[0300] 실시예

[0301] 실시예 1. IDH1 및/또는 IDH2 돌연변이를 갖는 새로 진단된 급성 골수성 백혈병을 가진 환자에서 유도 요법 및 강화 요법과 조합된 화합물 1 및 화합물 2의 A상 1상, 다중심, 개방 표지, 안전성 연구

[0302] 목적

[0303] 주요 목적:

- [0304] 이소시트레이트 테히드로게나제-1 (IDH1) 및/또는 이소시트레이트 테히드로게나제-2 (IDH2) 돌연변이를 갖는 새로 진단된 급성 골수성 백혈병 (AML)을 가진 환자에서 유도 및 강화 요법과 함께 투여될 때 2-메틸-1-[4-[6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 (이후 화합물 1) 및 화합물 2의 안전성 및 용인성을 측정한다.
- [0305] 부차적인 목적:
- [0306] AML 유도 요법 및 강화 요법과 함께 투여될 때 혈장 샘플 중에서 화합물 1 및 화합물 2의 약동학 (PK)을 특징화하고;
- [0307] AML 유도 및 강화 요법과 함께 투여될 때 화합물 1 및 화합물 2의 2상 권장 용량 (RP2D)을 정립하고;
- [0308] 혈장 중 2-히드록시글루타레이트 (2-HG) 수준을 평가하고;
- [0309] AML 유도 및 강화 요법과 조합된 화합물 1의 임상적 활성을 평가한다.
- [0310] **연구 결과 측정**
- [0311] 안전성 결과 측정
- [0312] 안전성은 하기에 의해 평가될 것이다:
- [0313] 용량 제한 독성 (DLT);
- [0314] 유해 사례 (AE), 중증 유해 사례 (SAE), 및 중단을 초래하는 AE;
- [0315] 안전성 실험실 시험 결과, 신체 검사, 바이탈 사인, 12-리드 심전도 (ECG), 좌심실 박출률 (LVEF), 및 동부 협력 종양학 그룹 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 수행 상태 (PS);
- [0316] 약물 노출, 예컨대 용량 강도 및 용량 변경.
- [0317] 약동학 및 약력학 결과 측정
- [0318] 화합물 1 및 화합물 2의 PK 및 PD 프로파일은 하기에 의해 평가될 것이다:
- [0319] 화합물 1 및 화합물 2, 및 화합물 1의 주요 대사물의 혈장 농도 및 PK 파라미터;
- [0320] 시간에 걸쳐 화합물 1 및 화합물 2의 혈장 농도에 대한 2-HG의 혈장 농도.
- [0321] 임상적 활성 결과 측정
- [0322] AML 유도 및 강화 요법과 조합된 화합물 1 및 화합물 2의 임상적 활성을 하기에 의해 평가될 것이다:
- [0323] 완전 관해율 (CRR);
- [0324] 객관적 반응률 (ORR), 예컨대 완전 관해 (CR), 불완전한 혈액학적 회복을 갖는 CR - 호중구 및/또는 혈소판 (CR_i [불완전한 혈소판 회복 (CR_p)을 갖는 CR을 포함함]), 부분 관해 (PR), 및 형태학적 백혈병 없는 상태 (MLFS);
- [0325] 반응 지속시간 (DOR) 및 CR의 지속시간 (DOCR);
- [0326] 반응까지의 시간 (TTR) 및 CR까지의 시간 (TTCR);
- [0327] 무사건 생존 (EFS);
- [0328] 전체 생존 (OS).
- [0329] **연구 설계**
- [0330] AML 유도 및 강화 요법과 조합된 화합물 1 및 화합물 2의 안전성을 평가하기 위한 화합물 1 및 화합물 2의 개방 표지, 다중심, 1상 임상 실험이다. 연구는 IDH1 돌연변이를 가진 환자에서 1 용량 수준의 화합물 2, 및 IDH2 돌연변이를 가진 환자에서 2 용량 수준의 화합물 1을 평가할 것이다. 화합물 1 또는 화합물 2를 2가지 유형의 AML 유도 요법 (시타라빈을 다우노루비신 또는 이다루비신과 함께) 및 2가지 유형의 AML 강화 요법 (미토산트론을 에토포시드와 함께 [ME], 또는 시타라빈)과 함께 투여할 것이다. 이중 IDH1 및 IDH2 돌연변이를 가진 환자의 경우, 화합물 1 또는 화합물 2로의 할당은 연구자 및 의학적 모니터 결정에 기초할 것이다.

- [0331] 환자는 하기와 같이 처리될 것이다:
- [0332] 모든 환자는 유도 요법 (7+3 시타라빈, 다우노루비신/이다루비신)을 화합물 1 또는 화합물 2와 조합하여 제공받을 것이다;
- [0333] 유도 요법의 1 주기 이후, 환자는 기관의 실무에 따라 주어진 제2 유도 주기를 이행할 수 있다 (즉, 7+3 반복, 또는 약화된 용량 또는 스케줄의 7+3, 예컨대 5+2 시타라빈, 다우노루비신/이다루비신). 제2 유도 주기는 골수 흡인/생검 (수행하는 경우) 14일 이후에 및 제1 유도의 1일째 이후 35일 이내에 시작할 수 있다;
- [0334] 최대 2회의 유도 이후 CR 또는 CRi (CRp 포함)를 달성하지 않는 환자는 연구를 중단할 것이다;
- [0335] 유도 요법의 마지막에 CR 또는 CRi (CRp 포함)를 달성하는 환자는 강화 요법 (ME, 또는 중간 용량 시타라빈의 4 주기까지)을 화합물 1 또는 화합물 2와 조합하여 제공받을 것이다. 강화 치료는 마지막 유도 주기에서 혈액학적 회복 이후 대략 2주 이내에, 또는 제1 유도 주기의 1일째 이후 12주 이내에 시작해야 한다;
- [0336] 강화 요법을 완료하고 CR 또는 CRi (CRp 포함)를 나타내는 환자는 유지 요법을 계속하고, 제1 유도 주기의 1일 째부터 1년까지 동안 또는 연구자 및 의학적 모니터 결정에 기초하여 허용 불가능한 독성의 재발성 발병 또는 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)이 있을 때까지 화합물 1 또는 화합물 2의 매일 치료를 제공받을 것이다.
- [0337] 반응은 국제 실무 그룹(International Working Group, IWG) 기준에 기초하여 연구자에 의해 평가될 것이다.
- [0338] 각각의 환자가 제공받는 유도 요법 및/또는 강화 요법의 유형은 연구자 재량 및/또는 개방 코호트에 기초할 것이다.
- [0339] 각각의 유형의 유도 요법의 등록은, 화합물 1 및 화합물 2 그룹의 경우 다우노루비신과 시타라빈 및 이다루비신과 시타라빈에 대해 6명의 DLT 평가가능한 환자의 제1 코호트에서 동시에 수행될 것이다. 강화 요법의 경우, 최소 6명의 평가가능한 환자 각각은 시타라빈 1-1.5 g/m² 또는 ME를 제공받을 것이다. 양호한 위험도 세포유전학을 갖는 환자는 2-3 g/m² 시타라빈을 제공받을 것이고; 이 그룹에 필요한 환자의 최소 인원은 없다.
- [0340] 용량 제한 독성의 정의
- [0341] 용량 제한 독성은 단일 기여자로서 또는 다우노루비신, 이다루비신 또는 시타라빈과 조합된 화합물 1 또는 화합물 2와 관련이 있는 것으로 연구자에 의해 고려되고 임상적으로 유의한 하기 임의의 AE로서 정의된다.
- [0342] 혈액학적: 장기적인 골수억제, 등급 4, 지속된 백혈병의 부재하에 호중구감소증 또는 혈소판감소증이 제1 유도 주기의 1일째부터 ≥42일 지속됨 (유해 사례에 대한 국립 암 연구소의 공통 용어 기준 [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE], 버전 4.03에 의해, 백혈병-특이적 기준, 즉, 백혈병의 증거없이 연구 약물의 시작으로부터 28일째 또는 그 이후에 골수 세포총설도(marrow cellularity) <5%). 혈구감소증에 대해 백혈병-특이적 등급화가 이용되어야 한다 (기준선으로부터의 백분율 감소를 기준으로: 50 내지 75% = 등급 3, >75% = 등급 4).
- [0343] 비혈액학적: 모든 독성 ≥등급 3, 근본적인 AML 또는 상기 질환의 합병증 또는 골수억제 치료로 인한 것이 아님, 화합물 1을 제공받는 UGT1A1 돌연변이를 가진 대상체에서 혈액 빌리루빈 증가는 ≥등급 3의 예외임. 단리된 혈액 빌리루빈 증가가 화합물 1을 제공받는 UGT1A1 돌연변이를 가진 대상체에서 확인된 적이 있었기 때문에, >5× 정상 상한 (ULN)의 혈액 빌리루빈 증가는 이를 대상체에서 DLT로 고려될 수 있다.
- [0344] DLT의 정의에는, 하기를 비롯하여 이로 제한되지 않는, 안트라시클린 및 시타라빈에 의한 치료의 예상된 전신성 및 감염성 합병증이 포함되지 않는다:
- [0345] 종합 비경구 영양을 요하는 거식증;
- [0346] 침상 휴식을 요하는 피로;
- [0347] 위장의 감염성 합병증, 예컨대 대장염, 맹장염, 점막염, 구내염;
- [0348] 14일 이내에 기준선으로 되돌아가는 간 기능 검사 (LFT) 상승, 대사 또는 전해질 실험실 이상.
- [0349] 후원자, 의학적 모니터 및 참여 연구자의 대표자를 비롯한 임상 연구 팀은 또한 DLT 기준에 의해 명시적으로 정의되지 않은 임의의 응급 독성을 검토하여 DLT 지정이 타당한지를 결정할 것이다.
- [0350] 독성 중증도는 NCI CTCAE 버전 4.03에 따라 등급화될 것이다. 화합물 1 또는 화합물 2와 관련이 없는 것으로

확실하게 결정될 수 없는 모든 AE는 DLT의 결정과 관련이 있는 것으로 고려되며 임상 연구 팀에 의해 검토될 것이다.

[0351] **DLT-평가가능한 환자**

유도 요법의 경우 DLT-평가가능한 환자는, 유도 요법의 제1 용량으로부터 처음 28일 내에 유도 화학요법의 제1 주기의 모든 용량 및 화합물 1 또는 화합물 2 용량의 적어도 75%를 제공받았거나 또는 처음 28일 동안 DLT를 경험한 환자로서 정의된다. 또한, DLT-평가가능한 것으로 고려되기 위해서는 환자가 제1 유도의 1일째 내지 3일째에 3가지 모든 화합물 1 또는 화합물 2 용량, 및 4일째 내지 7일째에 적어도 2가지 화합물 1 또는 화합물 2 용량을 복용해야 한다. 외래 치료 동안에 화합물 1 및 화합물 2 용량에 대한 세부사항을 기록하기 위해 환자 일기를 사용할 것이다.

[0353] **유도 요법에 대한 안전성 평가**

이 연구는 화합물 1 및 화합물 2 용량 결정을 위해 표준 "3+3" 설계와 유사한 "6+6" 설계를 이용할 것이지만, 각각의 용량 수준에서 더 많은 환자를 평가하기 때문에 RP2D의 식별에 대한 정확도가 높아진다. 각각의 용량 코호트는 용량 수준 1에서 시작하는 6명의 DLT-평가가능한 환자를 등록하는 것을 계획할 것이다. 용량의 단계적 증대 또는 단계적 축소 결정은 각각의 유형의 유도 조합물 요법 (즉, 시타라빈을 다우노루비신 또는 이다루비신과 함께)에 대해 독립적으로 이루어질 것이다. 화합물 2의 경우, 용량 수준 -1을 허용하는 1 단계적 용량 축소만이 있다. 화합물 1의 경우, 용량 수준 2를 허용하는 1 단계적 용량 증대가 있고, 용량 수준 -1을 허용하는 1 단계적 용량 축소가 있다.

[0355] **화합물 1 용량 평가에 대한 지침:**

6명의 환자 중 0 또는 1명이 현재 용량 수준에서 DLT를 경험하는 경우, 해당 용량은 해당 유도 방식에 대해 안전한 것으로 선언될 것이다. 용량 수준 1인 경우, 수준 1이 강화에서도 안전한 것으로 결정되면, 단계적 용량 증대가 수준 2로 진행될 것이다 (하기 참고). 이어서, 이 용량에서 강화의 평가 및 안전성의 추가의 평가를 위해 필요에 따라 대략 6명 추가의 환자를 용량 수준 1에서 등록할 것이다.

[0357] 6명의 환자 중 2명이 DLT를 경험하는 경우, 이 용량 수준에서 총 12명의 환자를 위해 6명 추가의 환자로 코호트가 확장될 것이다.

[0358] 12명의 환자 중 3명 이하가 DLT를 경험하는 경우, 현재 용량 수준은 유도를 위해 안전한 것으로 선언될 것이다. 용량 수준 1인 경우, 수준 1이 강화에서도 안전한 것으로 결정되면, 단계적 용량 증대가 수준 2로 진행될 것이다.

[0359] 12명의 환자 중 4명 이상이 용량 수준 1에서 DLT를 경험하는 경우, 단계적 용량 축소가 용량 수준 -1로 진행될 것이다. 12명의 환자 중 4명 이상이 용량 수준 2에서 DLT를 경험하는 경우, 용량 수준 1로 되돌릴 것이다. 12명의 환자 중 4명 이상이 용량 수준 -1에서 DLT를 경험하는 경우, 해당 유도 방식은 추가의 등록이 마감될 것이다.

[0360] 6명의 환자 중 3명 이상이 용량 수준 1에서 DLT를 경험하는 경우, 단계적 용량 축소가 용량 수준 -1로 진행될 것이다. 6명의 환자 중 3명 이상이 용량 수준 2에서 DLT를 경험하는 경우, 용량 수준 1로 되돌릴 것이다. 6명의 환자 중 3명 이상이 용량 수준 -1에서 DLT를 경험하는 경우, 해당 유도 방식은 추가의 등록이 마감될 것이다.

[0361] **화합물 2 용량 평가에 대한 지침:**

[0362] 화합물 2의 경우 단계적 용량 증대 없음.

[0363] 6명의 환자 중 0 또는 1명이 용량 수준 1에서 DLT를 경험하는 경우, 해당 용량은 해당 유도 방식에 대해 안전한 것으로 선언될 것이다. 이 용량에서 강화의 평가 및 안전성의 추가의 평가를 위해 필요에 따라 대략 6명 추가의 환자를 이 용량 수준에서 등록할 것이다.

[0364] 6명의 환자 중 2명이 용량 수준 1에서 DLT를 경험하는 경우, 이 용량 수준에서 총 12명의 환자를 위해 6명 추가의 환자로 코호트가 확장될 것이다.

[0365] 12명의 환자 중 3명 이하가 DLT를 경험하는 경우, 용량 수준 1은 유도에 대해 안전한 것으로 선언될 것이다.

[0366] 12명의 환자 중 4명 이상이 용량 수준 1에서 DLT를 경험하는 경우, 단계적 용량 축소가 용량 수준 -1로 진행될

것이다.

[0367] 6명의 환자 중 3명 이상이 DLT를 경험하는 경우, 단계적 용량 축소가 용량 수준 -1로 진행될 것이다.

[0368] 용량 수준 -1로 용량이 단계적 축소되는 경우, 해당 용량의 평가는 상기 기재된 바와 같이 일어날 것이다. 6명의 환자 중 3명 이상 또는 12명의 환자 중 4명 이상이 용량 수준 -1에서 DLT를 경험하는 경우, 해당 유도 방식은 추가의 등록이 마감될 것이다.

[0369] 강화 요법에 대한 안전성 평가

[0370] 6명의 환자가 적어도 28일의 강화 치료를 완료하였거나 또는 독성으로 인해 중단하였을 때, 각각의 용량 수준에서 강화 요법의 안전성이 정기적으로 검토되고 평가될 것이다. 모든 이용가능한 안전성 데이터를 평가하여, 해당 용량이 안전하고 용인가능한지를 결정할 것이다.

[0371] 화합물 1의 경우, 200 mg으로의 단계적 용량 증대는, 100 mg이 유도 (다우노루비신과 시타라빈, 또는 이다루비신과 시타라빈) 및 강화 (시타라빈 1-1.5 g/m² 또는 ME) 둘 다에 대해 안전한 것으로 결정되는 것을 필요로 한다. 다우노루비신 + 시타라빈 + 화합물 1 100 mg이 안전한 것으로 여겨지는 경우에, 다우노루비신 + 시타라빈 + 화합물 1 200 mg 유도 코호트가 개시될 것이고, 이다루비신 + 시타라빈 + 화합물 1 100 mg이 안전한 것으로 여겨지는 경우에, 이다루비신 + 시타라빈 + 화합물 1 200 mg 유도 코호트가 개시될 것이다. 시타라빈 1-1.5 g/m² (또는 시타라빈 2-3 g/m²) + 화합물 1 100 mg이 안전한 것으로 여겨지는 경우에, 시타라빈 1-1.5 g/m² (및 시타라빈 2-3 g/m²) + 화합물 1 200 mg 강화 코호트가 개시될 것이고, ME + 화합물 1 100 mg이 안전한 것으로 여겨지는 경우에, ME + 화합물 1 200 mg 강화 코호트가 개시될 것이다.

[0372] 중간 안전성 검토

[0373] 각각의 유도 용량 코호트를 완료한 후에 (즉, 모든 코호트 환자는 그들의 DLT 범위를 완성하였음) 및 처음 6명의 평가가능한 강화 환자가 적어도 28일의 치료를 완료하였거나 독성으로 인해 중단하였을 때, 중간 안전성 검토를 수행할 것이다.

[0374] 안전성 평가는 하기를 포함한다:

[0375] DLT를 비롯한 관찰된 독성;

[0376] AE/SAE의 검토;

[0377] PK/PD 데이터;

[0378] 심장 및 실험실 데이터의 검토;

[0379] 골수 흡인/생검.

[0380] 안전성 평가는 임상 연구 팀에 의해 이루어질 것이다. 화합물 1 또는 화합물 2의 용량 감소는 환자 안전성을 위해 또는 후원자와 논의하여 연구자의 재량에 따라 초기에 이루어질 수 있다.

[0381] 연구 약물

[0382] 화합물 1 또는 화합물 2의 단일 용량은 다우노루비신/이다루비신 및 시타라빈 이전에 유도 1일째에 경구로 투여 될 것이고, 치료 중단 또는 연구 마지막까지 매일 투여될 것이다. 화합물 1 또는 화합물 2의 용량은 매일 대략 동일한 시간에 예정된 용량의 ±4 시간 이내에 복용되어야 한다. 각각의 화합물 1의 1일 용량은 금식 (물은 허용됨) 2시간 후에 복용되어야 하고, 식품 섭취는 화합물 1 투여후 적어도 1시간 동안은 피해야 한다. 모든 환자는 그레이프프루트 및 그레이프프루트 제품을 피하도록 권고된다.

[0383] IDH1 돌연변이를 가진 환자에게 투여되는 화합물 2의 용량은 500 mg일 것이다 (DLT로 인해 250 mg으로의 용량 감소가 없는 한). IDH2 돌연변이를 가진 환자에게 투여되는 화합물 1의 용량은, 환자가 연구에 대한 자격을 얻을 때 등록을 위해 용량 코호트가 개시되는 것에 의존할 것이다. 용량 수준은 7로 제공된다. 화합물 1에 대한 유도 또는 강화 요법 동안에 환자내 단계적 용량 증대는 허용되지 않을 것이다.

[0384] 강화 이후에 유지 요법을 계속하는 환자는 제1 유도 주기의 1일째부터 1년까지 매일 화합물 1 또는 화합물 2를 제공받을 수 있다. 화합물 2를 제공받는 환자는 그들의 현재 용량에서 치료를 계속할 것이다. 화합물 1 100 mg을 제공받는 환자는 그들의 현재 용량에서 치료를 계속할 수 있거나, 또는 해당 용량이 유도 및 강화에서 안전한 것으로 정립되었으면 200 mg으로의 단계적 용량 증대를 가질 수 있다. 화합물 1에 의한 유지 동안에 200

mg으로의 환자내 단계적 용량 증대는 의학적 모니터에 의해 확인되어야 한다.

[0385] 임상 연구 팀에 의해 동의된 바와 같이, 동시 코호트에서 상이한 스케줄을 이용하는 동일한 총 1일 용량의 투여를 비롯하여, 화합물 1 또는 화합물 2에 대한 대안적인 용량 스케줄을 분석할 수 있다.

표 7. 화합물 1에 대한 용량 수준

화합물 1 (IDH2 돌연변이)	
용량 수준	용량
-1	50 mg
1	100 mg
2	200 mg

[0387]

표 8. 화합물 2에 대한 용량 수준

화합물 2 (IDH1 돌연변이)	
용량 수준	용량
-1	250 mg
1	500 mg

[0389]

표 9. 화합물 1 또는 화합물 2를 사용하는 유도 스케줄

치료	1일째	2일째	3일째	4-7일째	8-28일째 ^{a,b}
IV 시타라빈 200 mg/m ² ^c	X	X	X	X	
IV 다우노루비신 60 mg/m ² ; 또는 IV 이다루비신 12 mg/m ² ^c	X	X	X		
경구 화합물 1 또는 화합물 2	X	X	X	X	X

[0391]

[0392] a. 환자는 기관의 실무에 따라 골수 흡인/생검 (수행하는 경우) 14일 이후에 및 제1 유도의 1일째 이후 35일 이내에 시작하는 제2 유도 주기를 이행할 수 있다 (즉, 7+3 반복, 또는 약화된 용량 또는 스케줄의 7+3, 예컨대 5+2 시타라빈, 다우노루비신/이다루비신);

[0393]

b. 환자는 유도 주기(들)의 모든 날에 화합물 1 또는 화합물 2를 복용해야 한다 (즉, 유도 주기가 28일보다 긴 경우 주기의 마지막 날까지).

[0394]

c. 처방 정보에 의해 지시되는 바와 같이 시타라빈, 다우노루비신 및/또는 이다루비신에 대한 용량 조정이 이루어질 수 있다.

[0395]

표 10. 화합물 1 또는 화합물 2를 이용하는 강화 스케줄

치료	1일째	2일째	3일째	4일째	5일째	6-28일째 ^a
IV 시타라빈 ^b ; 또는 미톡산트론 10 mg/m ² 및 에토포시드 100 mg/m ² ^{c,d}	X	X	X	X	X	
경구 화합물 1 또는 화합물 2	X	X	X	X	X	X

[0396]

[0397] a. 각각의 강화 주기에 대해 28 내지 42일의 범위가 허용된다. 환자는 강화 주기(들)의 모든 날에 화합물 1 또는 화합물 2를 복용해야 한다 (즉, 강화 주기가 28일보다 긴 경우 주기의 마지막 날까지).

[0398] b. 시타라빈은 1-3일째에 $1 \text{ g}/\text{m}^2$ 내지 $1.5 \text{ g}/\text{m}^2$ IV q12h 용량으로 제공될 것이다. 양호한 위험도 세포유전학을 갖는 환자는 1-3일째에 또는 1, 3 및 5일째에 2-3 g/m^2 IV q12h 용량으로 보다 고용량의 시타라빈을 제공받을 수 있다. 환자는 4 강화 주기까지 시타라빈을 제공받을 수 있다.

[0399] c. 미톡산트론 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 및 에토포시드 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 는 기관의 실무에 따라 강화 방식으로 선택될 수 있다.

[0400] d. 처방 정보에 의해 지시되는 바와 같이 시타라빈, 미톡산트론 및/또는 에토포시드에 대한 용량 조정이 이루어질 수 있다.

[0401] 추정된 환자 인원

[0402] 대략 총 72명의 DLT 평가가능한 환자 ($7+3$ 유도 요법의 각각의 유형마다 화합물 1 또는 화합물 2의 각각의 용량 수준에서 대략 12명의 환자가 필요함)가 이 연구에 등록할 것이다. DLT 평가 기간 동안에 20%까지의 탈락을 고려하여, 대략 총 90명까지의 환자가 이 연구에 등록할 것이다. 추가의 환자는 DLT에 대해 평가할 수 없는 환자를 대체하거나, 강화 코호트를 채우거나, 안전성, PK, PK/PD 또는 예비 임상적 활성을 추가로 분석하기 위한 용량 수준에서 등록할 수 있다.

[0403] 포함 기준

[0404] 환자는 하기 기준을 충족하는 경우에 연구에 포함될 자격이 있다:

[0405] ≥ 18 세의 나이;

[0406] WHO 기준에 따라 정의되는 이전에 치료되지 않은 AML (신규한 또는 속발성), APL [$t(15;17)$ 을 갖는 AML] 제외, 유도 요법에 이어 강화 요법을 위해 예정된 국부적으로 입증된 IDH1 및/또는 IDH2 유전자 돌연변이. 속발성 AML은 골수이형성 증후군 (MDS) 또는 이전의 혈액학적 장애 (AHD) 이후 유발되는 AML, 또는 방사선 및/또는 화학요법을 비롯한 유전자독성 손상에 노출된 이후 유발되는 AML로서 정의된다. 환자는 MDS에 대해 저메틸화제 (HMA)로 미리 처리될 수 있다;

[0407] 0 내지 2의 ECOG PS;

[0408] 하기의 의해 입증되는 적절한 간 기능:

[0409] 혈청 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, 길버트(Gilbert) 질환, UGT1A1에서의 유전자 돌연변이 (화합물 1을 제공받을 환자의 경우에만), 또는 의학적 모니터에 의한 승인 이후 백혈병 수반으로 인한 것으로 고려되지 않는 한;

[0410] 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT), 및 알칼리 포스파타제 (ALP) $\leq 3.0 \times \text{ULN}$, 의학적 모니터에 의한 승인 이후 백혈병 수반으로 인한 것으로 고려되지 않는 한;

[0411] 코크로프트-굴트(Cockroft-Gault) 사구체 여과율 (GFR)을 기준으로 하는 혈청 크레아티닌 $\leq 2.0 \times \text{ULN}$ 또는 크레아티닌 클리어런스 $>40 \text{ mL}/\text{min}$ 에 의해 입증되는 적절한 신장 기능;

[0412] 일련의 혈액 및 골수 샘플링에 대한 동의;

[0413] 이 실험과 관련된 유도제 및 강화제의 안전한 및 적절한 사용을 위해 필요한 임의의 기준의 충족;

[0414] 사전 동의서를 이해하고 서명할 의지가 있음. 임상시험 심사위원회 (Institutional Review Board, IRB)/독립 윤리 위원회 (Independent Ethics Committee, IEC)에 따라 허용가능하고 그에 의해 승인된 경우, 사전 동의서를 제공할 수 없는 대상체를 대신하여 법적으로 권한을 위임받은 대표자가 동의할 수 있다.

[0415] 생식 능력이 있는 여성 대상체는 연구 약물을 시작하기 전에 의학적으로 감독된 임신 검사를 수행하는데 동의해야 한다. 첫번째 임신 검사는 스크리닝시에 (첫번째 연구 약물 투여 이전 7일 이내에) 수행될 것이다. 임신 검사를 첫번째 연구 약물을 투여하는 날에도 수행하여, 투여하기 전에 음성임이 확인되어야 하고, 뿐만 아니라 모든 후속 주기의 1일째에 투여하기 전에 수행되어야 한다;

[0416] 생식 능력이 있는 여성 대상체는 요법을 시작하기 전 7일 이내에 혈청 임신 검사에서 음성이어야 한다. 생식 능력이 있는 대상체는 자궁절개술, 양측 난소절제술 또는 난관 폐색이 없었던 또는 적어도 24개월 연속하여 자연 폐경된 적이 없었던 성적으로 성숙한 여성으로 정의된다. 생식 능력이 있는 여성, 뿐만 아니라 생식 능력이 있는 남성 및 생식 능력이 있는 여성인 그들의 파트너는 사전 동의서를 제출하는 시점부터, 연구하는 동안, 및 화합물 1 또는 화합물 2의 마지막 투여후 90일 동안 (여성 및 남성) 성관계를 피하거나 매우 효과적인 2가지 형태의 피임법을 사용하는 것에 동의해야 한다. 매우 효과적인 형태의 피임법은 호르몬 경구 피임약, 주사제, 패

치, 자궁내 장치, 이중 장벽 방법 (예를 들어, 합성 콘돔, 다이아프램, 또는 살정자 포움, 크림 또는 젤을 갖는 자궁경부 캡) 또는 남성 파트너 불임술로서 정의된다.

[0417] 배제 기준

[0418] 환자는 하기 임의의 기준을 충족하는 경우에 연구로부터 배제된다:

[0419] AML에 대한 이전의 화학요법. 히드록시우레아는 백혈구증가증 (백색 혈액 세포 [WBC] 카운트 $>30,000/\mu\text{l}$)을 가진 대상체에서 말초 백혈병 모세포의 조절을 위해 허용된다;

[0420] 등록하기 전에 다른 약물 복용으로 변경할 수 없거나 또는 약물 복용이 연구 동안에 적절히 모니터링될 수 없는 한, 좁은 치료 범위를 갖는 약물 복용;

[0421] 공지된 강력한 시토크롬 P450 (CYP) 3A4 유도제 또는 억제제의 복용;

[0422] 화합물 1 또는 화합물 2의 투여 이전 ≥ 5 반감기 이내에 다른 약물 복용으로 변경할 수 없거나 또는 약물 복용이 연구 동안에 적절히 모니터링될 수 없는 한, P-당단백질 (P-gp) 또는 유방암 내성 단백질 (BCRP) 수송인자-민감성 물질의 약물복용;

[0423] 임신 또는 모유 수유;

[0424] 제어되지 않는 활동성 감염 또는 제어되지 않는 침윤성 진균 감염 (양성 혈액 또는 조직 배양물). 승인된 또는 밀접하게 모니터링된 항생체/항진균제 치료에 의해 제어되는 감염은 허용된다;

[0425] 대상체가 연구 치료를 시작하기 전 ≥ 1 년 동안 질환이 없었던 경우가 아닌 한, MDS 또는 AML을 제외한 악성 종양의 이전 병력. 그러나, 하기 병력/동시 상태를 가진 대상체는 허용된다:

[0426] 피부의 기저 세포암 또는 편평 상피암;

[0427] 자궁경부내 암종;

[0428] 유방내 암종;

[0429] 전립선암의 부수적인 조직학적 발견;

[0430] 연구 치료를 시작하기 전 6개월 이내에 유의한 활동성 심장 질환, 예컨대 뉴욕 심장 학회 (New York Heart Association, NYHA) 분류 III 또는 IV 울혈성 심부전; 심근 경색, 불안정 협심증 및/또는 졸중; 또는 연구 치료를 시작하기 전 28일 이내에 수득한 심초음파도 (ECHO) 또는 다발성-간문성 획득 (MUGA) 스캔에 의해 LVEF $<40\%$;

[0431] 프리데리시아(Fridericia) 식 ($QTcF \geq 450$ msec)를 이용하는 QTc 간격, 또는 QT 연장 또는 부정맥 사례 (예를 들어, 심부전, 저칼륨혈증, 긴 QT 간격 증후군의 가족력)의 위험을 증가시키는 다른 인자. 방실다발 갈래 차단 및 장기적인 QTc 간격은 의학적 모니터에 의한 승인에 의해 허용된다;

[0432] 투여 이전 ≥ 5 반감기 이내에 다른 약물 복용으로 변경할 수 없는 한, QT 간격을 연장시키는 것으로 공지된 약물 복용 (동등한 약물 복용이 이용가능하지 않은 경우에는 QTc 는 면밀히 모니터링될 것임);

[0433] 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 또는 활동성 B형 또는 C형 간염으로의 공지된 감염;

[0434] 연하곤란, 단장 증후군, 위마비, 또는 경구로 투여되는 약물의 섭취 또는 위장 흡수를 제한하는 다른 상태;

[0435] 활동성 중추 신경계 (CNS) 백혈병 또는 공지된 CNS 백혈병을 시사하는 임상적 증상. 스크리닝 동안 뇌척수액 (CSF)의 평가는, 스크리닝 동안에 백혈병에 의한 CNS 관련성이 임상적으로 의심되는 경우에만 필요하다;

[0436] 백혈병의 즉각적인 생명을 위협하는 중증의 합병증, 예컨대 제어되지 않는 출혈, 저산소증 또는 쇼크를 갖는 폐렴 및/또는 과종성 혈관내 응고증;

[0437] 사전 동의서를 제출하거나 연구에 참여하는 환자의 능력을 방해할 가능성이 있는 것으로 연구자에 의해 여겨지는 임의의 다른 의학적 또는 심리학적 상태.

[0438] 치료의 지속시간 및 연구의 종료

[0439] 치료의 지속시간

[0440] 화합물 1 또는 화합물 2에 의한 매일 치료는 유도 요법의 첫째날에 시작할 것이다. 모든 환자는 1 주기의 유도

요법을 제공받을 것이다. 유도의 제2 주기는 연구자의 재량에 따라 환자에게 허용된다. 유도 요법 이후, CR 또는 CRi (CRp 포함)을 달성한 환자는 강화 요법을 제공받을 것이다.

[0441] 유도 및 강화 요법 둘 다를 제공받은, CR 또는 CRi (CRp 포함)를 달성한 환자는, 강화 요법 이후에 제1 유도 주기의 1일째부터 1년까지 동안 허용 불가능한 독성의 재발성 발병 또는 HSCT가 있을 때까지 단일 작용제 화합물 1 또는 화합물 2를 제공받을 것이다.

[0442] HSCT

[0443] 적절한 반응을 달성하고 HSCT의 자격이 있는 대상체에서 화합물 1 또는 화합물 2의 중단 이후 HSCT로 진행할 수 있다. HSCT를 진행한 환자는 연구를 중단할 것이고, 생존에 대해 추적될 것이다.

[0444] 생존 추적

[0445] 환자가 연구 치료를 중단한 이후, 마지막 환자의 등록 시점부터 1년까지 동안 생존 데이터를 수집하기 위해 대략 3개월마다 그들과 접촉할 것이다.

[0446] 연구의 종료

[0447] 연구의 종료 (마지막 환자의 마지막 방문)는 모든 환자가 1년 생존 추적을 완료하였거나 사망하였거나, 연구를 중단하였거나, 추적할 수 없거나, 또는 1년 추적 기간을 완료하기 전에 동의서를 철회한 시점으로서 정의된다.

[0448] 통계적 방법

[0449] 통계적 분석은 주로 기술적일 것이다. 연구 데이터는 기술, 인구통계학 및 기준선 특징, 안전성, PK, PD, 및 임상적 활성 파라미터에 대해 요약될 것이다. 분류별 데이터는 도수 분포 (환자의 수 및 백분율)에 의해 요약될 것이고, 연속 데이터는 기술 통계학 (평균, 표준 편차, 중앙, 최소 및 최대)에 의해 요약될 것이다. 모든 데이터는 환자별 목록으로 제시될 것이다. 모든 요약, 목록, 수치 및 분석은 용량 수준/스케줄에 의해 수행될 것이다.

[0450] 모든 환자가 유도 및 강화 요법 (적용가능한 경우)을 완료하였거나 또는 연구 치료를 중단하였을 때까지, 연구 데이터는 모든 환자의 데이터를 기준으로 주요 임상 연구 보고 (CSR)에서 분석 및 기록될 것이다. 연구 치료를 계속 제공받고 있거나 주요 CSR을 위한 데이터 컷오프 날짜 이후 생존에 대해 추적중인 환자에 대한 임의의 추가의 데이터는 모든 환자가 연구를 중단하였을 때 보고될 것이다.

[0451] 안전성은 AE의 발생, 중증도 및 AE의 유형에 의해 및 환자의 바이탈 사인, ECOG 수행 점수, 임상적 실험실 결과, ECG, 및 LVEF 데이터, 약물 노출 및 변형에 의해 평가될 것이다. 안전성은 용량 수준/스케줄 및 전체에 의한 기술 통계학을 이용하여 요약될 것이다.

[0452] 기술 통계학을 이용하여, 각각의 용량 수준에 대한 및 적절한 경우 전체 집단에 대한 PK 파라미터를 요약할 것이다. 용량과 최대 농도 (C_{max}) 및 농도 시간 곡선하 면적 (AUC) 둘 다와의 관계는 용량 비례에 대해 그래프로 분석될 것이다.

[0453] 기술 통계학을 이용하여, 각각의 용량 코호트에 대한 및 적절한 경우 전체 집단에 대한 2-HG 억제의 PD 파라미터를 요약할 것이다. 화합물 1 또는 화합물 2 및 2-HG 억제의 PK/PD 관계가 평가될 것이다.

[0454] 치료에 대한 반응은 AML에 대한 IWG 기준을 이용하여 사이트 연구자에 의해 평가될 것이다. 객관적인 반응은 CR, CRi (CRp 포함), PR 및 MLFS의 모든 반응을 포함하는 것으로 정의된다. 각각의 시점에서의 반응 및 최상의 반응은 환자별로 열거될 것이고, 최상의 전체 반응률 및 ORR이 요약될 것이고, 반응률에 대한 양측 95% 신뢰 구간 (CI)이 계산될 것이다. 적절한 경우, 반응/관해까지의 시간 또한 열거 및 요약될 것이다.

[0455] DOR, EFS 및 OS를 비롯한 시간-대-사례 결과는 적절한 경우 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법을 이용하여 평가될 것이다. 적절한 경우, 관련 95% CI에 의한 중앙, 3개월, 6개월 및 1년 추정치가 산출될 것이다.

[0456] 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및 AML 유도 및 강화 요법을 이용한, 예를 들어 본원에 기재된 임상 프로토콜을 진행한 AML 환자는 치료 반응을 나타낼 것이다. 일부 실시양태에서, 치료 반응은 변형된 IWG AML 반응 기준에 따라 완전 반응 (CR), 형태학적 백혈병 없는 상태 (MLFS), 불완전한 호중구 회복 (CRi)을 가진 형태학적 완전 관해, 불완전한 혈소판 회복 (CRp)을 가진 형태학적 완전 관해, 또는 부분 관해 (PR)이다 (Cheson, et al. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9). 일부 실시양태에서, 치료 반응은 혈액학적 개선이다. 특정한 실시양태에서,

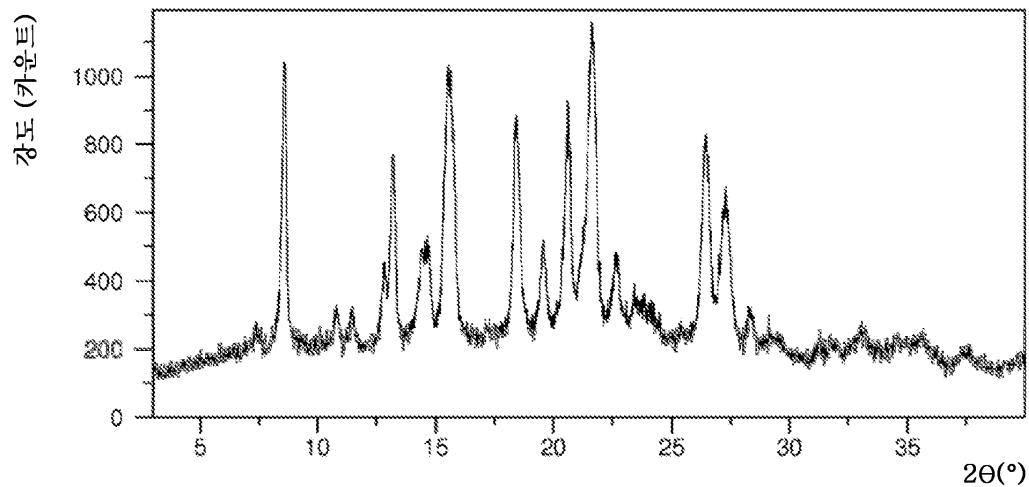
본원에 제공된 방법으로 화합물 1 및 AML 유도 및 강화 요법에 의해 치료된 AML 환자는 무사건 생존 (EFS), 반응 지속시간 (DOR), 반응까지의 시간 (TTR) 및/또는 전체 생존 (OS)에서의 개선을 나타낼 것이다.

[0457]

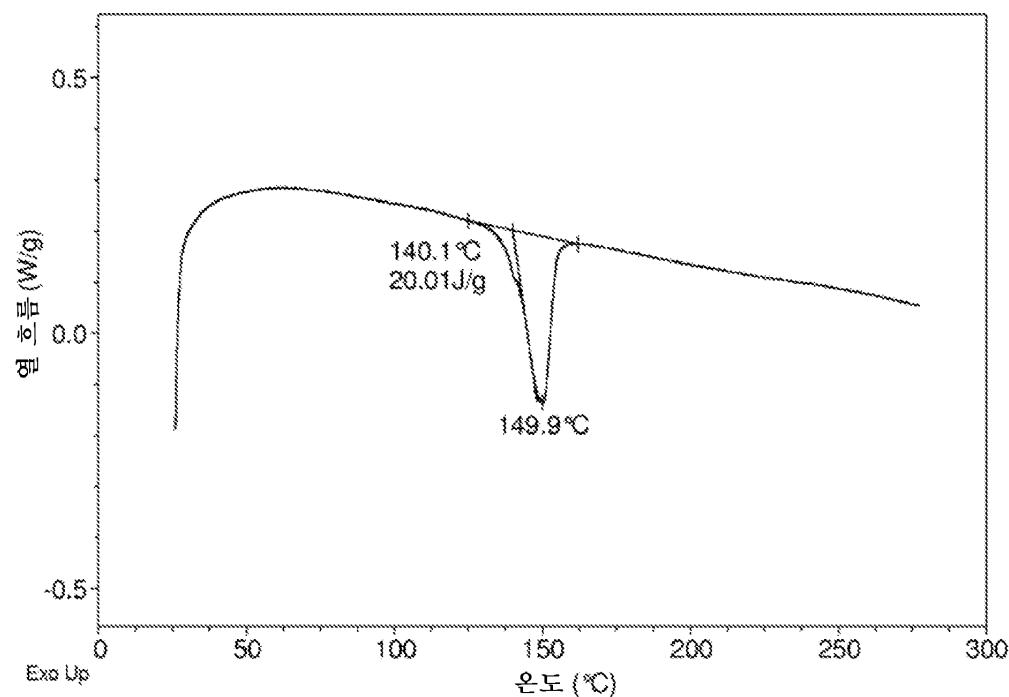
몇몇 실시양태의 몇몇 측면을 기재하였지만, 통상의 기술자에 의해 다양한 변경, 변형 및 개선이 용이하게 수행될 것임을 이해해야 한다. 이러한 변경, 변형 및 개선은 본 개시내용의 일부로 의도되고, 본 발명의 개념 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 따라서, 상기 기재 및 도면은 단지 설명을 위한 것이다.

도면

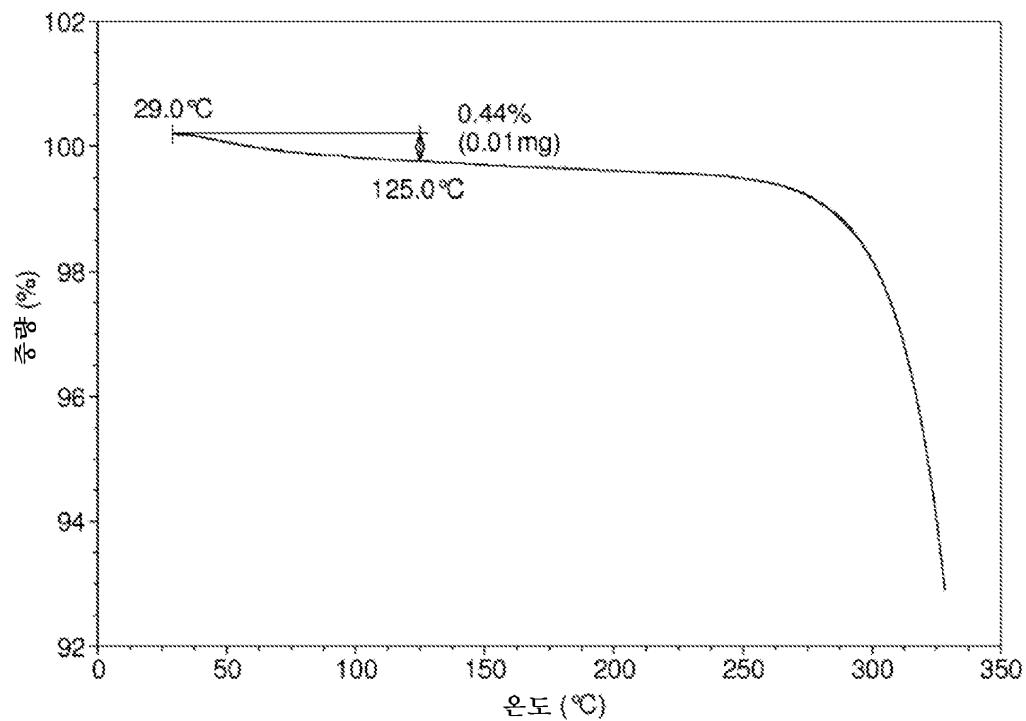
도면1



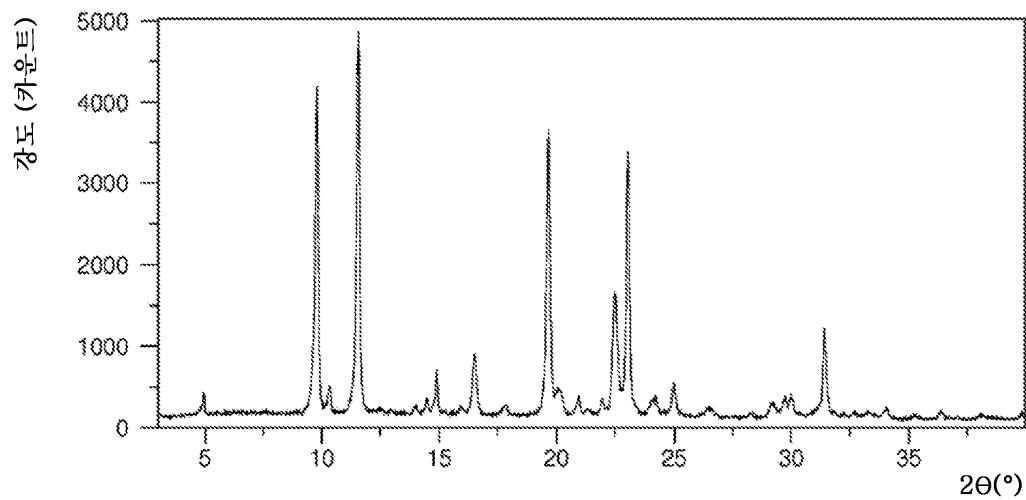
도면2



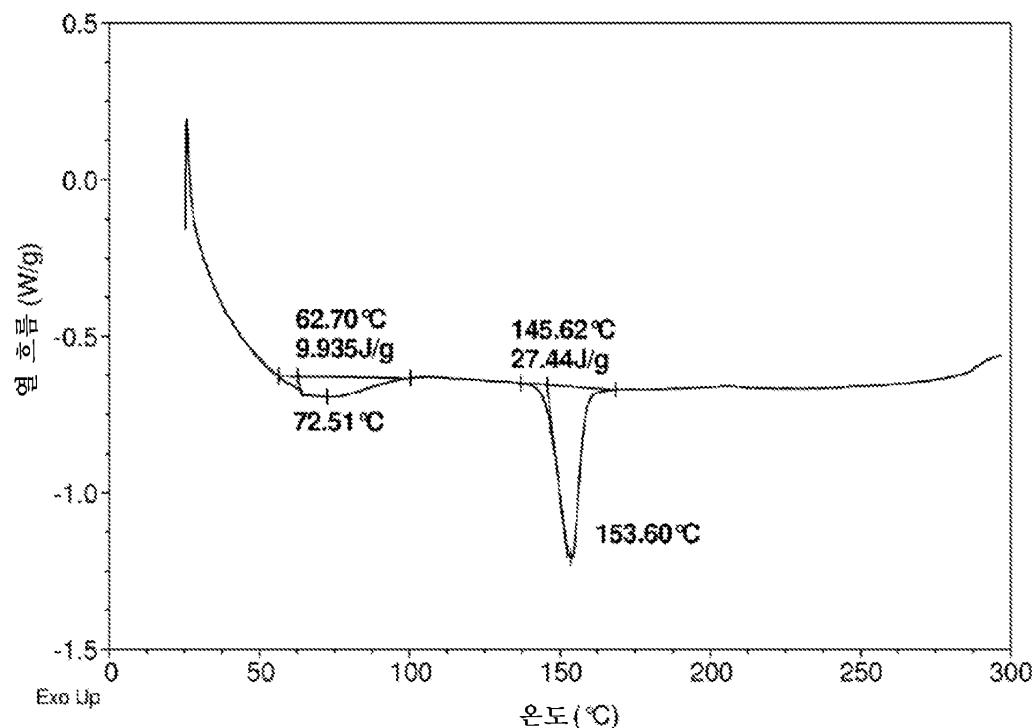
도면3



도면4



도면5



도면6

