



등록특허 10-2400737



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년05월20일

(11) 등록번호 10-2400737

(24) 등록일자 2022년05월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/444 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01) C07D 251/18 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 9/146 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7028675

(22) 출원일자(국제) 2015년03월13일

심사청구일자 2020년03월13일

(85) 번역문제출일자 2016년10월14일

(65) 공개번호 10-2016-0124914

(43) 공개일자 2016년10월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/020349

(87) 국제공개번호 WO 2015/138839

국제공개일자 2015년09월17일

(30) 우선권주장

61/953,487 2014년03월14일 미국(US)

62/081,542 2014년11월18일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20130190249 A1\*

Journal of pharmaceutical sciences, 1999,  
88(10), 1058-1066\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아지오스 파마슈티컬스 아이엔씨.

미국, 매사추세츠주 02139, 캄브릿지, 시드니 스트리트 88

(72) 발명자

구, 충후이

미국, 02468 매사추세츠, 워반, 바릭 로드 217

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 31 항

심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 치료적으로 활성인 화합물의 약제학적 조성물

## (57) 요약

암 치료에 유용한 화합물 및 약제학적 조성물 및 본원에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 9/2054* (2013.01)

*C07D 251/18* (2013.01)

*C07D 401/14* (2013.01)

*C07B 2200/13* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

25 내지 75%w/w의 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-사이아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드(화합물 1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

HPMCAS (하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트) 및 HPMC (하이드록시프로필메틸셀룰로스)로부터 선택되는 25 내지 75%w/w의 하나 이상의 고분자;

를 포함하는 고체 분산물; 을 포함하며,

상기 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 상기 고분자의 %w/w는 고체 분산물 중량 기준이며 그 합이 100%인, 경구 투여를 위한 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 것인, 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 고체 분산물은 화합물 1 50%w/w 및 고분자 50%w/w를 포함하는 것인, 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 고체 분산물은 화합물 1 25%w/w를 포함하는 것인, 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 고체 분산물은 비정질(amorphous)인, 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 고분자는 HPMCAS인, 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 고체 분산물은 분무-건조된 분산물인, 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 분산물은 계면활성제를 더 포함하는 것인, 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 계면활성제는 비타민 E 토크페릴 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트 (Vitamin E TPGS)인, 조

성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 충전제 (filler)를 더 포함하는 것인, 조성물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 충전제는 미세결정질 셀룰로스 (microcrystalline cellulose)인, 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 붕해제를 더 포함하는 것인, 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 붕해제는 크로스카멜로스 소듐 (croscarmellose sodium) 인, 조성물.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 습윤제를 더 포함하는 것인, 조성물.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 습윤제는 소듐 라우릴 설페이트 (sodium lauryl sulfate)인, 조성물.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 활택제를 더 포함하는 것인, 조성물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 활택제는 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드 (colloidal silicon dioxide)인, 조성물.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 윤활제를 더 포함하는 것인, 조성물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트 (magnesium stearate)인, 조성물.

**청구항 20**

제1항에 있어서,

상기 조성물은 25 내지 35%w/w의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 25 내지 35%w/w의 HPMCAS (하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트), 25 내지 35%w/w의 미세결정질 셀룰로스, 5 내지 7%w/w의 크로스카멜로스 소듐, 0.5 내지 1.5%w/w의 소듐 라우릴 설페이트, 1 내지 3%w/w의 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 및 0.5 내지 2.5%w/w의 마그네슘 스테아레이트로 이루어짐으로써 전체 100%의 중량이 되는 조성물.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 상기 조성물은 30%w/w의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 30%w/w의 HPMCAS (하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트), 29.5%w/w의 미세결정질 셀룰로스, 6%w/w의 크로스카멜로스 소듐, 1%w/w의 소듐 라우릴 설페이트, 2%w/w의 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 및 1.5%w/w의 마그네슘 스테아레이트로 이루어지는, 조성물.

#### 청구항 22

제1항에 있어서, 상기 조성물은 정제(tablet)인, 조성물.

#### 청구항 23

IDH1의 변이 대립유전자가 존재하는 것을 특징으로 하는 진행성 혈액 악성종양의 치료용 경구 투여를 위한 약제학적 조성물로서,

상기 약제학적 조성물은,

25 내지 75%w/w의 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-사이아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드 (화합물 1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

HPMCAS (하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트) 및 HPMC (하이드록시프로필메틸셀룰로스)로부터 선택되는 25 내지 75%w/w의 하나 이상의 고분자;

를 포함하는 고체 분산물; 을 포함하며,

상기 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 고분자의 %w/w는 고체 분산물 중량 기준이며 그 합이 100%인, 경구 투여를 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 24

제23항에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 25

제23항에 있어서, 상기 진행성 혈액 악성종양은 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 및 림프종으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 26

제23항에 있어서, 상기 진행성 혈액 악성종양은 급성 골수성 백혈병(AML)인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 상기 급성 골수성 백혈병(AML)은 재발성(relapsed) 또는 불응성(refractory)인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 28

제23항에 있어서, 상기 진행성 혈액 악성종양은 IDH1의 돌연변이 대립유전자를 특징으로 하고, 상기 IDH1 돌연변이는  $\alpha$ -케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트(2HG)로의 NADPH-의존성 환원을 촉매화하는 효소의 새로운 능력을 야기하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 상기 IDH1 돌연변이는 R132X 돌연변이를 가지는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 상기 R132X 돌연변이는 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S 및 R132G로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 31

제29항에 있어서, 상기 R132X 돌연변이는 R132H 또는 R132C인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 32

삭제

#### 청구항 33

삭제

#### 청구항 34

삭제

#### 청구항 35

삭제

#### 청구항 36

삭제

#### 청구항 37

삭제

#### 청구항 38

삭제

## 청구항 39

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

### [0001] 우선권 주장

[0002] 본 출원은 2014년 3월 14일 자 출원의 U.S.S.N. 61/953,487 및 2014년 11월 18일 자 출원의 U.S.S.N. 62/081,542를 우선권으로 주장하고, 상기 문헌 각각은 본원에 그 전체가 참조로 편입된다.

## 배경 기술

### [0003] 발명의 배경

[0004] 아이소시트레이트 탈수소효소(IDH)는 2-옥소글루타레이트(즉, α-케토글루타레이트)로의 아이소시트레이트의 산화적 탈카복시화를 촉매화한다. 이들 효소는 두 가지 별개의 서브클래스에 속하며, 그 중 하나는 전자수용체로서 NAD(+)를 이용하고 다른 것은 NADP(+)를 이용한다. 다섯 가지 아이소시트레이트 탈수소효소가 보고되어 있다: 세 가지 NAD(+)-의존성 아이소시트레이트 탈수소효소, 이는 미토콘드리아 기질에 국소화됨, 및 두 가지 NADP(+)-의존성 아이소시트레이트 탈수소효소, 이 중 하나는 미토콘드리아성이고 다른 것은 주로 시토솔성임. 각각의 NADP(+)-의존성 동종효소는 동종이합체이다.

[0005] IDH1(아이소시트레이트 탈수소효소 1(NADP+), 시토솔성)은 IDH; IDP; IDCD; IDPC 또는 PICD로도 알려져 있다. 이 유전자에 의하여 인코딩된 단백질은 세포질 및 과산화소체에서 발견되는 NADP(+)-의존성 아이소시트레이트 탈수소효소이다. 이는 PTS-1 과산화소체 표적화 신호 서열을 포함한다. 과산화소체 중의 이러한 효소의 존재는 퍼옥시좀 내 환원을 위한 NADPH의 재생, 가령 2, 4-다이에노일-CoAs의 3-에노일-CoAs로의 전환, 및 2-옥소글루타레이트를 소모하는 퍼옥시좀 반응, 즉 피탄산의 알파-하이드록실화에서의 역할을 암시한다. 세포질 효소는 세포질 NADPH 생성에서 중요한 역할을 한다.

[0006] 인간 IDH1 유전자는 414 아미노산의 단백질을 인코딩한다. 인간 IDH1에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 GenBank 엔트리 NM\_005896.2 및 NP\_005887.2로서 발견될 수 있다. IDH1에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 또한, 예컨대, 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/DBJ 데이터베이스; 및 Sjoeblo *et al.*, Science 314:268-274(2006)에 기재된다.

[0007] 비-돌연변이체, 예컨대, 야생형, IDH1은 아이소시트레이트의 α-케토글루타레이트로의 산화적 탈카복시화를 촉매화하여 예컨대, 하기 정반응에서  $NAD^+$ ( $NADP^+$ )를 NADH( $NADPH$ )로 환원시킨다:

[0008] 아이소시트레이트 +  $NAD^+$  ( $NADP^+$ ) → α-KG + CO<sub>2</sub> + NADH ( $NADPH$ ) + H<sup>+</sup>.

[0009] 특정 암세포에 존재하는 IDH1의 돌연변이가 α-케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트(2HG)로의 NADPH-의존성 환원을 촉매화시키는 효소의 새로운 능력을 야기함이 발견되었다. 2HG의 생성은 암의 형성 및 진행에 기여하는 것으로 생각된다 (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

[0010] 그러므로 돌연변이체 IDH1 및 이의 신생활성(neoactivity)의 억제자가 암에 대한 잠재적인 치료적 처치이다. 따라서, 알파 하이드록실 신생활성을 가지는 IDH1 돌연변이체의 억제제에 대한 계속된 요구가 있다.

[0011] 그 전체가 본원에 참조로 편입되는 PCT 공개공보 WO 2013/107291 및 US 공개공보 US 2013/0190249는 IDH1 돌연변이체(예컨대, IDH1R132H 또는 IDH1R132C)를 억제하는 화합물을 개시한다. 이들 출원은 돌연변이체 IDH1의 억제제, 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법, 및 돌연변이체 IDH1의 과발현 및/또는 증폭과 연관된 질환, 장애, 또는 병태(예컨대, 암)의 치료 방법을 부가적으로 개시한다.

[0012] 대규모 제조 및 제제화, 및 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성

골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종) 치료에서의 이용에 적합한 특성을 가질 약제학적 조성물에 대한 요구가 있다.

## 발명의 내용

### 발명의 요약

고체 분산물 또는 고체 분산물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수 증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종) 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 구체예에서, 진행성 혈액 악성종양은 IDH1의 변이 대립유전자를 특징으로 하고, 여기서 IDH1 돌연변이는 환자에 있어서  $\alpha$ -케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트(2HG)로의 NADPH-의존성 환원을 촉매화하는 효소의 새로운 능력을 야기한다. 한 구체예에서, 돌연변이체 IDH1은 R132X 돌연변이를 가진다. 한 구체예에서, R132X 돌연변이는 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S 및 R132G로부터 선택된다. 한 구체예에서, R132X 돌연변이는 R132H 또는 R132C이다. 한 구체예에서, R132X 돌연변이는 R132H이다. 일부 구체예에서, 진행성 혈액 악성종양은 공-돌연변이, 예컨대, NPM1, FLT3, TET2, CEBPA, DNMT3A, 및 MLL로부터 선택된 공-돌연변이를 보유한다.

한 양태에서, 본 발명은 대상을 평가하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 다음을 포함한다: 화합물 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-다이플루오로사이클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-사이아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드(화합물 1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 수준; 또는 화합물 1로써 치료된 대상에서 알파 하이드록시 신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG (2HG)의 수준에 대한 값을 획득, 예컨대, 직접 획득하고, 이에 의하여 대상을 평가한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 대상을 평가하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 다음을 포함한다: 화합물 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-다이플루오로사이클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-사이아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사아미드(화합물 1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하고; 대상에서, 화합물 1의 수준 또는 알파 하이드록시 신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG (2HG)의 수준에 대한 값을 획득하고, 이에 의하여 대상을 평가한다.

일부 구체예에서, 획득은 대상으로부터 샘플을 받는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 획득은 또 다른 관계자, 예컨대, 화합물 1을 투여받은 관계자에게 값을 전달하는 것을 포함한다.

일부 구체예에서, 화합물 1의 수준에 대한 값은 체액, 예컨대, 혈액, 혈장 또는 소변 중의 화합물 1의 농도를 분석하여 획득된다. 일부 구체예에서, 화합물 1의 수준에 대한 값은 골수 중의 화합물 1의 수준을 분석하여, 예컨대, 골수 생검 및/또는 흡인물로부터 입수한 샘플을 화합물 1의 수준에 대하여 분석하여 획득된다.

일부 구체예에서, 2HG의 수준에 대한 값은 체액, 예컨대, 혈액, 혈장 또는 소변 중의 2HG의 농도를 분석하여 획득된다. 일부 구체예에서, 2HG의 수준에 대한 값은 골수 중의 2HG의 수준을 분석하여, 예컨대, 골수 생검 및/또는 흡인물로부터 입수한 샘플을 2HG의 수준에 대하여 분석하여 획득된다.

일부 구체예에서, 분석은 체액, 가령 혈액, 혈장 또는 소변의 샘플 분석에 의하여, 예컨대, 크로마토그래피 방법, 예컨대, 질량 분석법, 예컨대 LC-MS에 의하여 수행된다. 일부 구체예에서, 분석은 분광 분석, 예컨대, 자기 공명 기초 분석, 예컨대, MRI 및/또는 MRS 측정에 의하여 수행된다.

일부 구체예에서, 대상은 화합물 1을 평가 전 약 30 일 미만, 예컨대, 약 29 일 미만, 예컨대, 약 28 일 미만, 예컨대, 약 27 일 미만, 예컨대, 약 26 일 미만, 예컨대, 약 25 일 미만, 약 24 일 미만, 예컨대, 약 23 일 미만, 예컨대, 약 22 일 미만, 예컨대, 약 21 일 미만, 예컨대, 약 20 일 미만, 예컨대, 약 19 일 미만, 예컨대, 약 18 일 미만, 예컨대, 약 17 일 미만, 예컨대, 약 16 일 미만, 예컨대, 약 15 일 미만, 예컨대, 약 14 일 미만, 예컨대, 약 7 일, 약 6 일 미만, 약 5 일 미만, 약 4 일 미만, 약 3 일 미만, 또는 평가 전 72 시간 미만, 예컨대, 48 시간 미만, 24 시간 미만, 12 시간 미만, 10 시간 미만, 8 시간 미만, 6 시간 미만, 4 시간 미만, 3 시간 미만, 2 시간 미만, 1.5 시간 미만, 1 시간 미만, 45 분 미만, 30 분 미만, 또는 평가 전 15 분 미만에 투여받는다.

일부 구체예에서, 대상은 평가 전에, 예컨대, 경구로 화합물 1을 약 10 mg 내지 약 3000 mg의 용량으로, 예컨대, 하루에 한 번 또는 두 번, (예컨대, 약 8-16 시간마다, 예컨대, 약 12 시간마다), 또는 (예컨대, 약



12-36 시간마다, 예컨대, 약 24 시간마다), 예컨대, 약 10 mg 내지 약 60 mg으로, 약 60 mg 내지 약 200 mg으로, 약 200 mg 내지 약 500 mg으로, 약 500 mg 내지 약 1200 mg으로, 약 1200 mg 내지 약 2000 mg으로, 또는 약 2000 mg 내지 약 3000 mg으로, 예컨대, 약 50 mg으로, 약 100 mg으로, 약 300 mg으로, 약 500 mg으로, 약 800 mg으로 하루에 한 번 또는 두 번, 예컨대, 약 12 시간마다, 또는 예컨대, 약 24 시간마다 투여받았다.

[0023] 일부 구체예에서, 대상은 장애를 가졌거나 장애를 가지는 것으로 진단된다. 일부 구체예에서, 장애는 진행성 혈액 악성종양, 예컨대, IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 혈액 악성종양이다. 일부 구체예에서, 진행성 혈액 악성종양은 IDH1의 변이 대립유전자를 특징으로 하고, 여기서 IDH1 돌연변이는 환자에 있어서 α-케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트(2HG)로의 NADPH-의존성 환원을 촉매화하는 효소의 새로운 능력을 야기한다. 한 구체예에서, 돌연변이체 IDH1은 R132X 돌연변이를 가진다. 한 구체예에서, R132X 돌연변이는 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S 및 R132G로부터 선택된다. 한 구체예에서, R132X 돌연변이는 R132H 또는 R132C이다. 한 구체예에서, R132X 돌연변이는 R132H이다. 일부 구체예에서, 진행성 혈액 악성종양은 공-돌연변이, 예컨대, NPM1, FLT3, TET2, CEBPA, DNMT3A, 및 MLL로부터 선택된 공-돌연변이를 보유한다.

[0024] 일부 구체예에서, 장애는 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 및 림프종(예컨대, T-세포 림프종)으로부터 선택되고, 여기서 각각은 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 장애는 진행성 IDH1 돌연변이-양성 재발된 및/또는 불응성 AML (R/R AML), 치료되지 않은 AML, 및 MDS로부터 선택된다.

[0025] 일부 구체예에서, 대상은 사전에 하나 이상의 화학요법제(들)로 치료되었다. 일부 구체예에서, 화학요법제는 시타라빈(Ara-C), 다우노루비신, 에토포사이드, 미토산트론, 이다루비신, 5-아자시티딘, 데시타빈, SGN33A, 사그라모스틴, WT-1 유사체 펩타이드 백신, 티피파닙, MK-8242, 캠페스, 및 6 머캅토피린(6MP)으로부터 선택된다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상을 평가하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 다음을 포함한다: 화합물 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-다이플루오로사이클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-사이아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드(화합물 1)로 치료된 대상에서 모세포, 예컨대, 백혈병 모세포, 예컨대, 골수모구 또는 골수성 모구의 수준에 대한 값을 획득, 예컨대, 직접 획득하고 이에 의하여 대상을 평가한다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상을 평가하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 다음을 포함한다: 화합물 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-다이플루오로사이클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-사이아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드(화합물 1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하고; 대상에서 모세포, 예컨대, 백혈병 모세포, 예컨대, 골수모구 또는 골수성 모구의 수준에 대한 값을 획득하고, 이에 의하여 대상을 평가한다.

[0028] 일부 구체예에서, 획득은 대상으로부터 샘플을 받는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 획득은 또 다른 관계자, 예컨대, 화합물 1을 투여받은 관계자에게 값을 전달하는 것을 포함한다.

[0029] 일부 구체예에서, 평가는 대상으로부터 입수한 샘플 중의 모세포, 예컨대, 백혈병 모세포, 예컨대, 골수모구 또는 골수성 모구의 수준에 대한 값, 예컨대, 모세포 계수를 획득하는 것, 및 상기 값을 참조 표준과 비교하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 참조 표준은 샘플 중의 세포의 총 수이다. 일부 구체예에서, 샘플은 모세포, 골수구, 호중구, 전골수구, 후골수구, 및 단핵구를 포함한다.

[0030] 일부 구체예에서, 모세포, 예컨대, 백혈병 모세포, 예컨대, 골수모구 또는 골수성 모구의 수준에 대한 값은, 골수를 분석하여, 예컨대, 골수 흡인물 중의 모구 계수를 분석하여 획득된다. 일부 구체예에서, 골수는, 예컨대, 약 2 주 마다, 예컨대, (12-18 일 사이에, 예컨대, 15 일에), (26-32 일 사이에, 예컨대, 29 일에), (54-60 일 사이에, 예컨대, 57 일에), 그리고 그 후 약 50-60 일마다, 예컨대, 그 후 56 일마다, 예컨대, 15, 29 및 57 일에, 그리고 그 후 56 일마다 분석된다.

[0031] 일부 구체예에서, 대상은 화합물 1을 평가 전 약 30 일 미만, 예컨대, 약 29 일 미만, 예컨대, 약 28 일 미만, 예컨대, 약 27 일 미만, 예컨대, 약 26 일 미만, 예컨대, 약 25 일 미만, 약 24 일 미만, 예컨대, 약 23 일 미만, 예컨대, 약 22 일 미만, 예컨대, 약 21 일 미만, 예컨대, 약 20 일 미만, 예컨대, 약 19 일 미만, 예컨대, 약 18 일 미만, 예컨대, 약 17 일 미만, 예컨대, 약 16 일 미만, 예컨대, 약 15 일 미만, 예컨대, 약 14 일 미만, 예컨대, 약 7 일, 약 6 일 미만, 약 5 일 미만, 약 4 일 미만, 약 3 일 미만, 또는 평가 전 72 시간 미만, 예컨대, 48 시간 미만, 24 시간 미만, 12 시간 미만, 10 시간 미만, 8 시간 미만, 6 시간 미만, 4 시간 미만, 3

시간 미만, 2 시간 미만, 1.5 시간 미만, 1 시간 미만, 45 분 미만, 30 분 미만, 또는 평가 전 15 분 미만에 투여받는다.

[0032] 일부 구체예에서, 대상은 평가 전에, 예컨대, 경구로 화합물 1을 약 10 mg 내지 약 3000 mg의 용량으로, 예컨대, 하루에 한 번 또는 두 번, (예컨대, 약 8-16 시간마다, 예컨대, 약 12 시간마다), 또는 (예컨대, 약 12-36 시간마다, 예컨대, 약 24 시간마다), 예컨대, 약 10 mg 내지 약 60 mg으로, 약 60 mg 내지 약 200 mg으로, 약 200 mg 내지 약 500 mg으로, 약 500 mg 내지 약 1200 mg으로, 약 1200 mg 내지 약 2000 mg으로, 또는 약 2000 mg 내지 약 3000 mg으로, 예컨대, 약 50 mg으로, 약 100 mg으로, 약 300 mg으로, 약 500 mg으로, 약 800 mg으로 하루에 한 번 또는 두 번, 예컨대, 약 12 시간마다, 또는 예컨대, 약 24 시간마다 투여받았다.

[0033] 일부 구체예에서, 대상은 장애를 가졌거나 장애를 가지는 것으로 진단된다. 일부 구체예에서, 장애는 진행성 혈액 악성종양, 예컨대, IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 혈액 악성종양이다. 일부 구체예에서, 진행성 혈액 악성종양은 IDH1의 변이 대립유전자를 특징으로 하고, 여기서 IDH1 돌연변이는 환자에 있어서  $\alpha$ -케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트(2HG)로의 NADPH-의존성 환원을 촉매화하는 효소의 새로운 능력을 야기한다. 한 구체예에서, 돌연변이체 IDH1은 R132X 돌연변이를 가진다. 한 구체예에서, R132X 돌연변이는 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S 및 R132G로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, R132X 돌연변이는 R132H 또는 R132C이다. 한 구체예에서, R132X 돌연변이는 R132H이다.

[0034] 일부 구체예에서, 진행성 혈액 악성종양은 공-돌연변이, 예컨대, NPM1, FLT3, TET2, CEBPA, DNMT3A, 및 MLL로부터 선택된 공-돌연변이를 특징으로 한다.

[0035] 일부 구체예에서, 장애는 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 및 림프종(예컨대, T-세포 림프종)으로부터 선택되고, 여기서 각각은 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 장애는 진행성 IDH1 돌연변이-양성 재발된 및/또는 불응성 AML (R/R AML), 치료되지 않은 AML, 및 MDS로부터 선택된다.

[0036] 일부 구체예에서, 대상은 사전에 하나 이상의 화학요법제(들)로 치료되었다. 일부 구체예에서, 화학요법제는 시타라빈(Ara-C), 다우노루비신, 에토포사이드, 미토산트론, 이다루비신, 5-아자시티딘, 데시타빈, SGN33A, 사그라모스탐, WT-1 유사체 펩타이드 백신, 티피파닙, MK-8242, 캠페스, 및 6 머캅토피린(6MP)으로부터 선택된다.

[0037] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상의 장애 치료 방법을 제공하고, 상기 방법은 다음을 포함한다: 화합물 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-다이플루오로사이클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-사이아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드(화합물 1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상에게, 모세포, 예컨대, 백혈병 모세포, 예컨대, 골수모구 또는 골수성 모구 감소를 제공하기에 충분한 양으로 투여하고, 이에 의하여 장애를 치료한다.

[0038] 일부 구체예에서, 장애는 진행성 혈액 악성종양, 예컨대, IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 혈액 악성종양이다. 일부 구체예에서, 진행성 혈액 악성종양은 IDH1의 변이 대립유전자를 특징으로 하고, 여기서 IDH1 돌연변이는 환자에 있어서  $\alpha$ -케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트(2HG)로의 NADPH-의존성 환원을 촉매화하는 효소의 새로운 능력을 야기한다. 한 구체예에서, 돌연변이체 IDH1은 R132X 돌연변이를 가진다. 한 구체예에서, R132X 돌연변이는 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S 및 R132G로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, R132X 돌연변이는 R132H 또는 R132C이다. 한 구체예에서, R132X 돌연변이는 R132H이다.

[0039] 일부 구체예에서, 장애는 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 및 림프종(예컨대, T-세포 림프종)으로부터 선택되고, 여기서 각각은 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 장애는 진행성 IDH1 돌연변이-양성 재발된 및/또는 불응성 AML (R/R AML), 치료되지 않은 AML, 및 MDS로부터 선택된다.

[0040] 일부 구체예에서, 대상은 사전에 하나 이상의 화학요법제(들)로 치료되었다. 일부 구체예에서, 화학요법제는 시타라빈(Ara-C), 다우노루비신, 에토포사이드, 미토산트론, 이다루비신, 5-아자시티딘, 데시타빈, SGN33A, 사그라모스탐, WT-1 유사체 펩타이드 백신, 티피파닙, MK-8242, 캠페스, 및 6 머캅토피린(6MP)으로부터 선택된다.

[0041] 일부 구체예에서, 모세포, 예컨대, 백혈병 모세포, 예컨대, 골수모구 또는 골수성 모구 감소는, 예컨대, 참조 표준과 비교하여 최소 약 10 배, 참조 표준과 비교하여 예컨대, 최소 약 11 배, 예컨대, 최소 약 12 배, 예컨대, 최소 약 13 배, 예컨대, 최소 약 14 배, 예컨대, 최소 약 15 배, 예컨대, 최소 약 16 배, 예컨대, 최소

약 17 배, 예컨대, 최소 약 18 배, 예컨대, 최소 약 19 배, 예컨대, 최소 약 20 배이다.

- [0042] 또 다른 구체예에서, 모세포, 예컨대, 백혈병 모세포, 예컨대, 골수모구 또는 골수성 모구는, 참조 표준과 비교하여, 예컨대, 약 10% 미만, 참조 표준과 비교하여 예컨대, 약 9% 미만, 예컨대, 약 8% 미만, 예컨대, 약 7% 미만, 예컨대, 약 6% 미만, 예컨대, 약 5% 미만, 예컨대, 약 4% 미만, 예컨대, 약 3% 미만, 예컨대, 약 2% 미만, 예컨대, 완전 관해(complete remission, CR)의 수준까지 감소된다.
- [0043] 일부 구체예에서, 참조 표준은 화합물 1의 투여 전 대상에서, 예컨대, 치료받지 않은 대상에서, 예컨대, 화합물 1로 사전에 치료되지 않은 대상에서 모세포, 예컨대, 백혈병 모세포, 예컨대, 골수모구 또는 골수성 모구의 수준이다. 일부 구체예에서, 대상은 사전에 하나 이상의 화학요법제(들)로 치료되었다. 일부 구체예에서, 화학요법제는 시타라빈(Ara-C), 다우노루비신, 에토포사이드, 미토산트론, 이다루비신, 5-아자시티딘, 데시타빈, SGN33A, 사그라모스탐, WT-1 유사체 펩타이드 백신, 티피파닙, MK-8242, 캠페스, 및 6 머캅토피린(6MP)으로부터 선택된다.
- [0044] 일부 구체예에서, 참조 표준은 샘플 중의 세포의 총 수이다. 일부 구체예에서, 샘플은 모세포, 골수구, 호중구, 전골수구, 후골수구, 및 단핵구를 포함한다.
- [0045] 일부 구체예에서, 대상은 위해 사건에 대하여 모니터링된다. 일부 구체예에서, 위해 사건은, 제한 없이, 발열성 호중구감소증, 호흡곤란, 저혈압, 정신 상태 변화, 호중구감소증, 혈중 요산 수준 증가, 기관지폐 아스페르길루스증, 어지럼, 연장된 심전도 QT, 피로, 두개내출혈, 저산소증, 백혈구증가증, 백혈구유흥, 폐 감염, 대사산증, 오심, 장기 부전, 심막 삼출증, 진균성 폐렴, 발열, 신장 장애, 레티노산 증후군, 패혈 쇼크, 전신성 칸디다증, 빈맥, 및 현기증을 포함한다.
- [0046] 일부 구체예에서, 위해 사건은 분화 증후군이고 여기서 증후군은 열 및/또는 호흡곤란을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상은 분화 증후군에 대하여 모니터링되고, 대상이 분화 증후군을 겪을 경우 스테로이드로 치료된다.
- [0047] 일부 구체예에서, 대상은 위해 사건, 예컨대, 중증 위해 사건(serious adverse event, SAE)에 대하여 모니터링되고, 환자가 위해 사건, 예컨대, SAE를 겪을 경우, 치료가 변경되거나 중단된다.
- [0048] 본원에 기재된 치료 방법은 화합물 1을 사용한 치료 전 및/또는 후에 다양한 평가 단계를 부가적으로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물 1을 사용한 치료 전 및/또는 후에, 상기 방법은 PK 및 PD 파라미터(예컨대, 화합물 1 또는 2HG의 조직, 혈액, 혈장 및/또는 소변 농도(들))를 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 이 평가는 체조직 또는 체액, 가령 혈액, 혈장 또는 소변의 샘플 분석에 의하여 예컨대, 질량 분석법, 예컨대 LC-MS에 의하여 달성될 수 있다.
- [0049] 돌연변이체 IDH1의 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 고분자(들)를 포함하는 고체 분산물이 또한 본원에 개시된다. 그러한 고체 분산물을 제조하는 공정이 또한 본원에 개시된다. 이들 고체 분산물은 개선된 용해도를 가지고 치료적으로 활성인 화합물의 순수(neat) 결정질 형태와 비교하여 치료적으로 활성인 화합물의 노출을 향상시킨다.
- [0050] 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)을 치료하기 위한 이들 고체 분산물의 약제학적 용도가 본원에 또한 개시된다.
- [0051] 고체 분산물, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본원에 개시된다. 약제학적 조성물 제조 공정이 또한 본원에 개시된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0052] 도 1은 형태 1의 X-선 분말 회절선도(XRPD)이다.
- 도 2는 형태 1의 시차 주사 열량계법(DSC) 프로파일이다.
- 도 3은 형태 1의 열중량 분석(TGA) 프로파일이다.
- 도 4는 형태 2의 X-선 분말 회절선도(XRPD)이다.
- 도 5는 형태 2의 시차 주사 열량계법(DSC) 프로파일이다.

도 6은 형태 2의 열중량 분석(TGA) 프로파일이다.

도 7A는 IDH1 돌연변이체 R132H 이중이식 모델에서 화합물 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-다이플루오로 사이클로부틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-사이아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드(화합물 1)의 단회 투여(50 mg/kg) 후 2HG 감소를 나타내는 선 그래프를 보여준다.

도 7B는 일차 인간 IDH-돌연변이된 모세포(생체외)에서 (0.5 uM, 1 uM 및 5 uM 농도의) 화합물 1 감소된 세포내 2HG를 나타내는 막대 그래프를 보여준다.

도 8A는 -3 일의 단회 투여로써, 사이클 1의 15 일에, 그리고 사이클 2의 1 일에, 각각 100 mg BID, 300 mg QD 또는 500 mg QD의 용량으로 처리된 환자에서 화합물 1의 경구 투여 후 PK 프로파일을 나타내는 막대 그래프를 보여준다.

도 8B는 2HG의 혈장 농도가 -3 일의 단회 투여로써, 사이클 1의 15 일에, 그리고 사이클 2의 1 일에, 각각 100 mg BID, 300 mg QD 또는 500 mg QD의 용량으로 정상 범위까지 감소되었음을 나타내는 막대 그래프를 보여준다.

도 9A, 9B 및 9C는 각각 사이클 1, 15 일 및 사이클 1, 28 일 이후 환자에서 기준선, 예컨대, 미처리의 모구, 골수구, 호중구, 전골수구, 후골수구 및 단핵구를 나타내는 골수 흡인물의 영상을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053]

#### 발명의 상세한 설명

[0054]

다음 설명에 제시되거나 도면에 도해된 요소의 구성 및 배열의 세부사항은 제한함을 의미하지 않는다. 발명을 실시하기 위한 다른 구체에 및 상이한 방식이 명백하게 포함된다. 또한, 본원에 사용된 어구 및 용어는 설명의 목적을 위한 것이며 제한으로 간주되어서는 안된다. 본원에서 "포함하는(including)", "포함하는(comprising)" 또는 "가지는(having)", "함유하는(containing)", "포함하는(involving)", 및 이들의 변형의 사용은 이후 나열된 항목 및 이의 균등물 및 부가적인 항목을 포함함을 의미한다.

[0055]

#### 정의:

[0056]

위에서, 그리고 본 발명의 설명 전반에서 사용 시, 다음 용어는, 달리 지시되지 않는 한, 다음 의미를 가지는 것으로 이해되어야 한다.

[0057]

본원에서 사용 시, 용어 "획득하다" 또는 "획득"은 물리적 실체 또는 값을 "직접 획득" 또는 "간접 획득"함에 의하여 물리적 실체(예컨대, 샘플, 예컨대, 혈액 샘플 또는 혈장 샘플), 또는 값, 예컨대, 수치 값을 입수함을 지칭한다. "직접 획득"은 물리적 실체 또는 값을 얻기 위한 공정(예컨대, 분석 방법)수행을 의미한다. "간접 획득"은 또 다른 관계자 또는 공급원(예컨대, 물리적 실체 또는 값을 직접 획득한 제삼자의 실험실)으로부터 물리적 실체 또는 값을 받는 것을 지칭한다. 값을 직접 획득하는 것은 예컨대, 채액, 가령 혈액 또는 혈장의 샘플 분석에 의한, 예컨대, 질량 분석법, 예컨대 LC-MS에 의한 샘플 또는 또 다른 물질의 물리적 변화를 포함하는 과정 수행, 예컨대, 물질, 예컨대, 샘플의 물리적 변화를 포함하는 분석 과정 수행, 분석 방법, 예컨대, 본원에 기재된 방법 수행을 포함한다.

[0058]

본원에서 사용 시, "결정질"은 고도로 규칙적인 화학적 구조를 가지는 고체를 지칭한다. 특히, 결정질 유리 염기 또는 염 형태는 한 가지 이상의 단결정 형태로서 생성될 수 있다. 본 출원의 목적을 위하여, 용어 "결정질 형태", "단결정 형태" 및 "다형체"는 유의어이며; 상기 용어들은 상이한 특성(예컨대, 상이한 XRPD 패턴 및/또는 상이한 DSC 스캔 결과)를 가지는 결정을 구별한다. 용어 "다형체"는 유사다형체(pseudopolymorph)들을 포함하며, 이들은 물질의 전형적으로 상이한 용매화물이고, 따라서 이들의 특성은 서로 상이하다. 따라서, 유리 염기 또는 염 형태의 각각의 별개의 다형체 및 유사다형체는 본원에서 별개의 단결정 형태인 것으로 간주된다.

[0059]

용어 "실질적으로 결정질"은 적어도 특정 중량 퍼센트 결정질일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정 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% 내지 100%의 임의의 백분율이다. 일부 구체예에서, 실질적으로 결정질은 적어도 70% 결정질인 유리 염기 및 염 형태를 지칭한다. 다른 구체예에서, 실질적으로 결정질은 적어도 90% 결정질인 유리 염기 및 염 형태를 지칭한다.

[0060]

"형태 1" 또는 "화합물 1 형태 1"은 상호교환적으로 사용될 수 있고, 하기 실시예 섹션에서 실시예 2에서 합성되고, 아래에 기재되고, 도 1, 2, 및 3에서 나타나는 데이터에 의하여 보여지는 결정질 형태를 기술한다.



- [0061] "형태 2" 또는 "화합물 1 형태 2"는 상호교환적으로 사용되고, 하기 실시예 섹션에서 실시예 3에서 합성되고, 아래에 기재되고, 도 4, 5, 및 6에서 나타나는 데이터에 의하여 보여지는 결정질 형태를 기술한다.
- [0062] 본원에서 사용 시, "비정질"은 원자의 위치에 있어서 장거리 질서를 가지지 않는 고체 물질을 지칭한다. 비정질 고체는 일반적으로, 분자가 무작위 방식으로 배열되어 잘 규정된 배열이 없고 장거리 질서가 없는 과냉각 액체이다. 비정질 고체는 일반적으로 등방성이고, 즉, 모든 방향으로 유사한 특성을 나타내고 명확한 녹는점을 가지지 않는다. 예를 들면, 비정질 물질은 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 예리한 특징 결정질 피크(들)를 가지지 않는 고체 물질이다 (즉, XRPD로 결정하여 결정질이 아니다). 대신에, 하나 또는 여럿의 광폭 피크가 (예컨대, 할로) XRPD 패턴에 나타난다. 광폭 피크는 비정질 고체의 특징이다. 본원에 개시된 화합물의 비정질 제제에는 불순물 및/또는 결정질 화합물이 실질적으로 없다.
- [0063] 용어 "실질적으로 없음"은 불순물 및/또는 결정질 화합물의 적어도 특정 중량 퍼센트가 없을 수 있는 형태 및 조성물을 지칭한다. 특정 중량 백분율은 불순물 및/또는 결정질 화합물의 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 60% 내지 100%의 임의의 백분율이 없다. 일부 구체예에서, 실질적으로 없음은 적어도 70% 순수한 유리 염기 또는 염 형태를 지칭한다. 다른 구체예에서, 실질적으로 결정질은 적어도 90% 순수한 유리 염기 및 염 형태를 지칭한다. 다른 구체예에서, 결정질 화합물이 실질적으로 없음은 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 1% 미만의 결정질 화합물을 가지는 조성물을 지칭한다.
- [0064] 본원에서 사용 시, 용어 "단리된"은 적어도 특정 중량 퍼센트의 화합물의 특정 결정질 형태일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정 중량 백분율은 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 90% 내지 100%의 임의의 백분율이다.
- [0065] 용어 "용매화물 또는 용매화된"은 결정질 형태를 포함하여 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 사례에서 용매화물은, 예를 들면 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입될 때 단리 가능할 것이다. "용매화물 또는 용매화된"은 용액-상 및 단리된 용매화물 양자를 모두 포함한다. 대표적인 용매화물은, 예를 들면, 수화물, 에탄올화물 또는 메탄올화물을 포함한다.
- [0066] 용어 "수화물"은 용매 분자가 한정된 화학량론적 양으로 존재하는 H<sub>2</sub>O인 용매화물이고, 예를 들면, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 또는 삼수화물을 포함할 수 있다.
- [0067] 용어 "혼합물"은 조합의 상-상태(예컨대, 액체 및 액체/결정질)와 관계 없이 혼합물의 조합된 요소를 지칭하기 위하여 사용된다.
- [0068] 용어 "시딩(seeding)"은 재결정화 또는 결정화를 개시하기 위한 결정질 물질의 첨가를 지칭하기 위하여 사용된다.
- [0069] 용어 "반용매"는 화합물이, 그의 결정질 형태를 포함하여, 미흡하게 가용성인 용매를 지칭하기 위하여 사용된다.
- [0070] 본원에서 사용 시, 용어 "약"은 대략, 근처, 거의, 또는 주위를 의미한다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용될 경우, 이는 제시된 수치 값 위 및 아래에서 경계를 확장하여 범위를 수식한다. 일반적으로, 용어 "약"은 본원에서 10%의 격차만큼 언급된 값의 위 및 아래에서 수치 값을 수식하도록 사용된다.
- [0071] 본원에서 사용 시, 용어 "상승된 수준의 2HG"는 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% 또는 돌연변이체 IDH1 대립유전자를 보유하지 않는 대상에 존재하는 것보다 더 많은 2HG를 의미한다. 용어 "상승된 수준의 2HG"는 세포 내, 종양 내, 종양을 포함하는 장기 내, 또는 체액 내 2HG의 양을 지칭할 수 있다.
- [0072] 용어 "체액"은 태아 주변의 양수, 안구방수, 혈액 (예컨대, 혈장), 혈청, 뇌척수액, 귀지, 미즙, 쿠파액, 여성 사정액, 사이질액, 림프, 모유, 점액(예컨대, 콧물 또는 가래), 흉막액, 고름, 타액, 피지, 정액, 혈청, 땀, 눈물, 소변, 질분비물, 또는 구토물 중 하나 이상을 포함한다.
- [0073] 본원에서 사용 시, 용어 "억제하다" 또는 "예방하다"는 완전한 및 부분적인 억제 및 예방을 모두 포함한다. 억제제는 완전하게 또는 부분적으로 의도한 표적을 억제할 수 있다.
- [0074] 용어 "치료하다"는 질환/장애(즉, 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 고형종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성

골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)의 발생 또는 진행 감소, 저해, 약화, 완화, 저지 또는 안정화, 질환/장애(즉, 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 고형종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML)의, B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)) 중증도 완화 또는 질환/장애(즉, 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 고형종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)와 연관된 증상 개선을 의미한다.

[0075] 본원에서 사용 시, 장애 치료에 유효한 화합물의 양, 또는 "치료적 유효량"은 대상에게 단일 또는 다중 용량 투여 시, 그러한 치료의 부재에서 기대되는 것 이상으로, 세포 치료에서, 또는 장애를 가지는 대상의 치유, 경감, 완화 또는 개선에서 유효한 화합물의 양을 지칭한다.

[0076] 본원에서 사용 시, "% w/w"는 개별적인 성분의 중량 백분율 계산의 기준으로서 사용되는 총 중량의 중량 백분율로 의미하도록 사용된다. 예로서, 벌크 조성물에 있어서, 개별적인 성분의 % w/w가 벌크 조성물의 모든 성분의 총 중량의 백분율로서 계산될 수 있다. 또 다른 예로서, 단일 경구 제형에 있어서, 개별적인 성분의 % w/w가 단일 경구 제형의 모든 성분의 총 중량의 백분율로서 계산될 수 있다. 예를 들면, 단일 경구 제형이 정제일 경우, 총 중량은 정제의 모든 성분의 총 중량일 수 있다.

[0077] 본원에서 사용 시, 용어 "대상"은 인간을 의미하는 것으로 의도된다. 예시적인 인간 대상은 장애, 예컨대, 본원에 기재된 장애를 가지는 인간 환자(환자로 지칭됨) 또는 정상 대상을 포함한다.

[0078] 본원에서 사용 시, 용어 "물리적으로 안정한"은 특정한 유리 염기 또는 염 형태가 명시된 기간, 예컨대, 1 일, 2 일, 3 일, 1 주, 2 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 6 개월, 12 개월, 18 개월, 24 개월, 또는 그 이상 동안 명시된 조건, 예컨대, 실온 주위 습도 또는 40°C/75% 상대 습도를 거칠 경우 하나 이상의 상이한 물리적 형태(예컨대, XRPD, DSC 등에 의하여 측정하여 상이한 고체 형태)로 변화하지 않음을 의미한다. 일부 구체예에서, 화합물 형태의 25% 미만이 명시된 조건을 거칠 경우 하나 이상의 상이한 물리적 형태로 변화한다. 일부 구체예에서, 특정한 화합물의 형태의 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만이 명시된 조건을 거칠 경우 상기 특정한 화합물의 하나 이상의 상이한 물리적 형태로 변화한다. 일부 구체예에서, 검출 불가능한 양의 화합물의 특정한 형태가 화합물의 하나 이상의 상이한 물리적 형태로 변화한다.

[0079] 용어 "화학적으로 안정한"은, 본원에서 사용 시, 특정한 화합물의 화학적 구조가, 명시된 기간, 예컨대, 1 일, 2 일, 3 일, 1 주, 2 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 6 개월, 12 개월, 18 개월, 24 개월, 또는 그 이상 동안 명시된 조건, 예컨대, 실온 주위 습도 또는 40°C/75% 상대 습도를 거칠 경우 또 다른 화합물로 변화(예컨대, 분해)되지 않음을 의미한다. 일부 구체예에서, 특정한 화합물의 형태의 25% 미만이 명시된 조건을 거칠 경우 하나 이상의 다른 화합물로 변화한다. 일부 구체예에서, 특정한 화합물의 형태의 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만이 명시된 조건을 거칠 경우 하나 이상의 다른 화합물로 변화한다. 일부 구체예에서, 검출 불가능한 양의 특정한 화합물의 형태가 상기 특정한 화합물의 하나 이상의 상이한 물리적 형태로 변화한다.

[0080] 용어 "분산물"은 분산상인 한 물질이, 두 번째 물질(연속상 또는 비히클) 도처에 불연속 단위로 분산되는 분산계를 지칭한다. 분산상의 크기는 상당히 달라질 수 있다 (예컨대, 나노미터 치수로부터, 수 마이크론 크기의 콜로이드 입자). 일반적으로, 분산상은 고체, 액체, 또는 기체일 수 있다. 고체 분산물의 경우에, 분산상 및 연속상 모두 고체이다. 약제학적 적용에서, 고체 분산물은 비정질 고분자(들) (연속상) 중의 결정질인 치료적으로 활성인 화합물 (분산상), 또는 그 대신에, 비정질 고분자 (연속상) 중의 비정질인 치료적으로 활성인 화합물 (분산상)을 포함할 수 있다.

[0081] 용어 "비정질 고체 분산물" 일반적으로 둘 이상의 성분, 보통 치료적으로 활성인 화합물 및 고분자 (또는 복수의 고분자)의 고체 분산물을 지칭하지만, 다른 성분, 가령 계면활성제 또는 다른 약제학적 부형제를 함유할 가능성이 있고, 여기서 치료적으로 활성인 화합물은 비정질 상이고, 비정질 치료적으로 활성인 화합물의 물리적 안정성 및/또는 용해 및/또는 용해도가 다른 성분에 의하여 향상된다. 일부 구체예에서, 비정질 고체 분산물은 분산상을 구성하는 고분자(들) (및 선택적으로 계면활성제)를 포함하고, 치료적으로 활성인 화합물은 연속상을 구성한다. 일부 구체예에서, 비정질 고체 분산물은 연속상을 구성하는 고분자(들) (및 선택적으로 계면활성제)를 포함하고, 치료적으로 활성인 화합물은 분산상을 구성한다.

- [0082] 예시적인 고체 분산물은 특정한 치료적으로 활성인 화합물과 하나 이상의 고분자(들)의 공침전물 또는 공용융물이다. "공침전물"은 용매 또는 용매 혼합물에 치료적으로 활성인 화합물 및 하나 이상의 고분자(들)를 용해시킨 다음 용매 또는 용매 혼합물의 제거 후 생성된다. 때로 하나 이상의 고분자(들)가 용매 또는 용매 혼합물에 현탁될 수 있다. 용매 또는 용매 혼합물은 유기 용매 및 초임계 유체를 포함한다. 용매 또는 용매 혼합물은 또한 비휘발성 용매를 함유할 수 있다. "공용융물"은 치료적으로 활성인 화합물 및 하나 이상의 고분자(들)를 용융하도록 가열하고, 선택적으로 용매 또는 용매 혼합물의 존재에서, 이어서 혼합, 용매의 적어도 일부의 제거, 적용 가능할 경우 선택된 속도로 실온까지 냉각한 후 생성된다. 일부 경우에, 고체 분산물은 치료적으로 활성인 화합물 및 고체 고분자의 용액 첨가에 이어 용매 또는 용매 혼합물의 혼합 및 제거에 의하여 제조된다. 용매 또는 용매 혼합물을 제거하기 위하여, 진공 건조, 분무 건조, 단 건조, 동결건조, 및 다른 건조 절차가 적용될 수 있다. 적절한 가공 파라미터를 이용한 이들 방법 중 임의의 방법 적용은, 본 발명에 따르면, 최종 고체 분산물 생성물에 비정질 상태의 특정한 치료적으로 활성인 화합물을 제공할 것이다.
- [0083] 본원에서 사용 시, 용어 "직접 압축된 제형"은 일반적으로 화합물, 예컨대, 치료용 화합물 (예컨대, 하나 이상의 고분자(들) 및 선택적으로 하나 이상의 계면활성제(들)를 또한 포함하는 예컨대, 고체 분산물 중의 예컨대, 미흡하게 가용성인 치료용 화합물, 예컨대, 화합물 1, 예컨대, 비정질 화합물 1) 및 선택적으로 하나 이상의 부형제를 포함하는 분말의 건조 블렌드(예컨대, 고체 분산물, 예컨대, 응집된 분산물)의 압축에 의하여 획득된 형태(예컨대, 정제)를 지칭한다. 예를 들면, 본원에 기재된 공정으로부터 유래한 생성물(예컨대, 고체 분산물)은 예컨대, 경구 제형, 예컨대, 정제로 직접 압축되도록, 또는 캡슐 또는 사체로 제형화되도록 허용하는 개선된 특성(예컨대, 유동성)을 가질 수 있다.
- [0084] **약제학적 조성물 및 치료 방법**
- [0085] (a) 고체 분산물의 일부로서, 화합물 (S)-N-((S)-1-(2-클로로페닐)-2-((3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)아미노)-2-옥소에틸)-1-(4-사이아노피리딘-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-옥소피리딘-2-카복사미드(화합물 1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 선택적으로 (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(들)을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 고형종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종) 치료 방법이 제공된다.
- [0086] 고체 분산물(예컨대, 비정질 고체 분산물)의 일부로서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물이 또한 제공된다. (a) 고체 분산물의 일부로서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(들)을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.
- [0087] 이들 치료 방법 및 약제학적 조성물은 아래에 주어진 기재 및 설명적 예에 의하여 추가로 설명될 것이다.
- [0088] 치료적으로 활성인 화합물의 고체 분산물을 매트릭스에 포함하는 약제학적 조성물은 개선된 화학적 및 물리적 특성을 제공할 수 있고 치료적으로 활성인 화합물 및 매트릭스 물질의 균질 용액 또는 용융물 형성에 이어서 냉각, 또는 용매의 제거에 의한 혼합물의 고화에 의하여 제조될 수 있다. 치료적으로 활성인 화합물의 그러한 고체 분산물은 흔히, 미분산 화합물을 포함하는 경구 조성물과 비교하여 경구 투여 시 향상된 생체이용률을 나타낸다.
- [0089] 분무 건조는 입자 형성 및 건조를 포함하는 가장 널리 이용되는 공업적 공정이고, 치료적으로 활성인 화합물의 고체 분산물을 생성하기 위하여 이용될 수 있다. 이는 용액, 유탁액 및 펄핑 가능한 현탁액으로서 액체 공급원료로부터 분말, 과립 또는 응집물 형태로 건조 고체를 연속적으로 제조하는 것에 매우 적절하다. 그러므로, 분무 건조가 유용한 공정이고 여기서 최종-생성물이 입자 크기 분포, 잔류 수분 함량, 벌크 밀도, 및 입자 형상에 관하여 정밀한 품질 표준을 준수해야 한다.
- [0090] 분무-건조된 분산물의 입계 품질 속성은 효력, 관련 물질, 잔류 용매 함량, 균질성, 결정성 부재, 용해 성능, 입자 형태, 및 벌크 분말 유동 특성을 포함한다.
- [0091] 입계 공정 파라미터는 분사 용액 조성 및 점도, 노즐 유형 및 치수, 원자화 압력, 분사 용액 공급 속도, 건조 가스 유량, 입구 및 출구 온도, 응축기 온도 (예컨대, 페루프 건조 공정에 대하여), 및 이차 건조 파라미터를 포함한다.
- [0092] 한 구체예에서, 적어도 특정 중량 백분율의 화합물 1이 결정질이다. 특정 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% 내지 100%의 임의의 백분율일 수 있다. 특정 중량 백분율의 화합물 1이 결정질인 경우, 화합물 1의 나머지가 화합물 1의 비결정 형태이다. 결정질 화합물 1의 비제한적 예는 화합물 1의 단결정 형태 또는 여러 상이한 단결정 형태의 혼합을 포함한다. 일부 구체예에서, 화합물 1은 적어도 90중량% 결정질이다. 일부 다른 구체예에서, 화합물 1은 적어도 95중량% 결정질이다. 일부 다른 구체예에서, 화합물 1은 적어도 95중량% 결정질이다.

[0093] 또 다른 구체예에서, 특정 중량 백분율의 결정질 화합물 1은 특정한 단결정 형태 또는 단결정 형태의 조합이다. 특정 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% 내지 100%의 임의의 백분율일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 화합물 1은 적어도 90중량%의 단결정 형태이다. 또 다른 구체예에서, 화합물 1은 적어도 95중량%의 단결정 형태이다. 또 다른 구체예에서, 화합물 1은 적어도 99중량%의 단결정 형태이다.

[0094] 하기 화합물 1의 설명에서, 본 발명의 구체예는 본원에서 논의되는 하나 이상의 특성을 특징으로 하는 화합물 1의 특정한 결정질 형태를 참조하여 설명될 수 있다. 결정질 형태를 특징화하는 설명이 결정질 화합물 1에 존재할 수 있는 상이한 결정질 형태의 혼합물을 설명하기 위하여 또한 사용될 수 있다. 그러나, 화합물 1의 특정한 결정질 형태가, 참조하는 특정한 결정질 형태와 관련되거나 관련되지 않고, 본원에 개시된 결정질 형태의 하나 이상의 특징을 또한 특징으로 할 수 있다.

[0095] 결정질 형태는 아래에 주어진 기재 및 설명적 예에 의하여 추가로 설명될 것이다. 표 1 및 2에 기재되는 XRPD 피크는 데이터를 얻기 위하여 사용되는 기기에 따라  $\pm 0.2$  정도 달라질 수 있다.

#### [0096] 형태 1

[0097] 한 구체예에서, 화합물 1의 단결정 형태, 형태 1은 CuK $\alpha$  조사를 사용하여 획득된 도 1에 나타나는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴 및 표 1에 나타난 데이터를 특징으로 한다. 특정 구체예에서, 다형체는 도 1로부터 취하고, 표 1에 나타나는 것과 같은 하나 이상의 피크를 특징으로 할 수 있다. 예를 들면, 다형체는 표 1에 나타난 피크 중 하나 또는 둘 또는 셋 또는 넷 또는 다섯 또는 여섯 또는 일곱 또는 여덟 또는 아홉을 특징으로 할 수 있다.

**표 1**

| 각도<br>2-세타° | 세기<br>% |
|-------------|---------|
| 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    |

[0098]

[0099] 또 다른 구체예에서, 형태 1은 8.6, 15.6, 18.5, 20.6, 21.6, 및 26.4°의 2 $\theta$  각도에서 확인되는 피크를 특징으로 할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 형태 1은 8.6, 15.6, 18.5, 및 21.6°의 2 $\theta$  각도에서 확인되는 피크를 특징으로 할 수 있다.

[0100] 또 다른 구체예에서, 형태 1은 도 2에 나타나는 시차 주사 열량계법 프로파일(DSC)을 특징으로 할 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열흐름을 플로팅하고, 온도 속도 변화는 약 10 °C /min이다. 프로파일은 약 149.9°C의 용융물로서 약 140.1°C의 시작 온도를 가지는 흡열성 전이를 특징으로 한다.

[0101] 또 다른 구체예에서, 형태 1은 도 3에 나타나는 열중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 샘플의 중량 손실 퍼센트를 온도의 함수로서 그래프로 나타내고, 온도 속도 변화는 약 10 °C /min이다. 중량 손실은 온도가 약 29.0°C로부터 125.0°C까지 변화함에 따라 샘플 중량의 약 0.44%의 손실을 나타낸다.



[0102] 형태 2

[0103] 한 구체예에서, 화합물 1의 단결정 형태, 형태 2는 CuK $\alpha$  조사를 사용하여 획득된 도 4에 나타나는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴 및 표 2에 나타난 데이터를 특징으로 한다. 특정 구체예에서, 다형체는 도 4로부터 취하고, 표 2에 나타나는 것과 같은 하나 이상의 피크를 특징으로 할 수 있다. 예를 들면, 다형체는 표 2에 나타난 피크 중 하나 또는 둘 또는 셋 또는 넷 또는 다섯 또는 여섯 또는 일곱 또는 여덟 또는 아홉 또는 열을 특징으로 할 수 있다.

표 2

| 각도<br>2-세타° | 세기<br>% |
|-------------|---------|
| 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    |

[0104]

[0105] 또 다른 구체예에서, 형태 2는 9.8, 11.6, 19.6, 22.5, 23.0, 및 31.4°의 2 $\theta$  각도에서 확인되는 피크를 특징으로 할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 형태 2는 9.8, 11.6, 19.6, 및 23.0°의 2 $\theta$  각도에서 확인되는 피크를 특징으로 할 수 있다.

[0106] 또 다른 구체예에서, 형태 2는 도 5에 나타나는 시차 주사 열량계법 프로파일(DSC)을 특징으로 할 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열흐름을 플로팅하고, 온도 속도 변화는 약 10 °C /min이다. 프로파일은 약 72.5°C의 용융물로써 약 62.7°C의 시작 온도를 가지는 흡열성 전이, 및 약 153.6°C의 용융물로써 약 145.6°C의 시작 온도를 가지는 흡열성 전이를 특징으로 한다.

[0107] 또 다른 구체예에서, 형태 2는 도 6에 나타나는 열중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 샘플의 중량 손실 퍼센트를 온도의 함수로서 그래프로 나타내고, 온도 속도 변화는 약 10 °C /min이다. 중량 손실은 온도가 약 29.3°C로부터 170.3°C까지 변화함에 따라 샘플 중량의 약 0.57%의 손실을 나타낸다.

[0108] 다른 구체예는 본원에 논의된 임의의 단결정 형태의 앞서 언급한 특징의 조합을 특징으로 하는 화합물 1의 단결정 형태에 관한 것이다. 특징화는 특정한 다형체에 대하여 기재된 XRPD, TGA, 및 DSC 중 하나 이상의 임의의 조합에 의한 것일 수 있다. 예를 들면, 화합물 1의 단결정 형태는 XRPD 스캔에서 주 피크의 위치에 관한 XRPD 결과의 임의의 조합; 및/또는 XRPD 스캔으로부터 획득한 데이터로부터 파생된 하나 이상의 파라미터의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있다. 화합물 1의 단결정 형태는 또한 지정된 온도 범위에 걸쳐 샘플과 연관된 중량 손실; 및/또는 특정한 중량 손실이 시작되는 온도의 TGA 결정을 특징으로 할 수 있다. 열흐름 전이 동안 최대 열흐름과 연관된 온도 및/또는 열흐름 전이를 겪기 시작하는 온도의 DSC 결정이 또한 결정질 형태를 특징지을 수 있다. 샘플 중량 변화 및/또는 상대 습도 범위(예컨대, 0% 내지 90%)에 걸친 물 흡착/탈착 측정으로 결정하여 화합물 1 분자당 물의 흡착/탈착 변화가 또한 화합물 1의 단결정 형태를 특징지을 수 있다.

[0109] 고체 분산물

[0110] 고체 분산물(예컨대, 비정질 고체 분산물)의 일부로서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 고분자(들)를 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 고분자(들)를 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 하나 이상의 고분자(들), 및 하나 이상의 계면활성제(들)를 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나의 고분자를 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 하나의 고분자, 및 계면활성제를 포

함한다.

- [0111] 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 본원에 제공된 고체 분산물은, 화합물 1의 순수한 결정질 형태(예컨대, 형태 1 또는 형태 2)와 비교하여 화합물 1의 용해도를 향상시킬 수 있고, 따라서 대상에게 고체 분산물의 경구 투여 시 개선된 노출을 제공할 수 있다. 한 구체예에서, 고체 분산물은 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 하나 이상의 고분자(들), 및 선택적으로 하나 이상의 용해도 향상 계면활성제를 포함한다.
- [0112] 예를 들면, 형태 1의 수성 용해도는 약 0.025 mg/mL 내지 약 0.035 mg/mL이고 형태 2의 수성 용해도는 약 0.008 mg/mL 내지 약 0.010 mg/mL이다.
- [0113] 형태 2는 6.1의 pH에서 4 시간에 금식 상태 모의 장액(fasted state simulated intestinal fluid, FASSIF) 중의 약 0.018 mg/mL의 용해도를 가진다. 비교적으로, 비정질 분무-건조된 분산물을 FASSIF에서 3 시간에 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.50 mg/mL의 용해도를 가진다.
- [0114] 일부 구체예에서, 고체 분산물은 인-시투 비정질 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여와 비교하여 대상에게 투여 시, 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% 이상의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 노출을 나타낸다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 순수한 결정질 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여와 비교하여 대상에게 투여 시, 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% 이상의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 노출을 나타낸다.
- [0115] 래트 및 원숭이 약동학 연구에서, 인-시투 비정질 투여가 나타내는 것과 비교하여 고체 분산물 경구 제형의 투여 시 크지 않은 노출 개선이 관찰된다. 예를 들면, 50% w/w 화합물 1 및 50% w/w 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP)를 함유하는 고체 분산물은 수컷 스프라그 다울리 래트에서 인-시투 비정질 화합물 1과 비교하여 대략 2-배 더 높은 노출을 가진다. 인-시투 비정질 화합물 1과 비교하여 70% w/w 화합물 1 및 30% w/w 경구 제형을 함유하는 고체 분산물과의 현저한 노출 차이가 없다. 수컷 게잡이 원숭이에 있어서, 50% w/w 화합물 1 및 50% w/w 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)로도 알려진 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트를 함유하는 고체 분산물의 노출은 인-시투 비정질 화합물 1과 비교하여 현저한 차이를 나타내지 않는다. 유사하게, 50% w/w 화합물 1 및 50% w/w 하이프로멜로스 프탈레이트(HPMC-프탈레이트)로도 알려진 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 함유하는 고체 분산물은 인-시투 비정질 화합물 1과 비교하여 현저한 차이를 나타내지 않는다. 인-시투 비정질 치료용 화합물이 동물 연구에서 투여에 통상적으로 사용되기는 하지만, 이들은 인간에 있어서 투여에 적합한 제형이 아니다.
- [0116] 실시예 4의 래트 약동학 연구에서 기재된 바와 같이, 화합물 1 노출은 고체 분산물 제형이 투여될 때 순수한 결정질 화합물 1 형태 2과 비교하여 개선된다.
- [0117] 일부 구체예에서, 고체 분산물 중의 적어도 일부의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 비정질 상태이다(예컨대, 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 구체예에서, 고체 분산물은 결정질 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 실질적으로 없다.
- [0118] 일부 구체예에서, 조성물은 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고분자를 포함하는 비정질(예컨대 분무 건조된) 고체 분산물이다. 비정질 고체 분산물은, 예컨대, 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 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있고, 예컨대, 결정질 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0119] 한 구체예에서, 고체 분산물은 소정의 물리적 및/또는 화학적 안정성 수준을 나타낸다. 예컨대, 고체 분산물은 폐쇄된 방수 용기, 예컨대, 황색 유리 바이알, 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 용기 또는 건조제를 포함하는 HDPE 용기에 넣어진 꼬인 나일론 타이를 구비한 이중 폴리에틸렌 백 중에 25°C에서 보관 시, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 또는 약 99%의 비정질 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 보유한다.
- [0120] 일부 구체예에서, 고분자는(예컨대, 2-8°C, 예컨대 4°C에서 또는 실온에서) 보관 시 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 화학적 또는 물리적 안정성을(예컨대, 변조 시차 주사 열량계로 측정하여) 고분자가

존재하지 않는 비정질 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 비교하여 적어도 약 10% 정도 (예컨대, 적어도 약 20% 정도, 적어도 약 30% 정도, 적어도 약 40% 정도, 적어도 약 50% 정도, 적어도 약 60% 정도, 적어도 약 70% 정도, 적어도 약 80% 정도, 또는 적어도 약 90% 정도) 증가시킨다.

- [0121] 고체 분산물은 일반적으로 유리 전이 온도를 나타내고, 여기서 분산물은 유리질 고체로부터 고무질 조성물로 전이한다. 일반적으로, 유리 전이 온도가 더 높을수록, 분산물의 물리적 안정성이 더 크다. 유리 전이 온도의 존재는 일반적으로 조성물(예컨대, 분산물)의 적어도 대부분이 비정질 상태임을 나타낸다. 약제학적 적용에 적합한 고체 분산물의 유리 전이 온도(Tg)는 일반적으로 적어도 약 50℃이다. 일부 구체예에서, 더 높은 온도가 바람직하다. 그러므로, 일부 구체예에서, 본원에 개시된 고체 분산물은 적어도 약 100℃ (예컨대, 적어도 약 100℃, 적어도 약 105℃, 적어도 약 110℃, 적어도 약 115℃, 적어도 약 120℃, 적어도 약 125℃, 적어도 약 130℃, 적어도 약 135℃, 적어도 약 140℃, 적어도 약 150℃, 적어도 약 160℃, 적어도 약 170℃, 적어도 약 175℃, 적어도 약 180℃, 또는 적어도 약 190℃)의 Tg를 가진다. 일부 구체예에서, Tg는 최대 약 200℃이다. 일부 구체예에서, Tg는 최대 약 130℃(예컨대, 적어도 약 110℃, 적어도 약 111℃, 적어도 약 112℃, 적어도 약 113℃, 적어도 약 114℃, 적어도 약 115℃, 적어도 약 116℃, 적어도 약 117℃, 적어도 약 118℃, 적어도 약 119℃, 적어도 약 120℃, 적어도 약 121℃, 적어도 약 122℃, 적어도 약 123℃, 적어도 약 124℃, 적어도 약 125℃, 적어도 약 126℃, 적어도 약 127℃, 적어도 약 128℃, 적어도 약 129℃, 또는 적어도 약 130℃)이다. 달리 나타나지 않는 한, 본원에 개시된 유리 전이 온도는 건조 조건 하에 측정된다.
- [0122] 일부 구체예에서 고체 분산물은, 고분자(들)이 존재하지 않으면서, 비정질 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유리 전이 온도보다 더 높은 유리 전이 온도를 가진다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은, 고분자(들)이 존재하지 않으면서, 비정질 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 이완 속도보다 낮은 이완 속도를 가진다.
- [0123] 고체 분산물 중의 고분자의 예는 하이프로멜로스(HPMC)로도 알려진 셀룰로스 유도체(예컨대, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이프로멜로스 프탈레이트(HPMCP)로도 알려진 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)로도 알려진 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필셀룰로스 (HPC)), 에틸셀룰로스, 또는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트; 폴리비닐피롤리돈(PVP); 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 폴리비닐 알코올(PVA); 폴리비닐 에스터, 가령 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP); 아크릴레이트, 가령 폴리메타크릴레이트 (예컨대, Eudragit.RTM. E); 사이클로텍스트린 (예컨대, .베타.-사이클로텍스트린); 폴리 (D, L- 락타이드) (PLA), 폴리 (D,L-락타이드, 코-글라이콜라이드 산(PLGA); 및 예를 들면 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트(PVP-VA), 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐, 및 아세테이트-폴리에틸렌글리콜 공중합체, 메틸아크릴레이트/메타크릴산 공중합체를 포함하는 이들의 공중합체 및 유도체; 솔루플러스; 코포비돈; 및 이들의 혼합을 포함한다.
- [0124] 일부 구체예에서, 고체 분산물은 하나의 수용성 고분자를 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 하나의 부분적으로 수용성인 고분자를 포함한다. 일부 구체예에서, 고분자는 셀룰로스 고분자이다.
- [0125] 일부 구체예에서, 고분자는 HPMCAS(예컨대, 상이한 등급의 HPMCAS: HPMCAS-M, HPMCAS-MG 또는 HPMCAS-HG)이다. 일부 구체예에서, 고분자는 PVAP이다. 일부 구체예에서, 고분자는 HPMC(예컨대, 상이한 등급의 HPMC: HPMC60SH50, HPMCE50 또는 HPMCE15)이다. 일부 구체예에서, 고분자는 HPMCP(예컨대, 상이한 등급의 HPMCP: 예컨대, HPMCP-HP55)이다.
- [0126] 일부 구체예에서, 고분자는 pH-의존성 장용 고분자이다. 그러한 pH-의존성 장용 고분자는 셀룰로스 유도체 (예컨대, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP)), HPMCP, HPMCAS, 카복시메틸셀룰로스(CMC) 또는 이의 염(예컨대, 소듐 염, 가령 (CMC-Na)); 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 하이드록시프로필셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(HPCAP), 하이드록시프로필메틸-셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(HPMCAP), 및 메틸셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(MCAP), 폴리메타크릴레이트(예컨대, Eudragit S), 또는 이들의 혼합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0127] 일부 구체예에서, 고분자는 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)로도 알려진 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 예컨대, HPMCAS-HG이다.
- [0128] 또 다른 구체예에서, 고분자(들)는 불용성 가교 고분자, 예를 들면 폴리비닐피롤리돈(예컨대, 크로스포비돈)이다. 또 다른 구체예에서, 고분자(들)는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다.
- [0129] 일부 구체예에서, 하나 이상의 고분자(들)는 약 10% w/w 내지 90% w/w(예컨대, 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 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 고분자(들)는 약 10% w/w 내지 약 80% w/w, 예를 들면 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 들면, 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 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 고분자(들)는 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 고체 분산물에 존재한다.

[0130] 일부 구체예에서, 고분자(들)는 약 30% w/w 내지 약 70% w/w의 양으로 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 고분자(들)는 약 35% w/w 내지 약 65% w/w의 양으로 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 고분자(들)는 약 40% w/w 내지 약 60% w/w의 양으로 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 고분자(들)는 약 45% w/w 내지 약 55% w/w의 양으로 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 고분자(들)는 약 50% w/w의 양으로 고체 분산물에 존재한다.

[0131] 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 10% w/w 내지 90% w/w(예컨대, 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 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 10% w/w 내지 약 80% w/w, 예를 들면 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 들면, 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 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 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 고체 분산물에 존재한다.

[0132] 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 약 30% w/w 내지 약 70% w/w의 양으로 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 약 35% w/w 내지 약 65% w/w의 양으로 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 약 40% w/w 내지 약 60% w/w의 양으로 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 약 45% w/w 내지 약 55% w/w의 양으로 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 약 50% w/w의 양으로 고체 분산물에 존재한다.

[0133] 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 약 20% w/w 내지 약 80% w/w 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약 20% w/w 내지 약 80%의 고분자(들)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 약 25% w/w 내지 약 75% w/w 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약 25% w/w 내지 약 75%의 고분자(들)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 약 30% w/w 내지 약 70% w/w 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약 30% w/w 내지 약 70%의 고분자(들)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 약 35% w/w 내지 약 65% w/w 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약 35% w/w 내지 약 65%의 고분자(들)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 약 40% w/w 내지 약 60% w/w 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약 40% w/w 내지 약 60%의 고분자(들)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 약 45% w/w 내지 약 55% w/w 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약 45% w/w 내지 약 55%의 고분자(들)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 약 50% w/w 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약 50% w/w의 고분자(들)를 포함한다.

[0134] 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 약 45% w/w 내지 약 55% w/w 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약 45% w/w 내지 약 55% w/w HPMCAS(예컨대, HPMCAS-MG 또는 HPMCAS-HG, 또는 다른 등급, 가령 LF, MF, HF, 또는 LG) 또는 PVAP를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 약 50% w/w 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약 50% w/w의 HPMCAS를 포함한다.

[0135] 일부 구체예에서, 고체 분산물은 또한 계면활성제 또는 불활성의 약제학적으로 허용되는 물질을 포함한다. 고체 분산물 중의 계면활성제의 예는 소듐 라우릴 설페이트(SLS), 비타민 E 또는 이의 도체(예컨대, 비타민 E TPGS), 도쿠세이트 소듐, 소듐 도데실 설페이트, 폴리소르베이트(가령 Tween 20 및 Tween 80), 폴록사머(가령 폴록사머 335 및 폴록사머 407), 글리세릴 모노올리에이트, Span 65, Span 25, Capryol 90, 플루로닉 공중합체(예컨대, Pluronic F108, Pluronic P-123), 및 이들의 혼합을 포함한다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 SLS이다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 비타민 E 또는 이의 유도체(예컨대, 비타민 E TPGS)이다.



- [0136] 일부 구체예에서, 계면활성제는 약 0.1% w/w 내지 약 10% w/w, 예를 들면 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 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 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 고체 분산물에 존재한다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 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 고체 분산물에 존재한다.
- [0137] 고체 분산물 제조 공정
- [0138] 일부 구체예에서, 고체 분산물은 본원에 기재된 공정에 따라 제조될 수 있다. 일반적으로, 이용될 수 있는 방법은 혼합물로부터 용매 또는 용매 혼합물의 신속한 제거 또는 용융된 샘플의 냉각을 포함하는 것을 포함할 수 있다. 그러한 방법은 회전 증발, 냉동-건조(즉, 동결건조), 진공 건조, 용융물 응결, 및 용융물 압출을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 한 구체예는 분무-건조에 의하여 획득된 고체 분산물을 포함한다. 한 구체예에서, 분무 건조에 의하여 획득된 생성물은 용매 또는 용매 혼합물을 제거하기 위하여 건조된다.
- [0139] 본원에 개시된 제제, *예컨대*, 약제학적 조성물은 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 하나 이상의 고분자(들), 및 적절한 용매 또는 용매 혼합물을 포함하는 혼합물을 분무-건조하여 획득될 수 있다. 분무 건조는 *예컨대*, 고체 및 용매 또는 용매 혼합물을 함유하는 액체 혼합물의 원자화, 및 용매 또는 용매 혼합물의 제거를 포함한다. 용매 또는 용매 혼합물은 비휘발성 용매, 가령 빙초산을 또한 함유할 수 있다. 원자화는, 예를 들면, 2-유체 또는 압력 또는 일렉트로소닉 노즐을 통하여 또는 회전하는 디스크 상에서 일어날 수 있다.
- [0140] 분무 건조는 액체 공급물을 건조된 미립자 형태로 전환한다. 분무 건조는 일반적으로 액체 공급 용액의 액적의 분무로의 원자화 및 건조 챔버에서 액적과 고온 공기 또는 가스의 접촉을 포함한다. 분무는 일반적으로 회전식(휠) 또는 노즐 원자화기에 의하여 생성된다. 액적으로부터의 수분 증발 및 건조 입자의 형성은 제어된 온도 및 기류 조건 하에 진행된다.
- [0141] 선택적으로, 이차 건조 공정, 가령 유동층 건조 또는 진공 건조가 잔류 용매(및 기타 첨가물, 가령 빙초산)를 약제학적으로 허용되는 수준까지 감소시키기 위하여 이용될 수 있다. 전형적으로, 분무-건조는 증발을 일으키기 위한 고도로 분산된 액체 현탁액 또는 용액(*예컨대*, 원자화된 용액), 및 충분한 부피의 고온 공기 또는 가스(*예컨대*, 질소, *예컨대*, 순수한 질소)의 접촉 및 액체 방울의 건조를 포함한다. 건조될 분무의 제제는 선택된 분무-건조 장치를 사용하여 원자화될 수 있는 임의의 용액, 조질 현탁액, 슬러리, 콜로이드성 분산물, 또는 페이스트일 수 있다. 표준 절차에서, 제제는 용매를 증발시키고 건조된 생성물을 수집기(*예컨대*, 사이클론)로 전달하는 따뜻한 여과 공기의 흐름으로(또는 가스, *예컨대*, 질소로) 분사된다. 이후 사용된 공기 또는 가스가 용매(또는 임의의 첨가물, 가령 빙초산을 포함하는 용매 혼합물)와 함께 배기되고, (*예컨대*, 이후 여과되고) 또는 그 대신에 용매 또는 용매 혼합물을 포획하고 잠재적으로 재순환시키도록 사용된 공기 또는 가스가 응축기에 보내진다. 예를 들면, 가스(*예컨대*, 질소)가 사용될 경우, 가스는 선택적으로 재순환되고, 다시 가열되고 폐루프 시스템 내의 유닛으로 되돌아간다. 상용화되어 입수 가능한 유형의 장치가 분무-건조를 수행하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들면, 상용의 분무 건조기가 Buchi Ltd. 및 Niro에 의하여 제조된다(*예컨대*, Niro에 의하여 제조된 PSD 라인의 분무 건조기).
- [0142] 분무-건조는 전형적으로 약 1% 내지 약 30% 또는 최대 약 50% (즉, 치료적으로 활성인 화합물 더하기 부형제), 바람직하게는 적어도 약 10% 고체 물질 부하를 이용한다. 일부 구체예에서, 10% 미만의 고체 부하가 불량한 수율 및 허용 불가하게 긴 런-타임을 야기할 수 있다. 일반적으로, 고체 부하의 상한이 결과적인 용액의 점성도(*예컨대*, 펌핑하는 능력) 및 용액 중 성분의 용해도에 의하여 좌우된다. 일반적으로, 용액의 점도는 결과적인 분말 생성물 중의 입자의 크기를 결정할 수 있다.
- [0143] 분무-건조를 위한 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 발견될 수 있다. 일반적으로, 분무-건조는 약 40℃ 내지 약 200℃, 예를 들면, 약 70℃ 내지 약 150℃, 바람직하게는 약 40℃ 내지 약 60℃, 약 50℃ 내지 약 55℃, 또는 약 80℃ 내지 약 110℃, *예컨대*, 약 90℃의 입구 온도로서 수행된다. 분무-건조는 일반적으로 약 20 ℃ 내지 약 100℃, 예를 들면 약 25℃ 내지 약 30℃ (*예컨대*, 약 26℃), 약 40℃ 내지 약 50℃, 약 50℃ 내지 약 65℃, *예컨대*, 약 56℃ 내지 약 58℃의 출구 온도로서 수행된다.
- [0144] 용매 또는 용매 혼합물의 제거는 차후의 건조 단계, 가령 단 건조, 유동층 건조(*예컨대*, 약 실온 내지 약

100℃), 진공 건조, 마이크로파 건조, 회전식 드럼 건조 또는 바이코니컬(biconical) 진공 건조(예컨대, 약 실온 내지 약 200℃)를 필요로 할 수 있다.

[0145] 한 구체예에서, 분무-건조는 유동화 분무 건조(FSD)이다. FSD의 단계는, 예를 들면 다음을 포함할 수 있다: (예컨대, 용매(들)에 용해 또는 현탁된 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 선택적으로 고분자(들) 및/또는 계면활성제(들)를 함유하는) 액체 공급 용액 제조; 예컨대, FSD 모드로 작동하는 분무 건조기의 건조 챔버로 전달 시 공급물 용액을 (예컨대, 압력 노즐, 회전식 원자화기 또는 디스크, 2-유체 노즐 또는 다른 원자화 방법으로써) 원자화; 가열된 공기 또는 가열된 가스(예컨대, 질소)로써 건조 챔버 안의 공급물 용액을 건조하여 생성물 획득, 여기서 더 큰 생성물 입자가 분리되어 나오고, 예컨대, 낙하하여 나오고, 한편 고운 입자가 공기 또는 가스의 스트림에 의하여 (예컨대, 자연 대류에 의하여) 건조 챔버의 최상부까지 그리고 사이클론으로 운반됨, 및 고운 분말을 (예컨대, 건조 챔버의 최상부에서 또는 축방향으로 챔버의 중간으로) 건조 챔버로 재주입, 여기서 재주입된 고운 분말은 새롭게 형성된 생성물과 응집하여 응집된 생성물을 생성할 수 있고, 응집된 생성물이 충분히 클 경우, 이는 분리되어 나올 것이고, 분리되어 나오기에 충분히 크지 않을 경우, 응집된 생성물이 대류에 의하여 챔버의 최상부로 그리고 사이클론으로 운반되고 챔버로 재주입될 것이다. 이 공정은 낙하하여 나오기에 충분히 큰 응집된 생성물이 형성될 때까지 반복된다. 고운 분말은 공급 파이프를 거쳐 사이클론으로부터 건조 챔버로 재주입될 수 있다.

[0146] 일부 구체예에서, 가열된 공기 또는 가열된 가스로써 공급물 용액을 건조하기보다는, 대신에 공급물 용액이 분무 응결될 수 있고, 예컨대, 챔버는 실온(예컨대, 21±4℃)에 있거나 냉각되고, 예컨대, 냉각된 가스(예컨대, 질소)가 공정을 위하여 사용된다.

[0147] FSD는 제1 유동화 챔버에서의 응집된 생성물 수집을 추가로 포함할 수 있고; 응집된 생성물을 제1 유동화 챔버로부터 건조 후 공정이 일어날 수 있는 제2 유동화 챔버로 방출시키는 것이 이어질 수 있다.

[0148] (예컨대, 건조 챔버에서 분리되어 나온) 응집된 생성물은 이후 제2 유동화 챔버로부터 응집된 생성물이 냉각되는 제3 유동화 챔버로 수송될 수 있다. 응집된 생성물(예컨대, 비정질 화합물의 고체 분산물)은 이후 더욱 가공될 수 있다. 예를 들면, 생성물은 직접 압축될 수 있다. 생성물은 예컨대, 직접 압축 전에 계면활성제, 부형제, 또는 약제학적으로 허용되는 담체와 선택적으로 블렌딩될 수 있다. 생성물은 선택적으로 추가로 가공, 예컨대, 분쇄, 과립화, 블렌딩, 및/또는 용융물 과립, 계면활성제, 부형제, 및/또는 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합될 수 있다.

[0149] FSD는 유동화 분무 건조기 모드(FSD 모드)에서 작동하는 상용의 분무 건조기에서 수행될 수 있다. FSD는 개방 사이클 모드 또는 폐쇄 사이클 모드(예컨대, 건조 가스, 예컨대, 질소가 재순환됨)에서 수행될 수 있다. FSD에서 사용하기 위한 적합한 분무 건조기의 예는 Niro로부터 입수한 건조기(예컨대, Niro에 의하여 제조된 PSD 라인의 분무 건조기: PHARMASD.TM.; Chemical 또는 SD 라인 건조기)를 포함한다. FSD는 본질적으로, 건조 챔버로의 고운 분말의 재주입을 허용하도록 구성된 임의의 분무 건조기에서 수행될 수 있다.

[0150] 추가적인 사후 건조가, 예컨대, 진공 또는 유동층 건조기 또는 이중 콘 또는 바이코니컬 사후-건조기 또는 텀블 건조기에서, 추가적인 용매를 제거하기 위하여 필요할/적용가능할 경우 수행될 수 있다. 일부 구체예에서, 건조-후 단계가 수행된다.

[0151] 용매 또는 용매 혼합물을 제거하기 위하여, 진공 건조, 분무 건조, 유동층 분무 건조, 단 건조, 동결건조, 회전 증발, 및 다른 건조 절차가 적용될 수 있다. 적절한 가공 파라미터를 이용하는 이들 방법 중 임의의 방법 적용은, 본 발명에 따르면, 최종 고체 분산물 생성물에 비정질 상태의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공할 것이다. 원하는 특성(예컨대, 40-200 마이크론 9 예컨대, 40-150 마이크론의 중앙 입자 크기(d50)), >0.2g/ml (예컨대, 0.2 내지 0.5 g/ml), 또는 >0.25 g/ml의 분말 벌크 밀도, 개선된 분말 유동성(예컨대, 낮은 응집력, 낮은 입자 간 내부 마찰); 및/또는 예컨대, ICH 한계 및/또는 사용자 규격 아래의 낮은 OVI(유기 휘발성 불순물)를 가지는 건조 분말을 가지는 분산물, 예컨대, 분말을 생성하는 적절한 조건(예컨대, 분무 건조기에서 낮은 출구 온도, 저비점 용매의 사용, 가열된 가스의 사용)의 이용 시, 분산물이 제형으로 직접 압축될 수 있다.

[0152] 일부 구체예에서, 입구 온도는 약 50℃ 내지 약 200℃, 예컨대, 약 60℃ 내지 약 150℃, 약 70℃ 내지 약 100℃, 약 60℃ 내지 약 95℃, 약 65℃ 내지 약 85℃, 약 70℃ 내지 약 90℃, 약 85℃ 내지 약 95℃, 또는 약 70℃ 내지 약 85℃이다.

[0153] 일부 구체예에서, 출구 온도는 약 실온 (예컨대, USP 실온(예컨대, 21±4℃)) 내지 약 80℃, 예컨대, 약 25℃



내지 약 75℃, 약 30℃ 내지 약 65℃, 약 35℃ 내지 약 70℃, 약 40℃ 내지 약 65℃, 약 45℃ 내지 약 60℃, 약 35℃ 내지 약 45℃, 약 35℃ 내지 약 40℃, 또는 약 37℃ 내지 약 40℃이다.

- [0154] 일부 구체예에서, 유동층의 온도 설정점(각각의 층에 대한 온도는 또 다른 층에 대하여 선택된 온도와 독립적으로 선택됨)은 약 실온 (예컨대, USP 실온(예컨대,  $21 \pm 4^\circ\text{C}$ )) 내지 약 100℃, 예컨대, 약 30℃ 내지 약 95℃, 약 40℃ 내지 약 90℃, 약 50℃ 내지 약 80℃, 약 60℃ 내지 약 85℃, 약 65℃ 내지 약 95℃, 또는 약 80℃ 내지 약 95℃이다.
- [0155] FSD는 관심 화합물(예컨대, 치료 물질(예컨대, 치료적으로 활성인 화합물), 예컨대, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 함유하는 혼합물에 대하여 수행될 수 있다. 예를 들면, FSD는 예컨대, 경구 제형(예컨대, 정제)으로 직접 압축될 수 있는 비정질 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 고체 분산물을 획득하기 위하여, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 (예컨대, 하나 이상의 고분자(들), 및 선택적으로 하나 이상의 계면활성제(들), 및 선택적으로 하나 이상의 추가적인 부형제(들))을 함유하는 혼합물에 대하여 수행될 수 있다. 그 대신에, 분산물은 압축 전에 하나 이상의 부형제와 블렌딩될 수 있다.
- [0156] 한 구체예에서, 화합물 1의 고체 분산물 제조 공정은 다음 단계를 포함한다:
- [0157] a) 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 하나 이상의 고분자(들), 및 하나 이상의 용매(들)의 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0158] b) 용액으로부터 용매(들)를 빠르게 제거하여 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 고분자(들)을 포함하는 고체 비정질 분산물을 형성하는 단계. 하나 이상의 고분자(들) 및 하나 이상의 용매(들)은 본원에 개시된 임의의 것일 수 있다.
- [0159] 일부 구체예에서, 용매는 분무 건조에 의하여 제거된다. 일부 구체예에서 고체 분산물은 대류식 단 건조기를 이용하여 단 건조된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 선별된다.
- [0160] 한 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 결정질이다. 또 다른 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 비정질이다.
- [0161] 당해 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 이해할 것과 같이, 분무 건조가 수행될 수 있고 흔히 질소와 같은 불활성 가스의 존재에서 수행된다. 특정 구체예에서, 분무 건조를 포함하는 공정은 이산화 탄소를 포함하는 초임계 유체 또는 이산화 탄소를 포함하는 혼합물의 존재에서 수행될 수 있다.
- [0162] 또 다른 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 고체 분산물 제조 공정은 다음 단계를 포함한다:
- [0163] a) 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 고분자, 및 용매의 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0164] b) 혼합물을 분무-건조하여 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고분자를 포함하는 고체 분산물을 형성하는 단계.
- [0165] ICH 또는 잔류 용매에 대하여 주어진 규격 이하로의 습윤 분사 건조된 분산물 사후-건조 및/또는 폴리싱(polishing)이 선택적으로 수행될 수 있다.
- [0166] 이들 공정은 본원에 개시된 약제학적 조성물 제조에 이용될 수 있다. 공정에서 사용되는 성분의 양 및 특징은 본원에 개시된 바와 같을 수 있다.
- [0167] 일부 구체예에서, 용매는 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고분자(들)를 용해 또는 현탁시키기 위한 하나 이상의 휘발성 용매(들)를 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 용매(들)는 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고분자(들)를 완전히 용해시킨다.
- [0168] 일부 구체예에서, 하나 이상의 용매(들)는 휘발성 용매(예컨대, 메틸렌 클로라이드, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 클로로폼, 테트라하이드로퓨란(THF), 또는 이들의 혼합)이다. 적합한 휘발성 용매의 예는 단독으로 또는 또 다른 공용매와 조합으로 치료적으로 활성인 화합물을 용해 또는 현탁시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 용매(들)는 치료적으로 활성인 화합물을 완전히 용해시킨다. 일부 구체예에서, 용매는 아세톤이다. 일부 구체예에서, 용매는 메탄올이다.
- [0169] 일부 구체예에서, 용매는 비휘발성 용매(예컨대, 빙초산과 같은 유기산, 디메틸 설폭사이드(DMSO), 디메틸포름아미드(DMF), 또는 물)이다. 일부 구체예에서, 비휘발성 용매는 용매계 중의 성분이다. 예를 들면 비휘발성 용

매는 약 1% 내지 약 20% w/w(예컨대, 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 용매 중에 구성성분으로서 존재한다.

[0170] 일부 구체예에서, 용매는 용매의 혼합이다. 예를 들면, 용매는 약 0% 내지 약 30% 아세톤 및 약 70% 내지 약 100% 메탄올을 포함할 수 있고, 또는 용매는 약 0% 내지 약 40% 아세톤 및 약 60% 내지 약 100% 메탄올을 포함할 수 있다. 메탄올 대 아세톤의 다른 예시적 비율은 80:20, 75:25, 70:30, 60:40, 55:45, 및 50:50를 포함한다.

[0171] 일부 구체예에서, 용매는 적어도 하나의 비휘발성 용매를 포함하는 용매의 조합이다. 예를 들면, 용매는 휘발성 용매 및 비휘발성 용매 양자를 포함하는 성분의 조합이다. 일부 구체예에서, 용매계는 휘발성 용매의 조합 또는 메탄올 및 아세톤과 같은 용매와 빙초산과 같은 비휘발성 용매의 조합이다. 예를 들면, 용매계는 약 40% 내지 약 80% 메탄올, 약 20% 내지 약 35% 아세톤, 및 약 1% 내지 약 15% 빙초산(예컨대, 약 50% 내지 약 70% 메탄올, 약 25% 내지 약 30% 아세톤, 및 약 3% 내지 약 12% 빙초산)을 포함한다.

[0172] 일부 구체예에서, 용매계는 휘발성 용매의 조합 또는 메탄올 및 아세톤과 같은 용매와 물과 같은 비휘발성 용매의 조합이다. 예를 들면, 용매계는 약 40% 내지 약 80% 메탄올, 약 20% 내지 약 35% 아세톤, 및 약 0.1% 내지 약 15% 물(예컨대, 약 50% 내지 약 70% 메탄올, 약 25% 내지 약 30% 아세톤, 및 약 1% 내지 약 5% 물)을 포함한다.

[0173] 약제학적 조성물

[0174] 고체 분산물의 약제학적 조성물은 본원에 기재된 공정에 의하여 제조될 수 있다. 예를 들면, (a) 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (b) 하나 이상의 고분자(들), 및 선택적으로 하나 이상의 계면활성제(들) 및 선택적으로 하나 이상의 부가적인 부형제(들)의 고체 분산물.

[0175] (a) 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고분자를 포함하는 고체 분산물; 및 (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 충전제, 붕해제, 습윤제, 활택제, 및 윤활제이다.

[0176] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 유제 및 수성 현탁액, 분산물 및 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 구상으로 허용되는 제형으로 경구로 투여될 수 있다.

[0177] 일부 구체예에서 약제학적 조성물은 정제이다.

[0178] 일부 구체예에서 약제학적 조성물은 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 직접 압축된 제형을 포함한다.

[0179] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 또한 충전제를 포함한다. 충전제는, 예를 들면, 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 에틸 셀룰로스, 솔비톨, 녹말, 수크로스, 칼슘 포스페이트, 분말화 셀룰로스, 규화 미세결정질 셀룰로스, 이소말트, 또는 이들의 혼합일 수 있다. 일부 구체예에서, 충전제는 미세결정질 셀룰로스이다.

[0180] 일부 구체예에서, 충전제는 약 10% w/w 내지 50% w/w(예컨대, 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 충전제는 약 20% w/w 내지 약 35% w/w, 예를 들면 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 들면, 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 충전제는 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 충전제는 약 25% w/w 내지 약 35% w/w의 양으로 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 충전제는 약 29.5% w/w의 양으로 약제학적 조성물에 존재한다.

[0181] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 또한 붕해제를 포함한다. 붕해제는, 예를 들면, 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 분말화 셀룰로스, 칼슘 실리케이트, 크로스포비돈, 칼슘 알지네이트, 메틸 셀룰로스, 키토산, 카복시메틸 셀룰로스, 크로스카멜로스 소듐, 카복시메틸 스타치, 소듐 알지네이트, 소듐 스타치 글리콜레이트, 전호화 녹말, 또는 이들의 혼합일 수 있다. 일부 구체예에서, 붕해제는 크로스카멜로스 소듐이다.

[0182] 일부 구체예에서, 붕해제는 약 1% w/w 내지 15% w/w(예컨대, 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 약제학적 조성물에 존재한다.

일부 구체예에서, 봉해제는 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 봉해제는 약 5% w/w 내지 약 7% w/w의 양으로 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 봉해제는 약 6% w/w의 양으로 약제학적 조성물에 존재한다.

[0183] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 또한 습윤제를 포함한다. 습윤제는, 예를 들면, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 도데실 설페이트, 폴리소르베이트(가령 Tween 20 및 Tween 80), 폴록사머(가령 폴록사머 335 및 폴록사머 407), 글리세릴 모노올리에이트, 또는 이들의 혼합일 수 있다. 일부 구체예에서, 습윤제는 소듐 라우릴 설페이트이다.

[0184] 일부 구체예에서, 습윤제는 약 0.1% w/w 내지 2% w/w(예컨대, 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 습윤제는 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 습윤제는 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w의 양으로 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 습윤제는 약 1% w/w의 양으로 약제학적 조성물에 존재한다.

[0185] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 또한 활택제를 포함한다. 활택제는, 예를 들면, 실리콘 다이옥사이드, 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 삼염기성 칼슘 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 마그네슘 트리실리케이트, 분말화 셀룰로스, 탈크, 녹말, 및 이들의 혼합일 수 있다. 일부 구체예에서, 활택제는 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드이다.

[0186] 일부 구체예에서, 활택제는 약 0.1% w/w 내지 5% w/w(예컨대, 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 활택제는 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 활택제는 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 활택제는 약 1% w/w 내지 약 3% w/w의 양으로 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 활택제는 약 2% w/w의 양으로 약제학적 조성물에 존재한다.

[0187] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 또한 윤활제를 포함한다. 윤활제는, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 수소화 식물유, 징크 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 수크로스 스테아레이트, 폴리비닐 알코올, 마그네슘 라우릴 설페이트, 또는 이들의 혼합일 수 있다. 일부 구체예에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0188] 일부 구체예에서, 윤활제는 약 0.1% w/w 내지 5% w/w(예컨대, 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 윤활제는 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 윤활제는 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 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 윤활제는 약 0.5% w/w 내지 약 2.5% w/w의 양으로 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 윤활제는 약 1.5% w/w의 양으로 약제학적 조성물에 존재한다.

[0189] 일부 구체예에서, 고체 분산물은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 25중량% 내지 85중량%를 이룬다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 50중량% 내지 약 70중량%를 이룬다.

[0190] 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적 조성물의 총 중량의 약 15% 내지 45%를 이루고, 하나 이상의 고분자(들)는 약제학적 조성물의 총 중량의 약 15% 내지 45%를 이룬다.

[0191] 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적 조성물의 약 20% w/w를 이루고, 하나 이상의 고분자(들)는 약제학적 조성물의 약 40% w/w를 이룬다.

- [0192] 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적 조성물의 약 25% w/w를 이루고, 하나 이상의 고분자(들)는 약제학적 조성물의 약 35% w/w를 이룬다.
- [0193] 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적 조성물의 약 30% w/w를 이루고, 하나 이상의 고분자(들)는 약제학적 조성물의 약 30% w/w를 이룬다.
- [0194] 일부 구체예에서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적 조성물의 약 35% w/w를 이루고, 하나 이상의 고분자(들)는 약제학적 조성물의 약 25% w/w를 이룬다.
- [0195] 일부 구체예에서, 고체 분산물은 약제학적 조성물의 약 50% w/w 내지 약 70% w/w를 이루고, 충전제는 약제학적 조성물의 약 25% w/w 내지 약 35% w/w를 이루고, 봉해제는 약제학적 조성물의 약 5% w/w 내지 약 7% w/w를 이루고, 습윤제는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 이루고, 활택제는 약제학적 조성물의 약 1% w/w 내지 약 3% w/w를 이루고, 윤활제는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 2.5% w/w를 이루고 이에 의하여 전부 100중량%의 조성물이다.
- [0196] 일부 구체예에서, 고체 분산물은 약제학적 조성물의 약 60% w/w를 이루고, 충전제는 약제학적 조성물의 약 29.5% w/w를 이루고, 봉해제는 약제학적 조성물의 약 6% w/w를 이루고, 습윤제는 약제학적 조성물의 약 1% w/w를 이루고, 활택제는 약제학적 조성물의 약 2% w/w를 이루고, 윤활제는 약제학적 조성물의 약 1.5% w/w를 이룬다.
- [0197] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은, 약 25% w/w 내지 약 35% w/w의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약 25% w/w 내지 약 35% w/w의 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 약 25% w/w 내지 약 35% w/w의 미세결정질 셀룰로스, 약 5% w/w 내지 약 7% w/w 크로스카멜로스 소듐, 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w 소듐 라우릴 설페이트, 약 1% w/w 내지 약 3% w/w 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 및 약 0.5% w/w 내지 약 2.5% w/w의 마그네슘 스테아레이트를 포함하고, 이에 의하여 합계가 100중량%의 조성물이다.
- [0198] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은, 약 30% w/w의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 약 30% w/w의 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 약 29.5% w/w의 미세결정질 셀룰로스, 약 6% w/w 크로스카멜로스 소듐, 약 1% w/w 소듐 라우릴 설페이트, 약 2% w/w 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 및 약 1.5% w/w의 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0199] 일부 구체예에서, 고체 분산물, 충전제, 봉해제, 습윤제, 활택제, 및 윤활제가 과립내로 부가된다. 일부 구체예에서, 부가적인 양의 충전제, 봉해제, 활택제, 및 윤활제가 과립외로 부가된다.
- [0200] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은, 하기 과립내에 부가되는 성분을 포함하고: 고체 분산물은 약제학적 조성물의 약 50% w/w 내지 약 70% w/w를 이루고, 충전제는 약제학적 조성물의 약 18% w/w 내지 약 26% w/w를 이루고, 봉해제는 약제학적 조성물의 약 2% w/w 내지 약 6% w/w를 이루고, 습윤제는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 이루고, 활택제는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 이루고, 윤활제는 약제학적 조성물의 약 0.25% w/w 내지 약 1% w/w를 이룬다.
- [0201] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은, 하기 과립외에 부가되는 성분을 포함하고: 부가적인 양의 충전제는 약제학적 조성물의 약 4% w/w 내지 약 12% w/w를 이루고, 부가적인 양의 봉해제는 약제학적 조성물의 약 1% w/w 내지 약 3% w/w를 이루고, 부가적인 양의 활택제는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 이루고, 부가적인 양의 윤활제는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 이루고, 과립외로 부가된다.
- [0202] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은, 하기 과립내에 부가되는 성분을 포함하고: 고체 분산물은 약제학적 조성물의 약 60% w/w를 이루고, 충전제는 약제학적 조성물의 약 21.5% w/w를 이루고, 봉해제는 약제학적 조성물의 약 4% w/w를 이루고, 습윤제는 약제학적 조성물의 약 1% w/w를 이루고, 활택제는 약제학적 조성물의 약 1% w/w를 이루고, 윤활제는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w를 이룬다.
- [0203] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은, 하기 과립외에 부가되는 성분을 포함하고: 부가적인 양의 충전제는 약제학적 조성물의 약 8% w/w를 이루고, 부가적인 양의 봉해제는 약제학적 조성물의 약 2% w/w를 이루고, 부가적인 양의 활택제는 약제학적 조성물의 약 1% w/w를 이루고, 부가적인 양의 윤활제는 약제학적 조성물의 약 1% w/w를 이루고, 과립외로 부가된다.
- [0204] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은, 하기 과립내에 부가되는 성분을 포함하고: 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)를 포함하는 고체 분산물은 약제학적 조성물의 약 50% w/w 내지 약 70% w/w를 이루고, 미세결정질 셀룰로스는 약제학적 조성물의 약 18% w/w 내지 약 26%



w/w를 이루고, 크로스카멜로스 소듐은 약제학적 조성물의 약 2% w/w 내지 약 6% w/w를 이루고, 소듐 라우릴 설페이트는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 이루고, 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 이루고, 마그네슘 스테아레이트는 약제학적 조성물의 약 0.25% w/w 내지 약 1% w/w를 이룬다.

[0205] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 하기 과립외에 부가되는 성분을 포함하고: 부가적인 양의 미세결정질 셀룰로스는 약제학적 조성물의 약 4% w/w 내지 약 12% w/w를 이루고, 부가적인 양의 크로스카멜로스 소듐은 약제학적 조성물의 약 1% w/w 내지 약 3% w/w를 이루고, 부가적인 양의 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 이루고, 부가적인 양의 마그네슘 스테아레이트는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w를 이루고, 과립외로 부가된다.

[0206] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은, 하기 과립내에 부가되는 성분을 포함하고: 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)를 포함하는 고체 분산물은 약제학적 조성물의 약 60% w/w를 이루고, 미세결정질 셀룰로스는 약제학적 조성물의 약 21.5% w/w를 이루고, 크로스카멜로스 소듐은 약제학적 조성물의 약 4% w/w를 이루고, 소듐 라우릴 설페이트는 약제학적 조성물의 약 1% w/w를 이루고, 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드는 약제학적 조성물의 약 1% w/w를 이루고, 마그네슘 스테아레이트는 약제학적 조성물의 약 0.5% w/w를 이룬다.

[0207] 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 하기 과립외에 부가되는 성분을 포함하고: 부가적인 양의 미세결정질 셀룰로스는 약제학적 조성물의 약 8% w/w를 이루고, 부가적인 양의 크로스카멜로스 소듐은 약제학적 조성물의 약 2% w/w를 이루고, 부가적인 양의 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드는 약제학적 조성물의 약 1% w/w를 이루고, 부가적인 양의 마그네슘 스테아레이트는 약제학적 조성물의 약 1% w/w를 이루고, 과립외로 부가된다.

[0208] 대상은 실시예 5에 기재된 바와 같이 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량을 투여받을 수 있다. 위에 언급된 것보다 적거나 많은 용량이 요구될 수 있다. 임의의 특정한 대상에 대한 구체적인 투약량 및 치료 계획은 사용된 특정한 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 병용, 질환의 중증도 및 과정, 병태 또는 증상, 질환에 대한 대상의 소인, 병태 또는 증상, 및 치료하는 의사의 판단을 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0209] 대상의 상태 개선 시, 본 발명의 한 양태의 화합물, 조성물 또는 조합의 유지 용량이, 필요할 경우, 투여될 수 있다. 차후, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 두 가지 모두가, 증상의 함수로서, 증상이 원하는 수준까지 완화되었을 때 개선된 상태가 유지되는 수준까지 감소될 수 있다. 그러나 대상은 질환 증상의 임의의 재발 시 장기간 기초로 간헐적 치료를 필요로 하 수 있다.

## [0210] 사용 방법

[0211] 본원에 제공된 화합물 1, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 IDH1 돌연변이체(예컨대, IDH1R132H 또는 IDH1R132C)에 대한 억제 활성은 그 전체가 참조에 의하여 본원에 편입되는 PCT 공개공보 WO 2013/107291 및 US 공개공보 US 2013/0190249의 실시예 A에 기재된 방법, 또는 유사한 방법에 의하여 검사될 수 있다.

[0212] (a) 고체 분산물의 일부로서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 선택적으로 (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 고형종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종) 치료 방법이 제공된다. 한 구체예에서, 치료될 진행성 고형종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)은 IDH1의 변이 대립유전자를 특징으로 하고, 여기서 IDH1 돌연변이는 환자에 있어서 α-케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트로의 NADPH-의존성 환원을 촉매화하는 효소의 새로운 능력을 야기한다. 이 구체예의 한 양태에서, 돌연변이체 IDH1은 R132X 돌연변이를 가진다. 이 구체예의 한 양태에서, R132X 돌연변이는 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S 및 R132G로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, R132X 돌연변이는 R132H 또는 R132C이다. 또 다른 양태에서, R132X 돌연변이는 R132H이다.

[0213] 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 고형종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)은 IDH1의 아미노산 132에서의 돌연변이(예



서 존재하는 예컨대, 변화된 아미노산)의 존재 및 구체적 성질을 결정하기 위하여 세포 샘플 서열결정에 의하여 분석될 수 있다.

[0214] 이론에 얽매이기를 바라는 것은 아니지만, 출원인은 IDH1 돌연변이가 α-케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트로의 NADPH-의존성 환원을 촉매화하는 효소의 새로운 능력을 야기하는 IDH1의 변이 대립유전자, 특히 IDH1의 R132H 돌연변이가 세포적 성질 또는 신체 내 위치와 상관없이 모든 유형의 암의 부분집합을 특징짓는 것으로 생각한다. 따라서, 본 발명의 한 양태의 화합물, 및 방법은 각각 그러한 활성을 부여하는 IDH1의 변이 대립유전자 및 특히 IDH1 R132H 또는 R132C 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 진행성 고형종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMLL), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종) 치료에 유용하다.

[0215] 한 구체예에서, 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMLL), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)의 치료 효능이 대상에서의 2HG의 수준을 측정하여 모니터링된다. 전형적으로 2HG의 수준은 치료 전에 측정되고, 여기서 상승된 수준이 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMLL), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)을 치료하기 위한 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 사용에 대하여 나타난다. 상승된 수준이 확립되면, 효능을 확립하기 위하여 2HG의 수준이 치료 과정 동안 및/또는 종료 후 결정된다. 특정 구체예에서, 2HG의 수준은 단지 치료 과정 동안 및/또는 종료 후 결정된다. 치료 과정 동안 및 치료 후 2HG 수준의 감소는 효능을 나타낸다. 유사하게, 2HG 수준이 치료 과정 동안 또는 후에 상승되지 않는다는 결정이 또한 효능을 나타낸다. 전형적으로, 이들 2HG 측정은 다른 공지의 암치료 효능 결정, 가령 종양 및/또는 다른 암-연관 병변의 수 및 크기 감소, 골수 생검 및/또는 흡인물의 평가, 온혈구계산 및 말초혈액 도말의 조사, 대상의 일반적 건강 개선, 및 암치료 효능과 연관된 다른 생물표지자 변경과 함께 이용될 것이다.

[0216] 2HG는 그 전체가 참조에 의하여 본원에 편입되는 PCT 공개공보 제W0/2011/050210호 및 US 공개공보 제US2012/0121515호 의 방법에 의하여, 또는 유사한 방법에 의하여 샘플에서 검출될 수 있다.

[0217] 샘플 및/또는 대상 평가 방법

[0218] 이 섹션은 샘플 획득 및 분석 방법 및 대상 분석 방법을 제공한다.

[0219] 상기 방법의 구체예는 예컨대, IDH1 2HG 신생활성 유전형 또는 표현형을 평가하기 위한 IDH1, 알파 하이드록시신생활성, 예컨대, 2HG 신생활성과 관련된 하나 이상의 파라미터의 평가를 포함한다. 평가는 치료용 물질, 예컨대, 억제제를 선택하거나, 질환의 치료에 대한 반응 또는 진행을 평가하기 위하여, 예컨대, 대상을 선택하거나, 진단하거나, 예측하도록 수행될 수 있다. 한 구체예에서 치료가 시작되기 전 및/또는 후에 수행될 수 있는 평가는, 적어도 부분적으로, 대상으로부터 입수한 종양 샘플, 암세포 샘플, 또는 전암세포 샘플의 분석에 기초한다. 예컨대, 환자로부터 입수한 샘플은, 알파 하이드록시신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG의 존재 또는 수준과 상관관계의 파라미터를 평가하여, 알파 하이드록시신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG의 존재 또는 수준에 대하여 분석될 수 있다. 샘플 중의 알파 하이드록시신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG는 크로마토그래피 방법에 의하여, 예컨대, LC-MS 분석에 의하여 결정될 수 있다. 이는 또한 알파 하이드록시신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG에 결합하고 검출을 허용하는 특이적 결합제, 예컨대, 항체와 접촉하여 결정될 수 있다. 한 구체예에서 샘플은 신생활성, 예컨대, 알파 하이드록시신생활성, 예컨대, 2HG 신생활성의 수준에 대하여 분석된다. 한 구체예에서 샘플은 알파 하이드록시신생활성, 예컨대, 2HG 신생활성을 가지는 단백질, 돌연변이체 IDH1(또는 상응하는 RNA)의 존재에 대하여 분석된다. 예컨대, 돌연변이체 단백질 특이 시약, 예컨대, IDH1 돌연변이체 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 예컨대, IDH1-R132H 돌연변이체 단백질에 특이적으로 결합하는 항체가 신생활성 돌연변이체 효소를 검출하기 위하여 사용될 수 있다. 한 구체예에서 샘플로부터 입수한 핵산은 본원에 개시된 IDH1의 선택된 대립유전자 또는 돌연변이가 존재할 경우를 결정하기 위하여 서열결정된다. 한 구체예에서 분석은 돌연변이체 IDH1 단백질(또는 상응하는 RNA)의 존재 직접 결정 또는 IDH1 유전자의 서열결정 이외의 것이다. 한 구체예에서 분석은 직접 결정 이외의 것이고, 예컨대, 이는 유전체 DNA 또는 cDNA 서열결정, IDH1의 잔기 132에서 돌연변이의 존재 이외의 것이다. 예컨대, 분석은 알파 하이드록시신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG의 검출, 또는 돌연변이의 알파 하이드록시신생활성, 예컨대, 2HG 신생활성의 측정일 수 있다. 한 구체예에서 샘플이 환자로부터 수거되고 분석된다. 한 구체예에서 평가는

샘플 분석 수행, 샘플 분석 요청, 샘플 분석 결과 요청, 또는 샘플 분석 결과 수령 중 하나 이상을 포함할 수 있다. (일반적으로 본원에서, 분석은 기저의 방법 수행 기저의 방법을 수행한 또 다른 자료로부터 데이터 수령 중 하나 이상을 포함할 수 있다.)

[0220] 한 구체예에서 치료가 시작되기 전 및/또는 후에 수행될 수 있는 평가는, 적어도 부분적으로, 조직(예컨대, 중앙 샘플 이외의 조직), 또는 체액, 또는 신체 생성물의 분석에 기초한다. 예시적인 조직은 림프절, 피부, 모낭 및 발톱을 포함한다. 예시적인 체액은 혈액, 혈장, 소변, 림프, 눈물, 땀, 타액, 정액, 및 뇌척수액을 포함한다. 예시적인 신체 생성물은 땀을 포함한다. 예컨대, 조직, 유체 또는 생성물은, 알파 하이드록시 신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG의 존재 또는 수준과 상관관계의 파라미터를 평가하여, 알파 하이드록시 신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG의 존재 또는 수준에 대하여 분석될 수 있다. 샘플 중의 알파 하이드록시 신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG는 크로마토그래피 방법에 의하여, 예컨대, LC-MS 분석에 의하여 결정될 수 있다. 이는 또한 알파 하이드록시 신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG에 결합하고 검출을 허용하는 특이적 결합제, 예컨대, 항체와 접촉하여 결정될 수 있다. 충분한 수준이 존재하는 구체예에서, 조직, 유체 또는 생성물이 신생활성, 예컨대, 알파 하이드록시 신생활성, 예컨대, 2HG 신생활성의 수준에 대하여 분석될 수 있다. 한 구체예에서 샘플은 알파 하이드록시 신생활성, 예컨대, 2HG 신생활성을 가지는 돌연변이체 IDH1 단백질(또는 상응하는 RNA)의 존재에 대하여 분석된다. 예컨대, 돌연변이체 단백질 특이 시약, 예컨대, IDH 돌연변이체 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 예컨대, IDH1-R132H 돌연변이체 단백질에 특이적으로 결합하는 항체가 신생활성 돌연변이체 효소를 검출하기 위하여 사용될 수 있다. 한 구체예에서 샘플로부터 입수한 핵산은 본원에 개시된 IDH1의 선택된 대립유전자 또는 돌연변이가 존재할 경우를 결정하기 위하여 서열 결정된다. 한 구체예에서 분석은 돌연변이체 IDH1 단백질(또는 상응하는 RNA)의 존재 직접 결정 또는 IDH1 유전자의 서열결정 이외의 것이다. 예컨대, 분석은 알파 하이드록시 신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG의 검출, 또는 2HG 신생활성의 측정일 수 있다. 한 구체예에서 조직, 유체 또는 생성물이 환자로 부터 수거되고 분석된다. 한 구체예에서 평가는 조직, 유체 또는 생성물 분석 수행, 조직, 유체 또는 생성물 분석 요청, 조직, 유체 또는 생성물 분석 결과 요청, 또는 조직, 유체 또는 생성물 분석 결과 수령 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

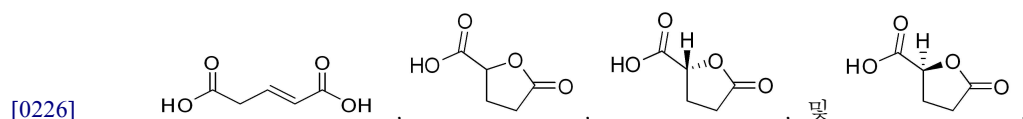
[0221] 한 구체예에서 치료가 시작되기 전 및/또는 후에 수행될 수 있는 평가는, 적어도 부분적으로, 알파 하이드록시 신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG, 대상의 영상화에 기초한다. 구체예에서 자기 공명법이 상에서의 알파 하이드록시 신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG의 존재, 분포, 또는 수준을 평가하기 위하여 이용될 것이다. 한 구체예에서 대상이 영상화 및/또는 분광 분석, 예컨대, 자기 공명 기초의 분석, 예컨대, MRI 및/또는 MRS 예컨대, 분석을 받고, 선택적으로 알파 하이드록시 신생활성 생성물, 예컨대, 2HG, 예컨대, R-2HG, 또는 종양의 존재, 분포 또는 수준에 상응하는 영상이 형성된다. 선택적으로 영상 또는 영상에 관련된 값이 유형 매체에 보관되고 및/또는 제2의 장소에 전송된다. 한 구체예에서 평가는 영상 분석 수행, 영상 분석 요청, 영상 분석 결과 요청, 또는 영상 분석 결과 수령 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0222] 한 구체예에서 2HG가 직접 평가된다.

[0223] 또 다른 구체예에서 분석 방법 수행 과정에서 형성된 2HG의 유도체가 평가된다. 예로서 그러한 유도체는 MS 분석에서 형성된 유도체일 수 있다. 유도체는 염 첨가생성물, 예컨대, Na 첨가생성물, 수화 변형물, 또는 예컨대, MS 분석에서 형성된 염 첨가생성물, 예컨대, Na 첨가생성물인 수화 변형물을 포함할 수 있다.

[0224] 또 다른 구체예에서 2HG의 대사 유도체가 평가된다. 예는 2HG의 존재의 결과로서, 가령 2HG, 예컨대, R-2HG에 상관관계가 있을 글루타레이트 또는 글루타메이트를 추적하거나 이들이 상승 또는 감소된 화학종을 포함한다.

[0225] 예시적인 2HG 유도체는 탈수 유도체, 가령 아래 제공된 화합물 또는 이의 염 첨가생성물을 포함한다:



[0227] 한 구체예에서 진행성 혈액 악성종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)은 진단 또는 치료 시에 적어도 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90%의 종양 세포가 IDH1 돌연변이, 및 특히 IDH1 R132H 또는 R132C 돌연변이를 보유하는 종양이다.

[0228] 한 구체예에서, 치료될 진행성 혈액 악성종양은 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 AML이다. 일부

구체예에서, AML은 재발되고 및/또는 원발성 불응성이다. 일부 구체예에서, AML은 재발된다. 일부 구체예에서, AML은 원발성 불응성이다. 다른 구체예에서, AML은 치료되지 않는다.

[0229] 또 다른 구체예에서, 치료될 진행성 혈액 악성종양은 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 MDS이다. 또 다른 구체예에서, 치료될 진행성 혈액 악성종양은 과다 모세포 불응성 빈혈(아형 RAEB-1 또는 RAEB-2)을 동반하는 MDS이다. 다른 구체예에서, MDS는 IPSS-R에 의하여 고위험으로 간주된다 (Greenberg et al. *Blood*. 2012;120(12):2454-65). 다른 구체예에서, MDS는 재발성이다. 다른 구체예에서, MDS는 불응성이다. 다른 구체예에서, MDS를 가지는 대상은 치료하는 의사에 따라, 대상의 상태에 임상적 이점을 제공하는 것으로 알려진 확립된 요법에 견디지 못한다.

[0230] 또 다른 구체예에서, 치료될 진행성 혈액 악성종양은 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 CMML이다. 또 다른 구체예에서, CMML은 재발되고 및/또는 원발성 불응성이다. 또 다른 구체예에서, CMML은 재발된다. 또 다른 구체예에서, CMML은 원발성 불응성이다.

[0231] 본원에 기재된 치료 방법은 (a) 고체 분산물의 일부로서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 선택적으로 (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료 전 및/또는 후에 다양한 평가 단계를 부가적으로 포함할 수 있다.

[0232] 한 구체예에서, (a) 고체 분산물의 일부로서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 선택적으로 (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료 전 및/또는 후, 상기 방법은 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)의 성장, 크기, 중량, 침윤성, 단계 및/또는 다른 표현형 평가를 추가로 포함한다.

[0233] 한 구체예에서, (a) 고체 분산물의 일부로서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 선택적으로 (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료 전 및/또는 후, 상기 방법은 각각 IDH1의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 급성 골수성 백혈병(AML), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), B-급성 림프모구성 백혈병(B-ALL), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)의 IDH1 유전형 평가를 추가로 포함한다. 이는 당해 분야에서 통상적인 방법, 가령 DNA 서열결정, 면역 분석, 및/또는 2HG의 존재, 분포 또는 수준의 평가에 의하여 달성될 수 있다.

[0234] 한 구체예에서, (a) 고체 분산물의 일부로서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 선택적으로 (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한 치료 전 및/또는 후, 상기 방법은 대상에서의 2HG 수준 결정을 추가로 포함한다. 이는 분광 분석, 예컨대, 자기 공명 기초의 분석, 예컨대, MRI 및/또는 MRS 측정, 체액의 샘플 분석, 가령 혈액, 혈장, 소변, 또는 척수액 분석에 의하여, 또는 외과적 자료의 분석에 의하여, 예컨대, 질량분석법(예컨대 LC-MS, GC-MS), 또는 본원에 기재된 임의의 방법에 의하여 달성될 수 있다.

[0235] **실시예**

[0236] **일반적 방법**

[0237] 다음의 실시예에서, 시약은 상용의 공급원(Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI 및 Shanghai Chemical Reagent Company 포함)으로부터 구입되고 추가의 정제 없이 사용될 수 있다.

[0238] **X-선 분말 회절(XRPD) 파라미터:** 12-자동 샘플 단계를 가지는 PANalytical Empyrean X-선 분말 회절기(XRPD)를 사용하여 XRPD 분석을 수행했다. 이용된 XRPD 파라미터가 표 3에 나열된다.

표 3.

| 반사 모드에 대한 파라미터           |                                                      |
|--------------------------|------------------------------------------------------|
|                          | Cu, $k\alpha$ ,                                      |
| X-선 파장                   | $K\alpha 1$ (Å): 1.540598, $K\alpha 2$ (Å): 1.544426 |
|                          | $K\alpha 2/K\alpha 1$ 세기 비율: 0.50                    |
| X-선 관 설정                 | 45 kV, 40 mA                                         |
| 발산 슬릿                    | 자동                                                   |
| 스캔 모드                    | 연속                                                   |
| 스캔 범위 ( $^{\circ}$ 2TH)  | $3^{\circ}$ - $40^{\circ}$                           |
| 단계 크기 ( $^{\circ}$ 2TH)  | 0.0170                                               |
| 스캔 속도 ( $^{\circ}$ /min) | 약 10                                                 |

[0239]

[0240]

**시차 주사 열량계법 (DSC) 파라미터:** TA Instruments로부터 입수한 TA Q100, 또는 Q200/Q2000 DSC를 사용하여 DSC 분석을 수행한다. 온도는 크립프 팬으로써, 실온으로부터 원하는 온도까지  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 의 가열 속도로 퍼지 가스로서  $\text{N}_2$ 를 사용하여 상승된다.

[0241]

**열중량 분석(TGA) 파라미터:** TA Instruments로부터 입수한 TA Q500/Q5000 TGA를 사용하여 TGA 분석을 수행한다. 온도는 실온으로부터 원하는 온도까지  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  또는  $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 의 가열 속도로 퍼지 가스로서  $\text{N}_2$ 를 사용하여 상승된다.

[0242]

#### 실시예 1

[0243]

화합물 1 및 다양한 양의 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트-MG (하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트, MG 등급, Shin-Etsu Chemical Co.) 고분자가 이 실시예 1에 제시된 비정질 고체 분산물 중간체 및 제제를 생성하기 위하여 사용될 수 있다. 성공적인 기준이 합당한 수율(>60%), 저 잔류 용매( $\leq 3000$  ppm)를 가지고, 검정 및 순도에 대한 규격을 충족시키는 배치 제조를 포함할 수 있다.

[0244]

#### **단계 1: 화합물 1 비정질 고체 분산물의 제조**

[0245]

형태 1 및 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)(50%/50%, w/w)를 계량하고 메탄올에 용해하고 분무-건조하여 (Buchi B-290) 비정질 화합물 1 및 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS) 고체 분산물이 생성된다. 분무 건조 가공 파라미터는 건조 가스로서의 질소, 약  $85^{\circ}\text{C}$  내지  $95^{\circ}\text{C}$ 의 입구 온도, 약  $37^{\circ}\text{C}$  내지  $40^{\circ}\text{C}$ 의 출구 온도, 약 5% w/w의 분무 용액 농도,  $40^{\circ}\text{C}$ 에서 12 내지 18 시간의 이차 건조를 포함한다. 비정질 고체 분산물을 진공 오븐에서 더욱 건조한 다음 선별한다. 비정질 고체 분산물을 이중 폴리에틸렌 백에 꼬인 나일론 타이로 포장하고 건조제를 수용하는 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 용기에 넣고 다음 가공 단계까지  $2-8^{\circ}\text{C}$ 에서 보관할 수 있다.

[0246]

#### **단계 2: 화합물 1 정제의 제조**

[0247]

화합물 1 및 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트 비정질 고체 분산물 중간체 및 표 4에 개시된 모든 다른 부형제가 블렌딩을 위하여 계량되고 체별된다.

[0248]

#### 과립내 성분의 계량 및 선별

[0249]

화합물 1 및 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트 비정질 고체 분산물은 적합한 블렌더에서 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 소듐, 소듐 라우릴 설페이트, 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드, 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합된다.



표 4: 배치 제제 조성

| 성분        |                      | 기능            | 배치당 양 (g) |           |
|-----------|----------------------|---------------|-----------|-----------|
|           |                      |               | 50 mg 정제  | 200 mg 정제 |
| 과립내       | 화합물 1*               | 치료적으로 활성인 화합물 | 241.75    | 1204.01   |
|           | 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트* | 안정화제          | 241.75    | 1204.01   |
|           | 미세결정질 셀룰로스           | 충전제           | 173.26    | 862.87    |
|           | 크로스카멜로스 소듐           | 붕해제           | 32.23     | 160.53    |
|           | 소듐 라우릴 설페이트          | 습윤제           | 8.06      | 40.13     |
|           | 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드     | 활택제           | 8.06      | 40.13     |
|           | 마그네슘 스테아레이트          | 윤활제           | 4.03      | 20.07     |
| 과립외       | 미세결정질 셀룰로스           | 충전제           | 64.47     | 321.07    |
|           | 크로스카멜로스 소듐           | 붕해제           | 16.12     | 80.27     |
|           | 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드     | 활택제           | 8.06      | 40.13     |
|           | 마그네슘 스테아레이트          | 윤활제           | 8.06      | 40.13     |
| 전체        |                      |               | 805.85    | 4013.36   |
| 정제의 이론적 수 |                      |               | 4835      | 6020      |

\* 화합물 1 및 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트 비정질 고체 분산물 중간체

과립내 블렌딩

과립내 블렌드는 롤러 밀집되고 밀집된 물질은 과립 생성을 위하여 크기별 분류된다.

건조 과립화/크기별 분류(sizing)

블렌딩을 위하여 과립외 미세결정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 소듐, 콜로이드성 실리콘 및 마그네슘 스테아레이트를 계량하고 체별한다.

과립외 성분 계량 및 선별

선별된 과립 및 과립의 부형제를 적절한 혼합기에 부가하고 혼합한다.

과립외 블렌딩

블렌드가 적절한 형태/크기 및 원하는 중량, 두께, 및 경도의 정제 제조를 위하여 설정된 회전식 정제 프레스를 사용하여 압축된다.

압축

벌크 화합물 1 정제를 30 g 실리카겔 팩을 수용하는 이중 밀봉된 폴리에틸렌 백에 포장하고 이를 호일을 댄 드럼에 넣고 2 - 8 °C에서 보관한다. 정제를 차후 포장한다.



표 5: 정제 조성

| 성분                         | 기능                  | 50 mg 정제      |           | 200 mg 정제     |           |
|----------------------------|---------------------|---------------|-----------|---------------|-----------|
|                            |                     | 정제당 양<br>(mg) | 함량<br>(%) | 정제당 양<br>(mg) | 함량<br>(%) |
| 화합물 1*                     | 치료적으로<br>활성인<br>화합물 | 50.0          | 30        | 200.0         | 30        |
| 하이프로멜로스<br>아세테이트<br>석시네이트* | 안정화제                | 50.0          | 30        | 200.0         | 30        |
| 미세결정질<br>셀룰로스              | 충전제                 | 49.2          | 29.5      | 196.7         | 29.5      |
| 크로스카멜로스<br>소듐              | 붕해제                 | 10.0          | 6         | 40.0          | 6         |
| 소듐 라우릴<br>설페이트             | 습윤제                 | 1.7           | 1         | 6.8           | 1         |
| 콜로이드성 실리콘<br>다이옥사이드        | 활택제                 | 3.3           | 2         | 13.2          | 2         |
| 마그네슘<br>스테아레이트             | 윤활제                 | 2.5           | 1.5       | 10.0          | 1.5       |
| 전체                         |                     | 166.7         | 100.0     | 666.7         | 100.0     |

#### 실시예 2 형태 1의 합성

1,4-다이옥세인(35 L) 중의 화합물 1(3.5 kg, 7.28 mol)의 혼합물을 최대 20 min 동안 N<sub>2</sub> 버블링에 의하여 탈기한다. 2-클로로-4-사이아노피리딘(1.21 kg, 8.73 mol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)-다이팔라듐(0)(167 g, 0.18 mol), 및 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(잔트포스)(211 g, 0.36 mol)를 첨가하고 반응 혼합물을 최대 10 min 동안 N<sub>2</sub> 버블링에 의하여 탈기한다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.21 kg, 8.73 mol)를 첨가하고 반응 혼합물을 최대 30 min 동안 N<sub>2</sub> 버블링에 의하여 탈기한다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 90-100℃에서 4 내지 24 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 이후 15-25℃까지 냉각하고 셀라이트를 통하여 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하고, 조합된 여과액 및 세척액을 농축한다.

1,4-다이옥세인을 제거하고, 잔류 고체를 에틸 아세테이트(77.5 L)에 용해한다. 에틸 아세테이트 용액을 NaHSO<sub>3</sub>의 5% 수용액, EDTA 다이소듐의 2% 수용액, 및 EDTA 다이소듐 염의 1% 수용액으로 연속으로 세척한다. 유기상을 활성탄으로 55-65℃에서 최대 2 h 동안 처리하고, 실리카겔 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 크로마토그래피 후, 결과적인 생성물을 두 번의 재결정화에 의하여 정제한다: 먼저 화합물 1을 에틸 아세테이트에 용해하고 60-70℃까지 가열하고 헵테인을 첨가한다. 반응 혼합물을 15-25℃까지 냉각하고 1-3 h 동안 교반한다. 생성물을 여과하고 다이클로로메테인에 용해한 다음, 여과하고 헵테인으로 침전시키고, 여과하고 건조하여 형태 1이 생성된다.

#### 실시예 3 형태 2의 합성

##### 방법 A:

약 100 mg의 화합물 1을 0.4 mL MeOH와 혼합하고 실온에서 12 h 동안 교반한다. 현탁액을 차후 원심분리하고, 백색 고체를 단리한다.

##### 방법 B:

3-mL 유리 바이알 안의 1 0.2-0.4 mL의 MeOH:H<sub>2</sub>O의 혼합물 (9:1) 중의 약 10 mg의 화합물. 결과적으로 생성된 시각적으로 투명한 용액을 캡으로 씌우고 침전을 유발시키기 위하여 느린 증발을 거치게 한다. 고체를

단리한다.

[0271] **방법 C:**

[0272] 약 15 mg의 화합물 1을 EtOH:H<sub>2</sub>O의 혼합물 (8:7 부피/부피) 또는 메틸 에틸 케톤(MEK)에 50 °C에서 용해하고 50 °C에서 30 min 동안 교반한다. 이후 용액을 5 °C까지 0.1 °C/min로 천천히 냉각하고, 5 °C에서 밤새 교반한다. 고체를 단리한다.

[0273] **실시예 4**

[0274] 다음 화합물 1의 세 가지 균질 현탁액이 제공된다:

[0275] 비히클(물 중의 1% d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트 (TPGS):1% HPMCAS) 중의 형태 2, 비히클 중의 25% w/w 형태 2 및 75% w/w HPMCAS-M의 비정질 고체 분산물(고체 분산물 A), 및 비히클 중의 25% w/w 형태 2 및 75% w/w PVAP의 비정질 고체 분산물(고체 분산물 B) (10 mL/kg 중의 200 mg/kg).

[0276] 각각의 현탁액을 투여 당일 제조하고, 스프라그 다울리 래트에게 경구로 투여한다. 투여 후 상이한 시점에 일련의 혈장 샘플을 취한다. 혈장 중 화합물 1 농도를 민감성 및 특이성 LC/MS 방법을 이용하여 결정한다. AUC<sub>0-72hr</sub> 및 C<sub>max</sub>를 포함하는 PK 파라미터를 WinNonlin 소프트웨어를 이용하여 계산한다.

[0277] 형태 2에 있어서, C<sub>max</sub>는 1600 ng/mL이고, AUC<sub>0-72hr</sub>는 21700 hr\*ng/mL이다. 고체 분산물 A에 있어서, C<sub>max</sub> = 6820 ng/mL, 및 AUC<sub>0-72hr</sub>는 105635 hr\*ng/mL이다. 고체 분산물 B에 있어서, C<sub>max</sub>는 30467 ng/mL이고; AUC<sub>0-72hr</sub>는 406841 hr\*ng/mL이다.

[0278] 고체 분산물 B 대 형태 2의 AUC<sub>0-72hr</sub> 비율은 19이다. 고체 분산물 A 대 형태 2의 AUC<sub>0-72hr</sub> 비율은 5이다.

[0279] **실시예 5. 1 상 임상시험 프로토콜**

[0280] 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 안전성, PK/PD, 및 임상적 활성 평가가 IDH1 돌연변이를 보유하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 AML, MDS, MPN, 또는 CMML)을 가지는 대상에서 평가된다. 일차적 연구 목적은 1) 28-일 사이클의 1 일 내지 28 일에 하루에 두 번 (대략 12 시간마다) 경구로 투여되는 단일 물질로서 연속으로 투여 시, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용한 치료의 안전성 및 내약성 평가, 및 2) 대상에서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 최대 허용 용량(MTD) 및/또는 권장된 2 상 용량의 결정을 포함한다.

[0281] 이차적 연구 목적은 1) IDH1 돌연변이를 보유하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 AML, MDS, MPN, 또는 CMML을 가지는 대상에서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량-제한 독성(DLT)의 설명, IDH1 돌연변이를 보유하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 AML, MDS, MPN, 또는 CMML을 가지는 대상에서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약동학(PK)의 특징화, 3) 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 2-하이드록시글루투레이트(2HG)의 PK/약력학(PD) 관계의 평가, 및 4) IDH1 돌연변이를 보유하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 AML, MDS, MPN, 또는 CMML을 가지는 대상에서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 연관된 임상적 활성의 특징화를 포함한다.

[0282] 예비적 연구 목적은 1) 종양 샘플에서 Ki67 수준 변화의 평가, 2) 이소시트레이트 데하이드로제네이즈-1(IDH1)-돌연변이된 종양 세포의 세포 분화 패턴의 변화 및 IDH1-돌연변이된 종양 세포에서 히스톤 및 데옥시리보핵산(DNA) 메틸화 프로파일의 변화의 평가에 의한, IDH1 돌연변이를 보유하는 진행성 혈액 악성종양, 가령 AML, MDS, MPN, 또는 CMML을 가지는 대상에서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 PD 효과의 특징화, 3) 항종양 활성 및/또는 저항성의 예측자를 탐색하기 위한, 유전자 돌연변이 상태, 전체적 유전자 발현 프로파일, 및 IDH1-돌연변이된 종양 세포에서 다른 잠재적인 예후 표지자(세포유전학), 그리고 비-IDH1 돌연변이된 종양 세포 서브클론 집단의 평가, 및 4) 잠재적인 CYP3A4 유도 표지자로서 혈장 콜레스테롤 및 4β-OH-콜레스테롤 수준 모니터링을 포함한다.

[0283] 화합물 1은 28-일 사이클에서 1 일 내지 28 일에 경구로 하루에 두 번 (대략 12 시간마다) 투여될 것이다. 발생하는 데이터에 기초하여 정당화할 경우, 동시적 코호트에서 상이한 투여 스케줄을 이용하는 동일한 총 일일 용량의 투여를 포함하여 대안의 투여 스케줄(예컨대, 하루에 한 번 또는 하루에 세 번)이 탐구될 수 있다. C1D1로 시작하여, 투여는 연속적이고; 사이클 간 휴지 기간이 없다.

- [0284] 어떠한 표준 임상 치료 철회 기준도 충족시키지 않는 대상은 사이클 1 이후로 치료를 계속할 수 있다.
- [0285] 대상은 각각의 사이클의 1 일에 투여 28 일 (더하기 방문 일정관리를 허용하는 추가적인 2-일 공급물) 동안 적절한 수의 정제를 분배받을 것이다. 대상은 각각의 치료 사이클의 1 일에 모든 미사용 정제(또는 빈 병)로 돌아간다. 대상에게 각각의 치료 사이클 동안 투여 일지가 주어질 것이다. 이들은 이들의 연구 약물에 관한 관련 정보를 일지에 기록해야 한다 (예컨대, 각각의 일일 용량을 섭취했다는 확인, 투여를 빠뜨린 이유). 치료 순응률이 미사용 약물의 반환 및 투여 일지에 기초하여 평가될 것이다.
- [0286] 대상은 각각의 날의 대략 동일한 시간에 이들의 일일 용량을 섭취하도록 지시받아야 한다. 각각의 용량은 한 잔의 물과 함께 섭취되고 가능한 한 짧은 시간 동안 소비되어야 한다. 대상은 정제를 전체로서 삼키고 정제를 씹지 않도록 지시받아야 한다. 대상은 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 식품과 함께 또는 식품과 함께하지 않고 섭취할 수 있다. 대상이 매일 아침(또는 저녁) 투여를 잊어버린 경우, 이들은 빠뜨린 투여 후 6 시간 이내에 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 섭취해야 한다. 6 시간 초과 경과한 경우, 해당 투여는 생략되어야 하고, 대상은 다음 계획된 투여로써 치료를 재개해야 한다.
- [0287] 연구는 MTD를 결정하기 위한 용량 상승 단계에 이어서 MTD의 안전성 및 내약성을 추가로 평가하기 위한 확장 코호트를 포함한다. 용량 상승 단계는 표준 "3 + 3" 설계를 이용할 것이다. 용량 상승 단계 동안, 동의한 적격 대상이 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 증가하는 용량의 순차적 코호트에 등록될 것이다. 각각의 용량 코호트는 최소 3 대상을 등록하도록 계획될 것이다. 연구의 용량 상승 단계 동안 각각의 투여 코호트에 등록된 최초 3 대상이 -3 일(즉, 일일 투여 시작 전 3 일)에 연구 약물의 단일 용량을 처음으로 수용하고 약물 농도 및 2HG 수준을 평가하기 위하여 72 시간에 걸쳐 PK/PD 평가를 거칠 것이다. 연구 약물의 다음 용량이 사이클 1, 1 일(C1D1)에 착수될 것이고 이 때 일일 투여가 시작될 것이다. 최초 투여 계획은 하루에 두 번(대략 12 시간마다)일 것이다. 발생하는 데이터에 기초하여 정당화할 경우, 동시적 코호트에서 상이한 투여 스케줄을 이용하는 동일한 총 일일 용량의 투여를 포함하여 대안의 투여 스케줄(예컨대, 하루에 한 번 또는 하루에 세 번)이 탐구될 수 있다. 코호트 내의 세 번째 대상이 치료를 시작할 때 선별 과정에서 다수의 대상이 있을 경우, 최대 2 추가 대상이 의료 모니터의 승인으로써 등록될 수 있다. 이들 추가적인 대상에 있어서, -3 일 내지 1 일 PK/PD 평가가 의료 모니터를 이용한 논의 후 선택적이다. 계획된 용량 상승 체계가 표 1에 설명된다.

표 1: 용량 상승 체계

| 코호트 수준    | 화합물 1 용량 <sup>1</sup> | 대상의 수           |
|-----------|-----------------------|-----------------|
| -1        | 50 mg <sup>2</sup>    | 3 내지 6          |
| 1 (시작 용량) | 100 mg                | 3 내지 6          |
| 2         | 200 mg                | 3 내지 6          |
| 3         | 400 mg                | 3 내지 6          |
| 4 등       | 800 mg <sup>3</sup>   | 3 내지 6          |
| 확장        | MTD <sup>4</sup>      | 36 <sup>5</sup> |

- [0288]
- [0289] <sup>1</sup> 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하루에 두 번 (대략 12 시간마다) 투여될 수 있다. 발생하는 데이터에 기초하여 정당화할 경우, 동시적 코호트에서 상이한 투여 스케줄을 이용하는 동일한 총 일일 용량의 투여를 포함하여 대안의 투여 스케줄(예컨대, 하루에 한 번 또는 하루에 세 번)이 탐구될 수 있다.
- [0290] <sup>2</sup> DLT가 용량 수준 1(100 mg)에서 관찰될 경우, 두 번째 코호트에 대한 용량은 50 mg(용량 수준 -1)까지 감소될 것이다.
- [0291] <sup>3</sup> 화합물 1-관련 NCI CTCAE 버전 4.03 ≥등급 2 독성이 관찰될 때까지 계속된 용량 배증. 임상 연구팀에 의한 사건(들)의 평가 후, MTD가 결정될 때까지 차후의 용량 증가가 관찰된 독성, 및 잠재적으로 PK 및 PK/PD 데이터에 의하여 유도될 것이다. 절대 퍼센트 용량 증가는 이전 용량 코호트에서 나타난 임의의 독성의 유형 및 중증도에 기초하여 임상 연구팀에 의하여 결정될 것이다. 용량 상승은 절대로 100%를 초과하지 않을 것이다.
- [0292] <sup>4</sup> 3 대상 중 <1 또는 6 대상 중 <2에서 DLT를 야기하는 최고 용량으로 정의됨. DLT가 확인되지 않을 경우, 권장된 2 상 용량을 결정하기 위하여, 진행 중인 PK/PD의 평가 및 임의의 관찰된 임상 활성에 의하여 결정하여 산출된 최대 생물학적 유효 노출 위의 적어도 2 용량 수준 동안 투여가 지속될 것이다.

5

대략 12 대상 각각의 3 코호트를 포함하기 위함.

[0293]

[0294]

독성 중증도는 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) 버전 4.03에 따라 등급화될 것이다. DLT는 다음과 같이 정의된다. 혈액학은 사이클 1 요법의 개시 후 최소 42 일 (NCI CTCAE, 버전 4.03, 백혈병-특이적 기준, 즉, 백혈병의 증거 없이 연구 약물의 시작으로부터 28 일 또는 그 이후에 골수 세포충실도 <5%에 의하여)  $\geq 3$  등급 호중구감소증 또는 혈소판감소증의 지속으로서 정의되는 장기화 골수억제를 포함한다. 백혈병-특이적 등급화가 혈구감소증에 이용되어야 한다 (기준선으로부터의 백분율 감소를 기준으로: 50 내지 75% = 등급 3, >75% = 등급 4). 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관련되지 않은 것으로 명백하게 결정될 수 없는 모든 AE는 DLT 결정에 관계가 있는 것으로 간주될 것이다.

[0295]

세 번째 대상이 28-일 DLT 평가 기간(즉, 사이클 1)을 완료 한 후, DLT가 관찰되지 않을 경우, 연구는 임상 연구팀에 의한 안전성 검토 후 다음 코호트까지 용량 상승과 함께 진행될 것이다. 3 대상 중 1이 첫 번째 사이클 동안 DLT를 경험할 경우, 3 추가 대상이 해당 코호트에 등록될 것이다. 추가 3 대상 중 누구도 DLT를 경험하지 않을 경우, 안전성 검토 후 다음 코호트까지 용량 상승이 지속될 수 있다. 코호트에서 2 이상의 대상이 첫 번째 사이클 동안 DLT를 경험할 경우, 용량 상승이 중단될 것이고 다음의 더 낮은 용량 수준이 MTD로 선언될 것이다. 그 대신에, MTD를 초과하는 용량 수준 및 이전의 용량 수준 사이의 용량 수준 중간이 탐색되고 상기 용량에서 6 환자 중 <2가 DLT를 경험할 경우 MTD로 선언될 수 있다. MTD 코호트가 3 대상만을 포함할 경우, 6 대상 중 <2가 상기 용량에서 DLT를 경험함을 확인하기 위하여 추가 3 대상이 상기 수준에서 등록될 것이다.

[0296]

화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 용량 증가는, 각각의 용량 코호트에 대하여 가속된 적정 설계에 의하여 유도될 것이고, 여기서 용량은 화합물 1-관련 NCI CTCAE 버전 4.03 등급 2 이상의 독성이 코호트 내의 임의의 대상에서 관찰될 때까지 한 코호트로부터 다음까지 배증(100% 증가)될 것이다. 차후의 용량 증가는 MTD가 결정될 때까지 관찰된 독성, 및 잠재적으로 PK 및 PK/PD 데이터에 의하여 유도될 것이다. 절대 퍼센트 일일 용량 증가는 이전 용량 코호트에서 나타난 임의의 독성의 유형 및 중증도에 기초하여 결정될 것이다 (그러나 결코 100%를 초과하지 않을 것이다). 발생하는 데이터에 기초하여 정당화할 경우, 동시적 코호트에서 상이한 투여 스케줄을 이용하는 동일한 총 일일 용량의 투여를 포함하여 대안의 투여 스케줄(예컨대, 하루에 한 번 또는 하루에 세 번)이 탐구될 수 있다. MTD는 6 대상 중 <2에서 DLT를 야기하는 최고 용량이다.

[0297]

용량 상승 단계 동안 DLT가 확인되지 않을 경우, 권장된 2 상 용량을 결정하기 위하여, 진행 중인 PK/PD의 평가 및 임의의 관찰된 임상 활성에 의하여 결정하여 산출된 최대 생물학적 유효 용량 위의 2 용량 수준 동안 용량 상승이 지속될 것이다.

[0298]

잠재적으로 임상적으로 관련된 용량에서 치료되는 대상의 수를 최적화하기 위하여, 대상 내 용량 상승이 권장된 2 상 용량의 결정 후에 허가될 것이고, (AML, MDS, MPN, 또는 CMML을 가지는) 각각 대략 12 대상의 3 이상의 확장 코호트가 상기 용량에서 치료될 것이다. 확장 코호트의 목적은 특정한 질환 적응증에서 권장된 2 상 용량의 안전성 및 내약성을 평가하고 확인하는 것이다. 이들 코호트에 등록된 대상은 -3 일 내지 1 일 PK/PD 평가가 선택적일 것임을 제외하고 용량 상승 코호트에서의 대상과 동일한 절차를 거칠 것이다.

[0299]

대상은 적격성을 결정하기 위하여 연구 약물 치료 시작 전 28 일 이내에 선별 절차를 거칠 것이다. 선별 절차는 의학적, 외과적, 및 약물치료 이력, 중앙 생검 또는 백혈병 모세포를 통한 IDH1 돌연변이의 확인(사전 기록이 없을 경우), 물리적 조사, 활력 징후, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행 상태(performance status, PS), 12-유도 심전도(electrocardiogram, ECG), 좌심실 구출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)의 평가, 임상적 검사실 평가(혈액학, 화학, 응고, 소변검사, 및 혈청 임신 검사), 골수 생검 및 흡인물, 및 2HG 측정을 위한 혈액 및 소변 샘플; 및 혈장 콜레스테롤 및 4 $\beta$ -OH-콜레스테롤 수준의 결정을 위한 혈액 샘플을 포함한다.

[0300]

화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 하루에 두 번 투여를 시작하기 삼 일 전(-3 일), 용량 상승 단계에서 각각의 코호트에 등록된 최초 3 대상이 진료소에서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 단회 투여를 받을 것이고 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 대사물, 및 2HG의 혈액 및 소변 농도의 결정을 위하여 획득된 일련의 혈액 및 소변 샘플을 가질 것이다. 완전 72-시간 PK/PD 프로파일이 수행될 것이다: 대상은 -3 일에 10 시간 동안 연구 장소에 머무르고 -2 일, -1 일, 및 1 일에 24, 48, 및 72 시간 샘플 각각에 대하여 되돌아가도록 요구될 것이다.

[0301]

화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하는 매일 치료가 CID1에 시작될 것이고; -3 일 PK/PD 평가를 받지 않는 대상은 CID1 투여 후 4 시간 동안 진료소에서 관찰될 것이다. 최초 투여 계획은 하루에 두 번



(대략 12 시간마다)일 것이다. 치료 기간 동안 수행되는 안전성 평가는 물리적 조사, 활력 징후, ECOG PS, 12-유도 ECG, LVEF, 및 임상 검사실 평가(혈액학, 화학, 응고, 및 소변검사)를 포함한다.

- [0302] 모든 대상은 10-시간 기간에 걸쳐 C1D15 및 C2D1에 대하여 PK/PD 평가를 받을 것이다. 추가적인 투여 전 소변 및/또는 혈액 샘플링이 C1D8, C1D22, C2D15, C3D1, C3D15에, 그리고 차후의 모든 사이클의 1 일에 수행될 것이다. 이용 가능한 골수 생검 샘플이 또한 2HG 수준에 대하여 평가될 것이다.
- [0303] 대상은, 선별에서, 15 일, 29 일 및 57 일에, 그리고 연구 약물 치료 중에 이호 56 일마다, 투여 지연 및/또는 투여 중단과 무관하게, 및/또는 질환의 진행이 의심되는 임의의 시간에 질환의 정도를 평가하기 위하여 방사선 사진 평가(CT/MRI), 및 골수 흡인물 및 생검 및 말초혈액의 평가를 받을 것이다. 두 개의 중심 종양 생검이 선별에서, 최초 반응 평가 시간에, 그리고 계획된 평가 시점 주위의  $\pm 3$  일의 창 이내의 질환 진행 시간에 획득될 것이다. 급성 골수성 백혈병(AML)을 가지는 환자에 있어서, 치료에 대한 반응은 변경된 International Working Group (IWG) 반응 기준을 기초로 조사자들에 의하여 결정될 것이다.
- [0304] 대상은 질환 진행, DLT의 발생, 또는 다른 허용 불가능 독성의 발달까지 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 계속하여 처리될 수 있다. 모든 대상은 치료 평가의 종료(연구 약물의 최종 투여의 대략 5 일 이내)를 겪을 것이고; 더욱이, 후속 평가가 최종 투여 이후 28 일로 계획될 것이다.
- [0305] 대략 51 대상이 연구에 등록될 것으로 추정된다. MTD가 6 대상을 필요로 함을 제외하고, MTD의 확인이 수준당 3 대상만으로써 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 4 용량 수준의 평가를 필요로 함을 가정하면, 15 대상이 연구의 용량 상승 부분 동안 등록될 것이다. 특정한 진행성 혈액 악성종양에서 각각 대략 1 추가 대상의 세 코호트(총 36 대상)가 연구의 코호트 확장 부분에 등록될 것이다. 권장된 2 상 용량을 최적화하기 위하여, 추가적인 대상이 용량 상승 동안 코호트 확장, 평가 불가능 대상의 대체, 또는 계획된 상승 체계 또는 MTD 이외의 대안의 투여 계획의 평가에 요구될 수 있다.
- [0306] 환자는 임상 연구에 등록되기 위하여 하기 포함 기준 모두를 충족시켜야 한다. 1) 대상은 연령이  $\geq 18$ 이어야 한다; 2) 대상은 a) 진행성 혈액 악성종양을 가져야 하며 이는 다음을 포함한다: i) 세계 보건 기구(WHO) 기준에 의하여 정의된 재발된 및/또는 원발성 불응성 AML, ii) 치료되지 않은 AML,  $\geq 60$  연령 및 치료하는 의사에 따르면 의료 모니터의 승인으로써, 연령, 수행 상태, 및/또는 부정적 위험 요인으로 인하여 표준 요법에 대한 후보자가 아님, iii) 과다 모세포 불응성 빈혈(아형 RAEB-1 또는 RAEB-2)을 동반하거나, Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)에 의하여 고위험으로 간주되는 (Greenberg et al. *Blood*, 2012;120(12):2454-65) 재발성 또는 불응성인 골수형성이상 증후군, 또는 치료하는 의사에 따르면 의료 모니터의 승인으로써, 환자가 환자의 상태에 임상적 이점을 제공하는 것으로 알려진 확립된 요법에 견디지 못함 (즉, 환자가 임상적 이점을 제공하는 것으로 알려진 계획에 대하여 후보자가 되어서는 안됨), 및 iv) 포함/배제 기준을 충족시키는, 다른 재발된 및/또는 원발성 불응성 혈액암, 예를 들면 CMMML을 가지는 대상이 사례별로 고려될 수 있다; 3) 대상은 국소 평가에 기초하여 입증된 IDH1 유전자-돌연변이된 질환을 가져야 한다. IDH1 유전자 돌연변이에 대한 백혈병 모세포의 분석은 대상 연구 적격성을 결정하기 위하여 현장의 지방 검사실에 의하여 선별에서 평가될 것이다 (사전에 평가되지 않을 경우). 현장이 IDH1 유전자 돌연변이 분석을 위한 지방 검사실에 접근 불가능할 경우, 중앙 검사실 평가를 이용할 수 있다. (혈액 및/또는 골수로부터 입수한) 전처리 종양 샘플은 중앙 검사실 생물표지자 분석을 위하여 모든 선별된 대상에 요구될 것이다. (혈액 또는 골수로부터 입수한) 종양 샘플의 유전자 돌연변이 분석은 치료 방문의 마지막에 반복되고 생물표지자 분석을 위하여 중앙 검사실에 보내질 것이다; 4) 대상은 연구 동안 일련의 골수 생검, 말초혈액 샘플링 및 소변에 잘 따라야 한다; (AML 또는 MDS의 진단 및 평가는 핵심 생검을 입수 불가능 및/또는 치료 기준의 일부가 아닌 경우 골수 흡인에 의하여 이루어질 수 있다. 흡인 시 무효 전자(dry tap) 또는 실패(주로 회석)의 경우에 골수 생검이 필요하다); 5) 대상 또는 이들의 법정 대리인은 고지에 입각한 동의서를 이해할 수 있고 서명해야 한다; 6) 대상은 0 내지 2의 ECOG PS를 가져야 한다; 7) 대상은 혈소판 계수  $\geq 20,000/\mu\text{L}$ 을 가져야 한다 (이 수준을 달성하기 위한 수혈이 허용된다.) 기저 악성종양으로 인한  $<20,000/\mu\text{L}$ 의 기준선 혈소판 계수를 가지는 대상이 의료 모니터 승인으로써 자격이 있다; 8) 대상은 a) 길버트병 또는 백혈병 장기 연루로 인한 것으로 간주되지 않는 한, 혈청 총 빌리루빈  $\leq 1.5 \times$  정상 상한(upper limit of normal, ULN), 및 b) 백혈병 장기 연루로 인한 것으로 간주되지 않는 한, 아스파테이트 아미노전달효소, ALT, 및 알칼리 인산분해효소 (ALP)  $\leq 3.0 \times$  ULN에 의하여 입증되는 적절한 간 기능을 가져야 한다; 9) 대상은 혈청 크레아티닌  $\leq 2.0 \times$  ULN 또는 Cockcroft-Gault 사구체 여과율 (glomerular filtration rate, GFR) 추정:  $(140 - \text{연령}) \times (\text{kg으로 나타낸 중량}) \times (\text{여성일 경우 } 0.85)/72 \times$  혈청 크레아티닌에 기초하는 크레아티닌 청소율  $>40 \text{ mL/min}$ 에 의하여 입증되는 적절한 신장 기능을 가져야 한다; 10) 대상은 임의의 사전 수술, 방사선요법, 또는 암의 치료에 의도된 기타 요법의 임의의 임상적으로 관



려된 독성 영향으로부터 회복되어야 한다. (후유 등급 1 독성, 예를 들면 등급 1 말초신경병증 또는 후유 탈모증을 가지는 대상이 의료 모니터의 승인으로써 허가된다.); 그리고 11) 생식 잠재성을 가지는 여성 대상은 요법의 시작 전 7 일 이내에 음성 혈청 임신검사에 해당해야 한다. 생식 잠재성을 가지는 대상은 생물학적으로 임신 가능한 대상으로 정의된다. 가임 잠재성의 여성 및 가임 남성 그리고 이들의 파트너는 연구 동안 및 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 최종 투여 후 90 일 동안 성교를 절제하거나 유효 형태의 피임을 이용하는 것에 동의해야 한다 (여성 및 남성).

[0307] 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하루에 두 번 또는 하루에 한 번 경구로 투여될 50 및 200 mg 강도 정제로서 제공될 것이다.

[0308] 연구의 용량 상승 부분에서 각각의 코호트의 최초 3 대상은 -3 일에 연구 약물의 단회 투여를 받을 것이고; 이들의 연구 약물의 다음 용량은 C1D1에 투여될 것이고 이 때에 대상은 28-일 사이클에서 1 일 내지 28 일에 하루에 두 번 (대략 12 시간마다) 투여를 시작할 것이다. C1D1로 시작하여, 투여는 연속적이고; 사이클 간 휴지 기간이 없다. -3 일 PK/PD 평가를 거칠 필요가 없는 대상은 C1D1에 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로써 하루에 두 번 (대략 12 시간마다) 투여를 개시할 것이다.

[0309] 대상에게 투여되는 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 어떤 용량 코호트가 대상이 연구 자격을 갖출 경우 등록에 개방되었는지에 의존할 것이다. 첫 번째 코호트의 대상에게 투여될 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 시작 용량은 하루에 두 번 구강으로 투여되는 100 mg 강도인 (200 mg/일).

[0310] 대상은 질환 진행, DLT의 발생, 또는 다른 허용 불가한 독성의 발달까지 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 계속하여 처리될 수 있다.

[0311] **평가 기준**

[0312] 안전성:

[0313] 중단을 유발하는, DLT의 결정을 포함하는 AE, 중증 위해 사건(SAE), 및 AE; 안전성 검사실 파라미터; 물리적 조사 결과; 활력 징후; 12-유도 ECG; LVEF; 및 ECOG PS가 임상 연구 동안 모니터링될 것이다. AE의 중증도는 NCI CTCAE, 버전 4.03에 의하여 평가될 것이다.

[0314] 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 직접 및 간접 일광에 대한 민감성을 야기할 수 있다. 대상에게 직접 일광 노출을 피하도록 주의해야 한다. 일광에 대한 노출이 15 분 이상으로 예상되는 경우, 대상은 팩터 30 이상의 선스크린을 노출된 영역에 도포하고 보호용 의복 및 선글라스를 착용하도록 지시받아야 한다.

[0315] 약동학 및 약력학:

[0316] 일련의 혈액 샘플을 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 농도-시간 프로파일의 결정을 위하여 평가할 것이다. 소변 샘플을 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소변 배설의 결정을 위하여 평가할 것이다. 혈액, 골수, 및 소변 샘플을 2HG 수준의 결정을 위하여 평가할 것이다. 2HG 및 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 평가를 위하여 종양 생검을 할 것이다.

[0317] 약동학적 평가:

[0318] 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 순환 혈장 농도를 결정하기 위하여 일련의 혈액 샘플이 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하기 전 및 후에 채취될 것이다. 혈액 샘플은 또한 2HG 농도의 결정을 위하여 그리고 콜레스테롤 및 4 $\beta$ -OH-콜레스테롤 수준의 평가를 위하여 사용될 것이다.

[0319] 용량 상승 단계 동안 코호트에 등록된 최초 3 대상에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 단일 용량이, -3 일(즉, 계획된 C1D1 투여 3 일 전)에 투여될 것이다. 혈액 샘플이 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 단일-용량 투여 전 및 하기의 투여 후: 30 분 및 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 및 72 시간의 시점에서 채취될 것이다. 혈액 샘플 수집 72 시간 후, 대상은 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 하루 두 번 경투 투여(즉, C1D1)를 시작할 것이다. -3 일 내지 1 일의 PK/PD 프로파일은 용량 상승 단계에 등록된 추가적 대상에 대하여 선택적이고 (즉, 코호트에 등록된 3 최초 대상 이외의 임의의 대상에 대하여) 확장 코호트에 등록된 대상에 대하여 요구되지 않는다.

[0320] 모든 대상은 C1D15 및 C2D1로 (즉, 하루에 두 번 투여의 15 일 및 29 일에) 10-시간 PK/PD 샘플링을 거칠 것이다. 이 프로파일을 위하여, 하나의 혈액 샘플이 당일의 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 최초 투여 직전에 채취될 것이고 (즉, 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용한 투여가 임상 부위에서

일어날 것임); 차후에 혈액 샘플이 하기의 투여 후: 30 분, 및 1, 2, 3, 4, 6, 8, 및 10 시간의 시점에서 채취될 것이다. 혈액 샘플이 또한 사이클 1의 8 일 및 22 일, 사이클 2의 15 일, 사이클 3의 1 일 및 15 일, 및 그 후 각각의 사이클의 1 일에 채취될 것이고; 모든 샘플은 투여 전에 획득될 것이다. 추가적으로, 하나의 혈액 샘플이 치료 방문의 마지막에 채취될 것이다.

[0321] 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 농도 결정을 위하여 채취되는 혈액 샘플 타이밍은, 발생하는 데이터가 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 PK 프로파일을 더 잘 특징화하기 위하여 샘플링 체계 변경이 필요함을 나타낼 경우, 변화될 수 있다.

[0322] 약력학적 평가:

[0323] 2HG의 순환 농도를 결정하기 위하여 일련의 혈액 샘플을 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하기 전 및 후에 취할 것이다. PK 평가를 위하여 수집된 샘플은 또한 2HG 수준을 평가하기 위하여 사용될 것이다. 게다가, 대상은 선별 평가에서 2HG 수준의 결정을 위하여 혈액이 채취될 것이다.

[0324] 2HG 농도 결정을 위하여 채취되는 혈액 샘플 타이밍은, 발생하는 데이터가 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 처리에 대한 2HG 반응을 더 잘 특징화하기 위하여 샘플링 체계 변경이 필요함을 나타낼 경우, 변화될 수 있다.

[0325] 소변이 선별 평가에서 그리고 사이클 1의 15 일 및 사이클 2의 1 일 및 그 후의 사이클마다 투여 전에 2HG 농도 수준의 결정을 위하여 수집될 것이다. 적어도 20 mL의 소변이 각각의 샘플을 위하여 수집될 것이다.

[0326] 각각의 수집물의 부피가 소변 2HG 농도의 결정을 위하여 측정되고 기록되고 중앙 검사실에 보내질 것이다. 각각의 수집물로부터의 분취물이 소변 크레아티닌 농도에 대하여 분석될 것이다.

[0327] 중앙 생검 시편이, 선별 평가에서, 최초 질환 평가 시간에, 그리고 질환 진행이 의심되는 임의의 시간에 2HG 수준에 대하여 수집되고 평가될 것이다. 계획된 평가 시점 주위의  $\pm 3$  일의 차이 모든 생검 샘플에 대하여 허용 가능하다. 중앙 생검은 형태에 대하여 그리고 헤마톡실린 및 에오신(H & E) 염색 및 특이적 세포-유형 표지자에 대한 ICH에 의해 세포 분화에 대하여 평가될 것이다. 중앙 샘플은 2HG 수준, Ki67 수준, 및, 실현 가능할 경우, 중앙 내 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 수준에 대하여 또한 평가될 수 있다.

[0328] 일련의 혈액 샘플이 잠재적인 CYP3A4 유발 표지자로서 혈장 콜레스테롤 및  $4\beta$ -OH-콜레스테롤 수준을 얻기 위하여 채취될 것이다. 샘플은 -3 일에 (30 분 이내), 24, 48, 및 72 시간( $\pm 1$  시간)에, 그리고 사이클 1의 8 일, 15 일 및 22 일, 사이클 2 및 3의 1 일 및 15 일, 및 그 이후 모든 사이클의 1 일에 획득된다.

[0329] 임상적 활성:

[0330] 일련의 혈액 및 골수 생검이 혈액 악성종양, 가령 MDS, MDS, MPN 또는 AML에 대한 2006 변경된 IWG 기준에 따라 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 치료에 대한 반응을 결정하기 위한 임상 연구 동안 평가될 것이다 (Cheson BD, et al. *Blood*, 2006;108(2):419-25).

[0331] 치료에 대한 질환 반응은 전혈 계수 및 말초 혈액 도말의 검사와 함께, 골수 생검 및/또는 흡인물의 평가를 통하여 평가될 것이다. 대상은 연구 약물 치료 시, 투여-지연 및/또는 투여 중단과 무관하게, 및/또는 질환의 진행이 의심되는 임의의 시간에 15, 29, 및 57 일에, 그 후 56 일마다 선별에서 평가되고 기록된 이들의 질환의 정도를 가질 것이다. 평가는 또한, 질환 진행 이외의 이유로 인하여 연구가 중단된 대상을 위하여 치료 방문의 마지막에 수행될 것이다.

[0332] 통계적 분석

[0333] 연구의 목적이 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 MTD를 결정하기 위한 것이므로 통계적 분석은 사실상 주로 서술적일 것이다. 표가 적절한 소인, 인구통계집단, 기준선, 안전성, PK, PD, 및 임상적 활성 파라미터에 대하여 생성될 것이고 용량 수준 및 전체에 의하여 제시될 것이다. 범주형 변수는 도수 분포(대상의 수 및 백분율)에 의하여 요약될 것이고 연속형 변수는 기술 통계(평균, 표준편차, 중앙값, 최소, 및 최대)에 의하여 요약될 것이다.

[0334] 위해사건은 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 신체 기관계 분류 및 우선순위 용어에 의하여 요약될 것이다. 개별적인 표가 모든 처리-발생적 AE(TEAE), 처리-관련 AE(조사자에 의하여 적어도 약물 관련 가능성이 있는 것으로 간주되는 것), SAE, AE로 인한 중단, 및 적어도 등급 3 중증도의 AE에 대하여 생성될 것이다. 대상별 목록이 치료의 중단을 유발하는 사망, SAE, DLT, 및 AE에 대하여 제공될 것이다.

[0335] 기술 통계는, 실제 값 및 각각의 연구 중 평가 및 연구에 대한 최종 평가와 비교하여 기준선으로부터의 변화로서 임상 검사실, ECG 간격, LVEF, 및 활력 징후 데이터에 대하여 제공될 것이다. 변이 분석이 검사실 파라미터 및 ECOG PS에 대하여 수행될 것이다.

[0336] 기술 통계는 각각의 투여 그룹에 대하여, 적절한 경우, 전체 집단에 대하여 PK 파라미터를 요약하기 위하여 사용될 것이다. 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 혈장 수준 및 혈액, 혈장 또는 소변 2HG 수준 간의 잠재적인 관계가 기술적 및 도식적 방법으로써 탐구될 것이다.

[0337] (혈액 악성종양, 가령 MDS, MDS/MPN 또는 AML을 가지는 대상에 대하여) 변경된 IWG를 이용하여 현장 조사자가 평가한 치료에 대한 반응. 응답률에 대한 양측 90% 신뢰구간이 각각의 용량 수준 및 전체에 대하여 계산될 것이다. 데이터는 또한 코호트 확장 상에서 대상에 대한 악성종양의 유형에 의하여 요약될 것이다. 기술 통계는 종양 생검으로부터의 Ki67 수준을 요약하기 위하여 사용될 것이다.

# [0338] 연구 결과

[0339] 화합물 1은 8-20 nM의 세포 IC<sub>50</sub> 값을 가졌다. 2HG 감소가 IDH1 돌연변이체 R132H 이중이식 모델에서 화합물 1의 단회 투여 후 관찰되었다 (도 7A). 또한, 화합물 1은 생체의 일차 인간 IDH-돌연변이된 모세포에서 세포내 2HG를 감소시켰다 (도 7B).

## [0340] 표 2

|                        | 코호트 1<br>100 mg<br>BID*<br>(n= 4) | 코호트 2<br>300 mg<br>QD*<br>(n=4) | 코호트 3<br>500 mg QD<br>(n=4) | 코호트 4<br>800 mg QD<br>(n=5) | 모든 환자<br>(N=17) |
|------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 요법 중, n                | 1                                 | 2                               | 3                           | 5                           | 11              |
| 중단됨, n                 | 3                                 | 2                               | 1                           | -                           | 6               |
| PD*로 인함                | 2                                 | 1                               | 1                           | -                           | 4               |
| AE*로 인함                | 1**                               | -                               | -                           | -                           | 1**             |
| 조사자 결정으로<br>인함         | -                                 | 1                               | -                           | -                           | 1               |
| 화합물 1 중단 후<br>≤28 일 사망 | 3                                 | 2                               | 1                           | -                           | 6               |

[0341]

[0342] \* AE, 위해 사건; PD, 진행성 질환; BID, 하루에 두 번; QD, 하루에 한 번

[0343] \*\* AE = 두개내출혈. 이 환자는 우측 팔다리 쇠약을 나타냈다 (상지 및 하지). 환자는 입원 시 11의 혈소판 계수를 가졌고 병원치료되었다. 환자의 상태는 빠르게 악화되었고, CT 스캔이 좌측의 뇌실질내 출혈을 나타냈다. 환자는 3 일 후 사망했다.

[0344] 표 2의 환자들은 중앙값 (범위) = 1.6 (0.4-5.7) 개월의 치료를 받았다.

[0345] 표 3. 표 2의 환자들의 인구통계적 특징

|                         | 치료되는 모든 환자 (N=17) |
|-------------------------|-------------------|
| 연령, 중앙값 (범위)            | 73 (42-87)        |
| 남성/여성, n                | 8/9               |
| 진단, n                   |                   |
| R/R AML                 | 17                |
| ECOG 수행 상태, n           |                   |
| 0                       | 6                 |
| 1                       | 9                 |
| 2                       | 2                 |
| 기존 화학요법 계획의 수, 중앙값 (범위) | 2 (1-5)           |
| 기존 BMT, n               | 2                 |
| 비정상 세포유전학, n            | 10                |

[0346]

[0347]

800 mg QD에서 등급 3 QT 연장 of 하나의 DLT(용량 제한 독성)이 관찰되었다. 연관 심장 증상은 없었으며, QTc는 3-일 약물 유지 후 정상으로 돌아왔다. 환자의 용량은 500 mg QD까지 감소되었고 연구에서 등급 1 QTc 연장과 함께 완전 관해(CR)에서 유지된다. 여덟 명의 대상이 중증 위해 사건을 겪었다. 100 mg BID에서, 1 대상이 질환 진행에 기인한 두개내 출혈로 인하여 연구를 중단했고 결국 사망했다. 300 mg QD에서, 1 대상이 분화 증후군을 겪고, 회복되고 CR되었다. 800 mg QD에서, 1 대상이 허부종 및 QT 연장을 겪고 (위에 기재된 DLT), 회복되고 CR 되었다. 질환 진행에 관련된 다른 모든 SAE가 사망을 초래했다. 분화 증후군을 겪은 환자에 있어서, 증상은 열 및 호흡곤란을 포함했다. 환자는 스테로이드로 치료되었다. PD를 유발한 두 가지 사건이 AE로 인한 중단과 상관 이 있는 사건이므로 기재된다.

[0348]

표 4. 위해 사건

[0349]

현저한 등급  $\geq 3$  AE는 다음을 포함한다: 저혈압 2 (12%), 정신 상태 변화 2 (12%), 호중구감소증 2 (12%). AE가 이 환자 집단에 대하여 전형적으로 나타난다. 다른 QT 연장이 관찰되었다: 100 mg 코호트에서 등급 1 연장된 QT (환자는 연구 참가 시 우각차단(right bundle branch block, R BBB)의 병력을 가졌음; 300 mg 코호트에서 등급 1 간헐적 연장된 QT; 및 800 mg 코호트에서 등급 3 연장된 QT(DLT).

| AE         | 등급 $\geq 3$ , n (%) | 모든 등급, n (%) |
|------------|---------------------|--------------|
| 최소 1 위해 사건 | 11 (65)             | 14 (82)      |
| 오심         | 1 (6)               | 5 (29)       |
| 피로         | 1 (6)               | 5 (29)       |
| 호흡곤란       | 2 (12)              | 5 (29)       |
| 구토         | 0                   | 4 (24)       |
| 발열         | 1 (6)               | 4 (24)       |
| 기침         | 0                   | 4 (24)       |
| 발열성 호중구감소증 | 3 (18)              | 3 (18)       |
| 설사         | 0                   | 3 (18)       |
| 연장된 심전도 QT | 1 (6)               | 3 (18)       |

[0350]

[0351]

화합물 1 노출 및 2HG 억제

[0352]

도 8A 및 8B는 경구 투여 후 화합물 1의 PK 프로파일을 나타낸다. 화합물 1은 고 혈장 노출, 약물 축적 및 182 시간의 반감기를 나타냈다. 2HG의 혈장 수준은 모든 용량 수준에서 정상 범위까지 감소되었다 (최대 98% 억제). 2HG 기준선이 처리전 -3 일에 처리전 2HG 수준 및 처리후 AUC<sub>0-10hr</sub>에 기초하여 추정된 2HG 억제에서 구해졌다. 100 mg BID 및 300 mg QD 코호트에 대하여, 3 내지 4 환자가 시점마다 측정되었고 500 mg QD 코호트에 대하여,

1 내지 3 환자가 시점마다 측정되었다.

표 5. IWG AML 및 MDS 기준을 이용하여 조사자에 의하여 평가된 임상적 활성

|                 | 코호트 1<br>100 mg BID<br>(n=4) | 코호트 2<br>300 mg QD<br>(n=4) | 코호트 3<br>500 mg QD<br>(n=4) | 코호트 4<br>800 mg QD<br>(n=2) | 전체<br>N=14 |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|
| CR              | 1                            | 1                           | 1                           | 1                           | 4          |
| 골수 CR           | -                            | -                           | 2                           | -                           | 2          |
| PR              | -                            | -                           | -                           | 1                           | 1          |
| SD              | 3                            | 2                           | 1                           | -                           | 6          |
| PD              | -                            | 1                           | -                           | -                           | 1          |
| 전체 반응률<br>(ORR) | 1/4                          | 1/4                         | 3/4                         | 2/2                         | 7/14       |

CR = 완전 반응

골수 CR = BM 중의  $\leq 5\%$  모구; 혈액 회복 없음

PR = 부분 반응

SD = 안정한 질환

PD = 진행성 질환

ORR = CR, 골수 CR 및 PR

골수에서의 분화 효과

도 9A-9C는 7+3을 이용한 유도에 불응성인 74 세 여성 환자로부터 입수한 흡인물의 영상이다. 기준선에서 (도 9A), 상기 환자의 골수는 모세포의 우세로부터 단조로운 세포충실성을 나타냈다. 삽도가 흡인물에서 모세포의 출현을 나타낸다. 요법 2 주 후 (도 9B), 핵심 생검은 진행 중인 세포과다성을 나타냈지만, 정상 골수의 "꽃밭 (field of flowers)" 외관과 흡사한 다양한 크기 및 형상을 가지는 세포에 의하여 결정된 명백한 성숙의 증거를 나타냈다. 삽도에서 흡인물은 더 이상 모세포를 나타내지 않지만, 대신 분화의 증거인 골수구를 주로 나타낸다. 이 시점에서,  $<5\%$ 까지의 모구 감소 및 중성구 및 혈소판의 보존을 감안하여, 이 환자는 완전 CR에 대한 기준을 충족시켰다. 이는 D28에 유지되었고, 이는 또 다시 세포과다성을 나타냈지만, 성숙되었고 모세포가 증가하지 않았다 (도 9C).

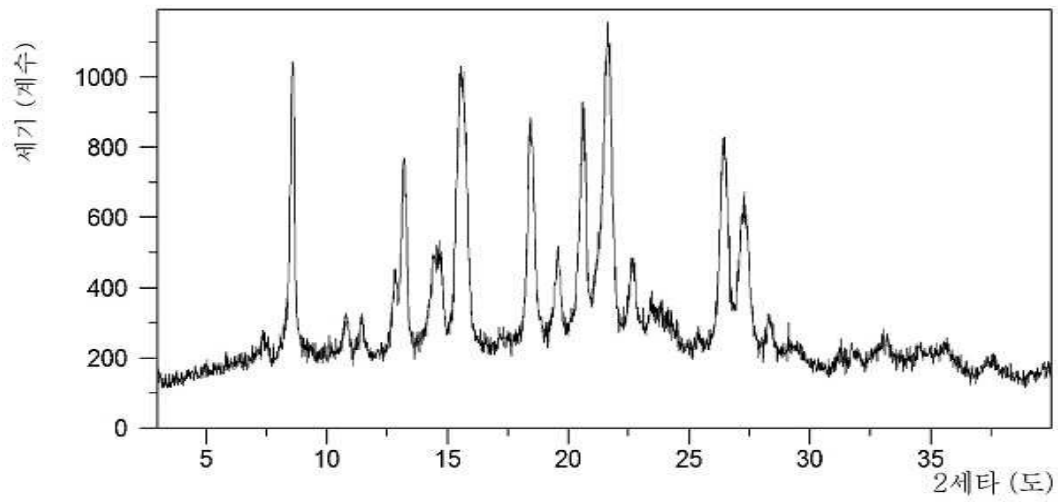
비록 전술한 발명이 명료함 및 이해의 목적을 위하여 어느 정도 상세히 기재되었기는 하지만, 이들 특정 구체예가 설명적이고 제한적이 아닌 것으로 간주되어야 한다. 당해 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 개시의 독해로부터 형식 및 세부사항의 다양한 변화가 특정 구체예에 의해서보다는 첨부된 청구항에 의해서 한정되어야 하는 발명의 진정한 범위로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

본원에 언급된 특허 및 과학 문헌은 당해 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 이용 가능한 지식을 확립한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에 인용된 등록 특허, 출원, 및 참조문헌은 각각이 참조에 의하여 구체적으로 그리고 개별적으로 편입되는 것으로 나타난 것과 동일한 정도까지 참조에 의하여 편입된다. 불일치의 경우에, 정의를 포함하여 본 발명이 제어할 것이다.



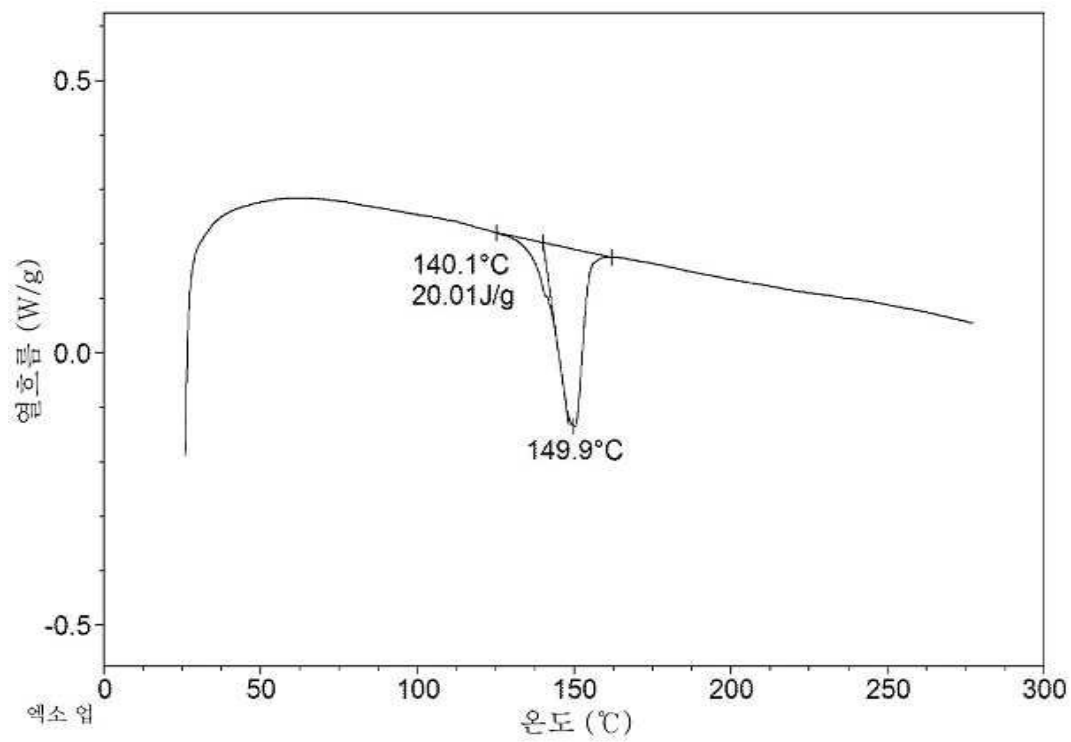
도면

도면1



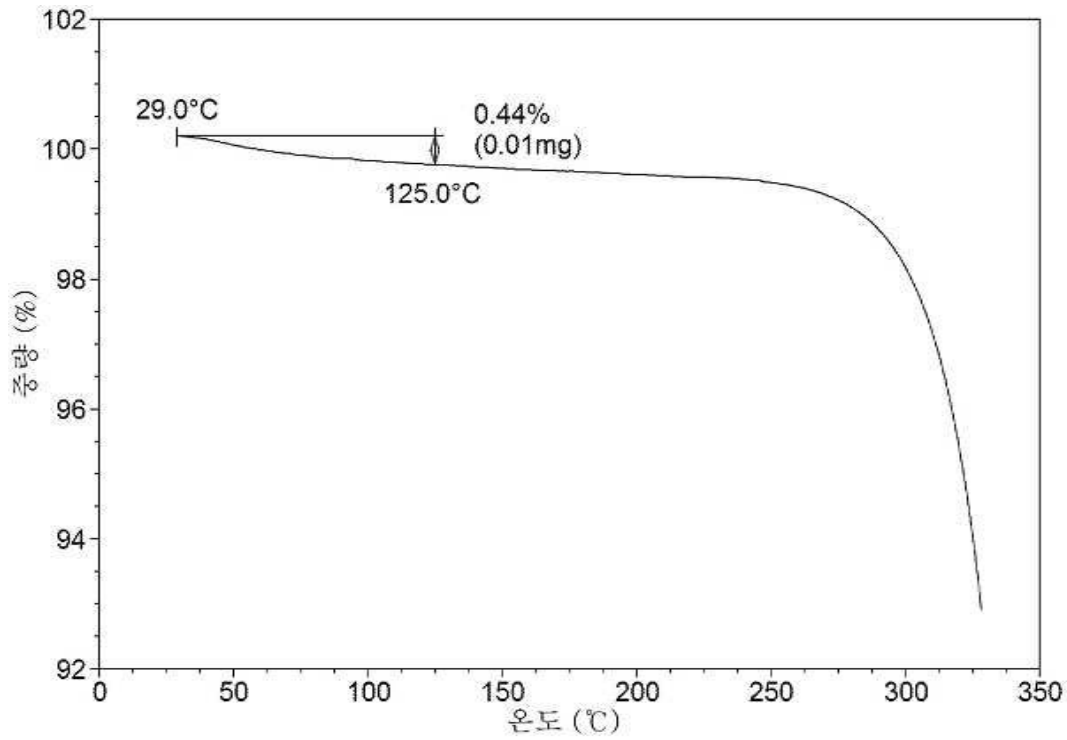
도 1: 형태 1의 XRPD 패턴

도면2



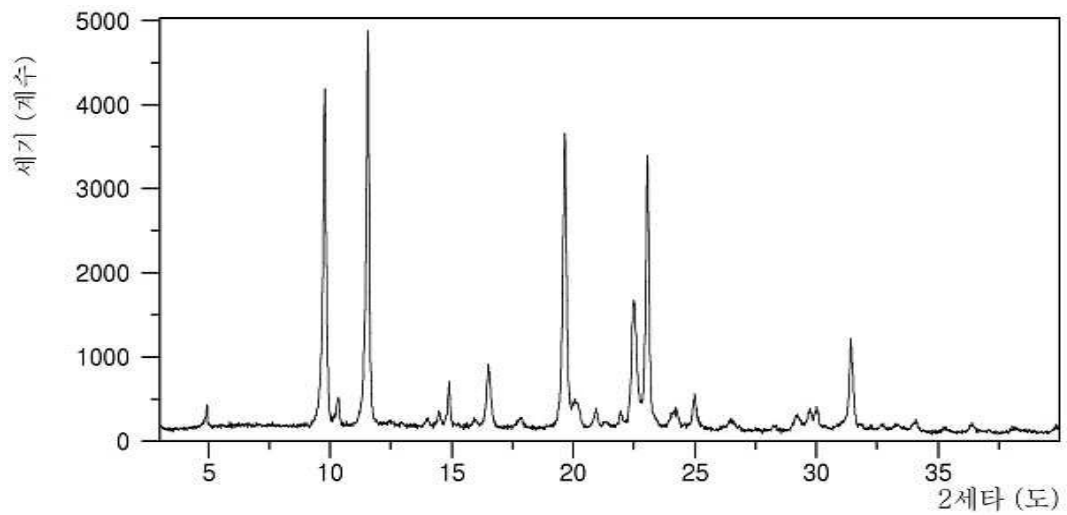
도 2: 형태 1의 DSC

도면3



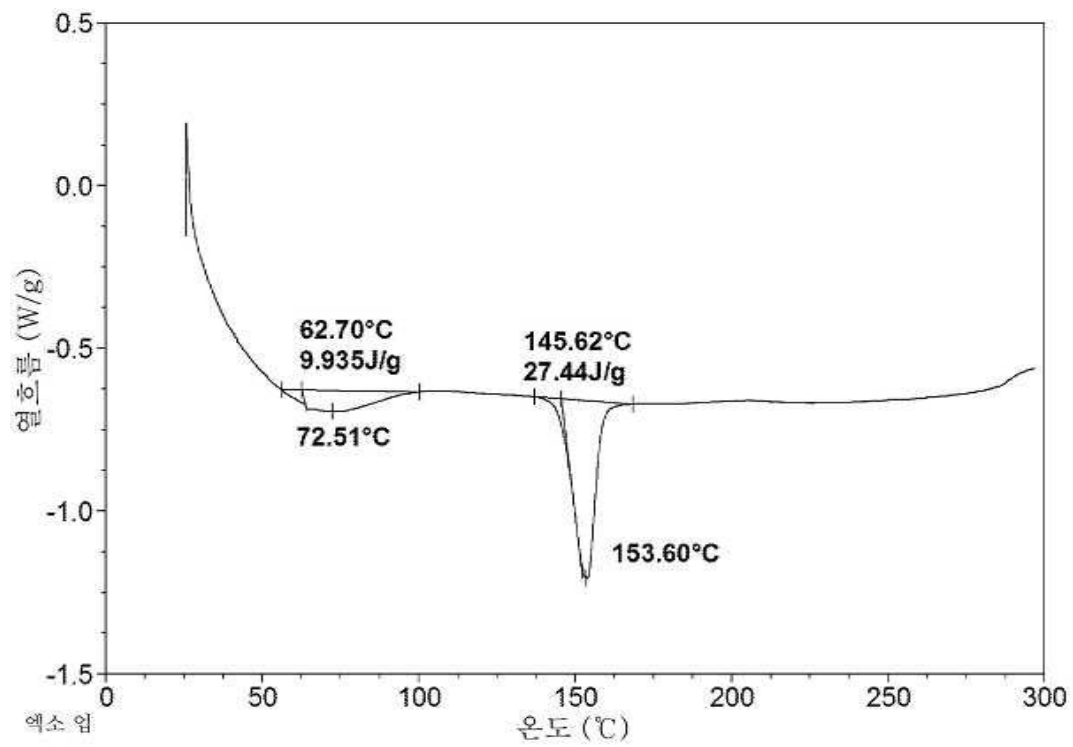
도 3: 형태 1의 TGA

도면4



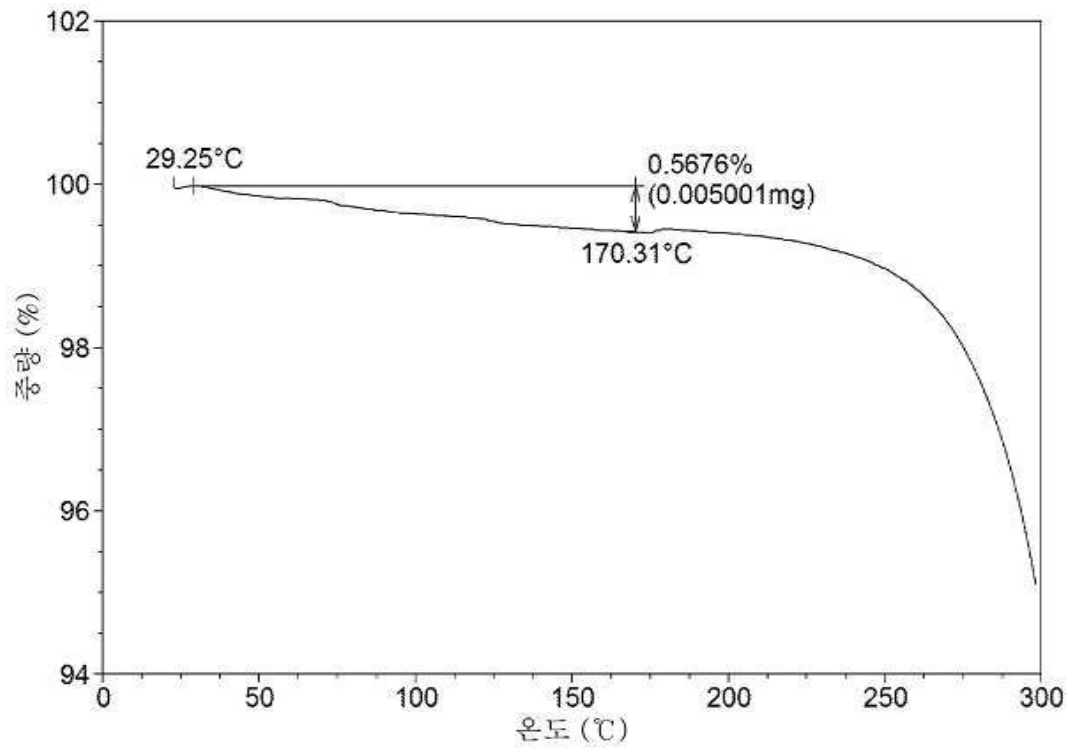
도 4: 형태 2의 XRPD 패턴

도면5



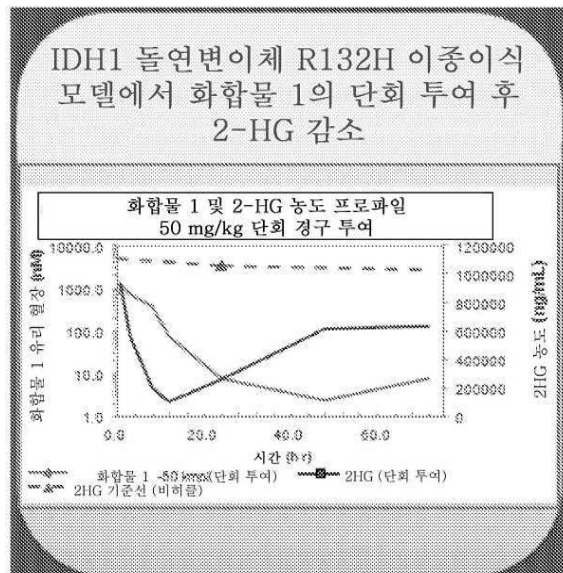
도 5: 형태 2의 DSC

도면6



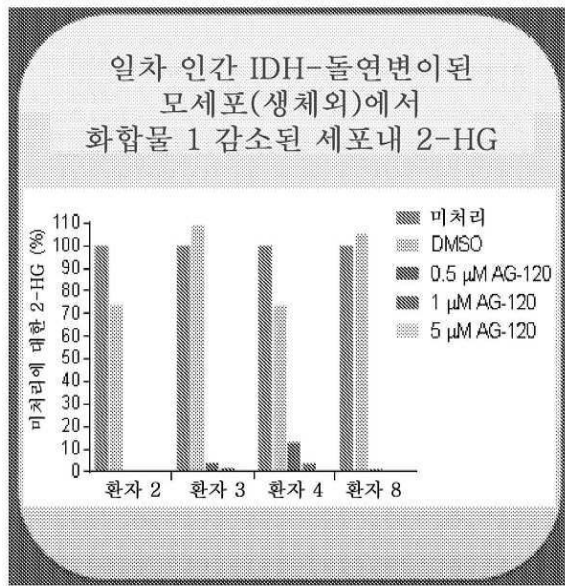
도 6: 형태 2의 TGA

도면7a



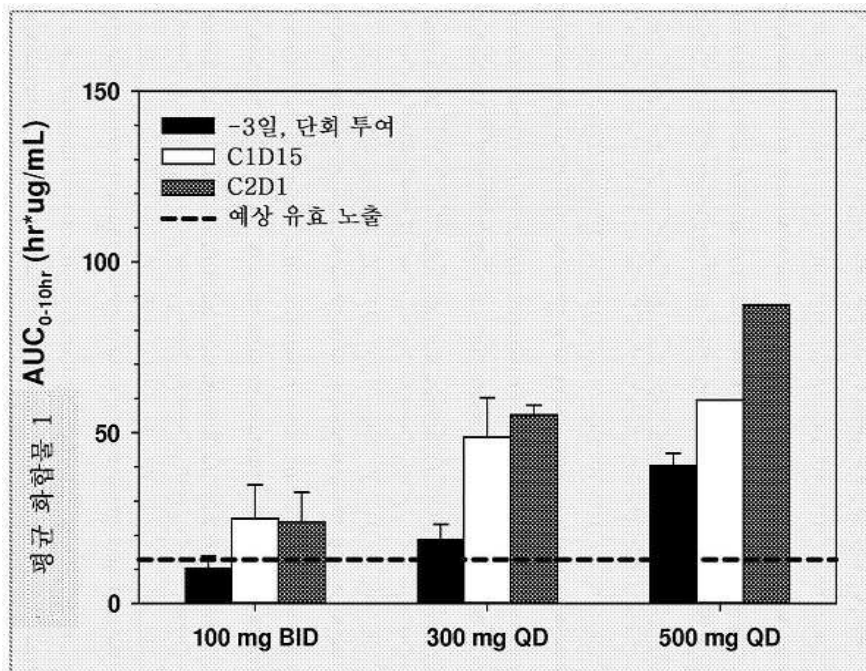
도 7A

도면7b



도 7B

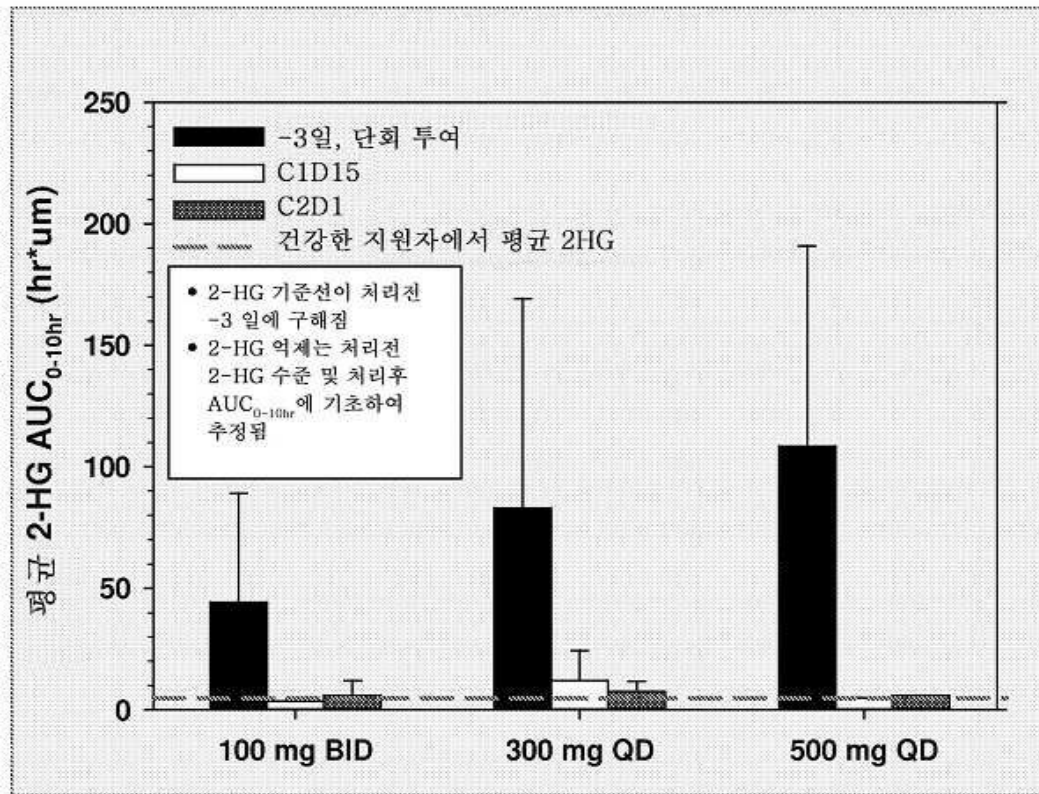
도면8a



도 8A

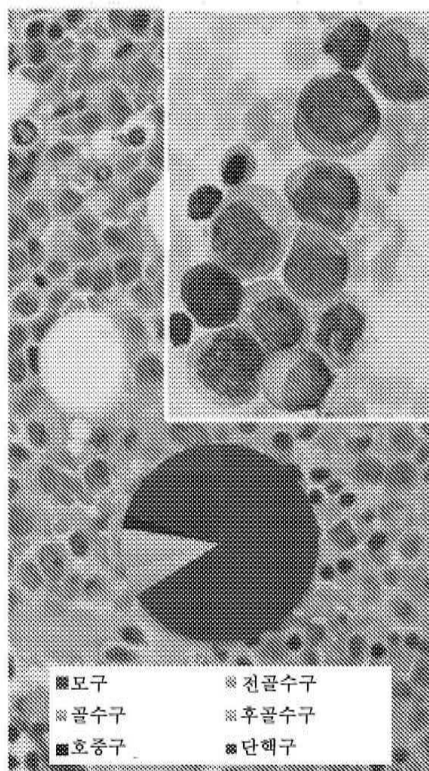


도면8b



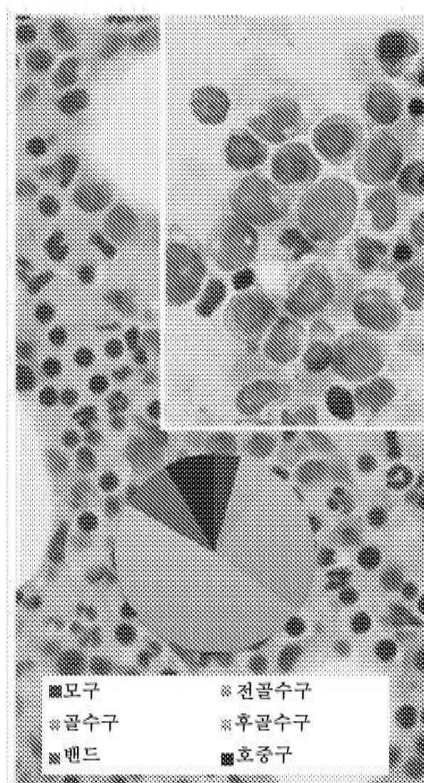
도 8B

도면9a



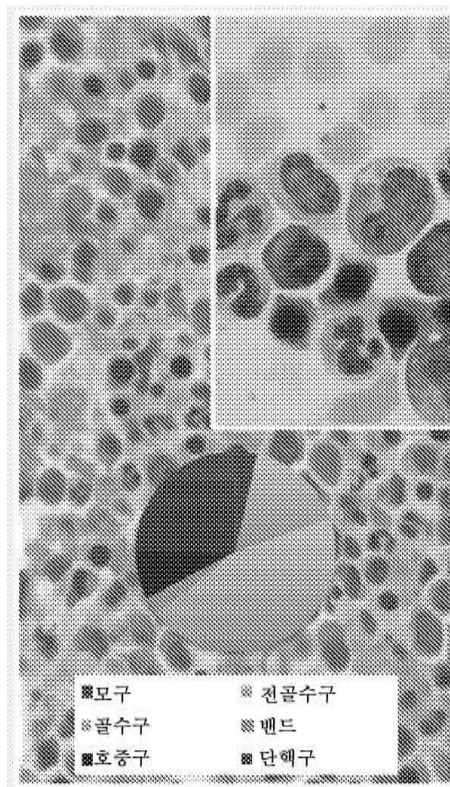
도 9A

도면9b



도 9B

도면9c



도 9C