



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0083676  
(43) 공개일자 2020년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/4866 (2013.01)  
A61K 31/506 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2020-7019018(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2011년11월07일  
심사청구일자 없음  
(62) 원출원 특허 10-2018-7031287  
원출원일자(국제) 2011년11월07일  
심사청구일자 2018년11월28일  
(85) 번역문제출일자 2020년07월01일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/059643  
(87) 국제공개번호 WO 2012/061833  
국제공개일자 2012년05월10일  
(30) 우선권주장  
61/410,924 2010년11월07일 미국(US)

(71) 출원인  
임팩트 바이오메디신스, 인코포레이티드  
미국 뉴저지주 07901 서밋 모리스 애비뉴 86  
(72) 발명자  
자얀 아빈드  
미국 캘리포니아주 92037 라호야 드레이퍼 애비뉴  
7509 에이퍼티. 303  
카카스 제니스  
미국 플로리다주 33137 마이애미 엔이 57쓰 스트리트  
527  
테페리 아알루  
미국 미네소타주 55905 로체스터 퍼스트 스트리트  
에스.더블유. 200 마요 클리닉 히머탈리지  
(74) 대리인  
장훈

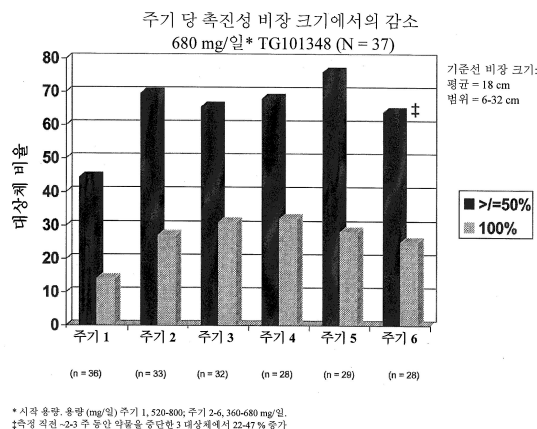
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 골수 섬유증을 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

대상체의 골수 섬유증을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 여기서 제공된다. 본 방법은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 9/0053* (2013.01)

*A61K 9/4858* (2013.01)

*A61P 7/00* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 포함하되, 여기서 상기 혼합물은 상기 캡슐 내에 담지되어 있는, 경구 투여용으로 적합한 캡슐.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 캡슐은 상기 화합물을 약 10 mg 내지 약 500 mg 담지하되, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인 것인, 캡슐.

#### 청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 캡슐은 상기 화합물을 약 10 mg 내지 약 40 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg 담지하는, 캡슐.

#### 청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 캡슐은 상기 화합물을 약 100 mg 담지하는, 캡슐.

#### 청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물에서 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 1:15 사이이고, 여기서 상기 중량비에서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인 것인, 캡슐.

#### 청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물에서 푸마르산 스테아릴나트륨 대비 상기 화합물의 중량비는 약 5:1 내지 약 50:1 사이이고, 여기서 상기 중량비에서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인 것인, 캡슐.

#### 청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미세결정 셀룰로오스는 규화된 미세결정 셀룰로오스인, 캡슐.

#### 청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물인, 캡슐.

#### 청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 캡슐은 약 12 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물, 약 122 mg의 규화된 미세결정 셀룰로오스, 및 약 1 mg의 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 담지하는, 캡슐.

#### 청구항 10

제 8 항에 있어서, 상기 캡슐은 약 47 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염

산염 일수화물, 약 448 mg의 규화된 미세결정 셀룰로오스, 및 약 5 mg의 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 담지하는, 캡슐.

#### 청구항 11

제 8 항에 있어서, 상기 캡슐은 약 117 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물의 혼합물을 담지하는, 캡슐.

#### 청구항 12

제 8 항에 있어서, 상기 캡슐은 약 235 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물, 약 357 mg의 규화된 미세결정 셀룰로오스, 및 약 6 mg의 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 담지하는, 캡슐.

#### 청구항 13

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 푸마르산 스테아릴나트륨은 캡슐 충전 중량의 약 1% w/w인, 캡슐.

#### 청구항 14

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 규화된 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5인, 캡슐.

#### 청구항 15

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 규화된 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:9인, 캡슐.

#### 청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐인, 캡슐.

#### 청구항 17

(i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 포함하는 단위 투여 형태.

#### 청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 단위 투여 형태는 대상체의 골수 섬유증 치료를 위한 것인, 단위 투여 형태.

#### 청구항 19

제 17 항 또는 제 18 항에 있어서, 상기 단위 투여 형태는 캡슐 형태이고, 상기 혼합물은 상기 캡슐 내에 담지되어 있는, 단위 투여 형태.

#### 청구항 20

제 17 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 투여 형태는 상기 화합물을 약 10 mg 내지 약 500 mg 포함하되, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인, 단위 투여 형태.

#### 청구항 21

제 20 항에 있어서, 상기 화합물을 약 10 mg, 약 40 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg 포함하는, 단위 투여 형태.

#### 청구항 22

제 21 항에 있어서, 상기 화합물을 약 400 mg, 또는 약 500 mg 포함하는, 단위 투여 형태.

#### 청구항 23

제 17 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물에서 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 1:15 사이이고, 여기서 상기 중량비에서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인 것인, 단위 투여 형태.

#### 청구항 24

제 17 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물에서 푸마르산 스테아릴나트륨 대비 상기 화합물의 중량비는 약 5:1 내지 약 50:1 사이이고, 여기서 상기 중량비에서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인 것인, 단위 투여 형태.

#### 청구항 25

제 17 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 중염산염 일수화물인, 단위 투여 형태.

#### 청구항 26

N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물을 경구 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 상기 화합물은 (i) 상기 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물 속에 담지되어 있는 것인, 대상체 내 골수 섬유증을 치료하는 방법.

#### 청구항 27

N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물을 경구 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 상기 대상체는 이전에 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이 아닌 JAK2 억제제에 의한 다른 골수 섬유증 치료를 받은 적이 있는, 대상체 내 골수 섬유증을 치료하는 방법.

#### 청구항 28

제 27 항에 있어서, 상기 이전 치료는 INCB018424 (톡솔리티닙) 투여를 포함하는, 방법.

#### 청구항 29

제 27 항 또는 제 28 항에 있어서, 상기 대상체는 상기 이전 치료에 무반응하는, 방법.

#### 청구항 30

제 27 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 경구 투여되는, 방법.

#### 청구항 31

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 (i) 상기 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물 속에 담지되어 있는, 방법.

#### 청구항 32

제 26 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 캡슐 속에 있는, 방법.

#### 청구항 33

제 26 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 단위 투여 형태 속에 있는, 방법.

#### 청구항 34

제 26 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 고 위험 골수 섬유증을 가지고 있는, 방법.

#### 청구항 35

제 26 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 중간 위험 수준 2 골수 섬유증을 가지고 있는, 방법.

#### 청구항 36

제 26 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 촉진(palpation)에 의한 측정시 늑골연 이하에서 적어도 5cm의 비장을 가지고 있는, 방법.

#### 청구항 37

제 26 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 일차 골수 섬유증을 가지고 있는, 방법.

#### 청구항 38

제 26 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 후 진성 적혈구 증가증 골수 섬유증을 가지고 있는, 방법.

#### 청구항 39

제 26 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 후 본태 고혈소판증 골수 섬유증을 가지고 있는, 방법.

#### 청구항 40

제 26 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 매일 투여되는, 방법.

#### 청구항 41

제 26 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 약 240 mg/일 내지 약 680 mg/일 용량으로 투여되는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인, 방법.

#### 청구항 42

제 41 항에 있어서, 상기 화합물은 약 300 mg/일 내지 약 500 mg/일 용량으로 투여되는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인, 방법.

#### 청구항 43

제 42 항에 있어서, 상기 화합물은 약 400 mg/일 용량으로 투여되는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인, 방법.

#### 청구항 44

제 42 항에 있어서, 상기 화합물은 약 500 mg/일 용량으로 투여되는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인, 방법.

#### 청구항 45

제 26 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 28-일 치료 주기 중에서 적어도 1 주기, 적어도 6 주기, 적어도 10 주기, 또는 적어도 15 주기 기간에 걸쳐서 투여되는, 방법.

#### 청구항 46

제 26 항 및 제 31 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물에서 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 1:15 사이이고, 여기서 상기 중량비에서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인 것인, 방법.

#### 청구항 47

제 26 항 및 제 31 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물에서 푸마르산 스테아릴나트륨 대비 상기 화합물의 중량비는 약 5:1 내지 약 50:1 사이이고, 여기서 상기 중량비에서 상기 화합물에 대한 중량은 상

기 화합물 중 자유 염기 물질 중량인 것인, 방법.

#### 청구항 48

제 26 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

#### 청구항 49

제 26 항 및 제 31 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때, 상기 화합물의 C<sub>max</sub>은 투여후 약 2 내지 약 4 시간 이내에 달성되는 것인, 방법.

#### 청구항 50

제 26 항 및 제 31 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때, 상기 화합물의 제거 반감기는 약 16 내지 약 34 시간인 것인, 방법.

#### 청구항 51

제 26 항 및 제 31 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 평균 AUC는 약 30 mg/일 내지 약 800 mg/일 범위의 투여량 증가에 비례하는 것 이상으로 증가하는 것인, 방법.

#### 청구항 52

제 26 항 및 제 31 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물을 하루에 한번 투여하는 경우 상기 화합물의 측정은 안정 상태에서 약 1.25 내지 약 4.0 배인 것인, 방법.

#### 청구항 53

제 26 항 내지 제 52 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 중염산염 일수화물인, 방법.

#### 청구항 54

a) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물과 유효제를 블렌딩해서, 입자를 생성하는 단계 및 b) 상기 a)에서의 입자를 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는, 캡슐 의약품 제조하는 방법.

#### 청구항 55

제 54 항에 있어서, 상기 유효제는 푸마르산 스테아릴나트륨인, 방법.

#### 청구항 56

제 54 항 또는 제 55 항에 있어서, 상기 부형제는 규화된 미세결정 셀룰로오스인, 방법.

#### 청구항 57

제 55 항 또는 제 56 항에 있어서, 푸마르산 스테아릴나트륨은 캡슐 충전 중량의 약 1% w/w인, 방법.

#### 청구항 58

제 56 항 또는 제 57 항에 있어서, 규화된 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5인, 방법.

#### 청구항 59

제 56 항 또는 제 57 항에 있어서, 규화된 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:9인, 방법.

#### 청구항 60

제 54 항 내지 제 59 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐인, 방법.

#### 청구항 61

(a) (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴 나트륨의 혼합물, 및 (b) 상기 혼합물이 대상체의 골수 섬유증 치료에 유용하다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하는 제조물.

#### 청구항 62

제 61 항에 있어서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은, 인간 대상체에게 상기 혼합물을 투여할 때, 상기 화합물의 C<sub>max</sub>은 투여후 약 2 내지 약 4 시간 이내에 달성된다고 표시하는 것인, 제조물.

#### 청구항 63

제 61 항 또는 제 62 항에 있어서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은, 인간 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때, 상기 화합물의 제거 반감기는 약 16 내지 약 34 시간이라고 표시하는 것인, 제조물.

#### 청구항 64

제 61 항 내지 제 63 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 평균 AUC는 약 30 mg/일 내지 약 800 mg/일 범위의 투여량 증가에 비례하는 것 이상으로 증가하는 것인, 제조물.

#### 청구항 65

제 61 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물을 하루에 한번 투여하는 경우 상기 화합물의 축적은 안정 상태에서 약 1.25 내지 약 4.0 배인 것인, 제조물.

#### 청구항 66

(a) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적 염 또는 이의 수화물인 화합물, 및 (b) 상기 화합물이 대상체의 골수 섬유증 치료에 유용하다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하되, 여기서 상기 대상체는 이전에 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이 아닌 JAK2 억제제에 의해 다른 골수 섬유증 치료를 받은 적이 있는, 제조물.

#### 청구항 67

제 61 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은 잠정 구매자들이 볼 수 있는 위치에 있는, 제조물.

#### 청구항 68

제 61 항 내지 제 67 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 캡슐 속에 있는, 제조물.

#### 청구항 69

제 61 항 내지 제 68 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 단위 투여 형태 속에 있는, 제조물.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2010년 11월 7일자 출원된 미국 가특허출원 제61/410,924호의 이점을 주장하며, 그 내용은 본 명세서에 참고로 인용한다.

[0003] 기술분야

[0004] 골수 섬유증을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 여기서 제공된다. 여기서 제공되는 조성물 및 방법은 JAK2를 억제하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물에 의해 골수 섬유증을 치료하는 것에 관



한 것이다.

## 배경 기술

[0005] 골수 섬유증 (“MF”)은 주로 고령 인구층에 영향을 미치는 희귀 질환이다. MF는 새롭게 (일차) 나타나거나 진성 적혈구 증가증 (“PV”) 또는 본태 고혈소판증 (“ET”)에 의해 선행되는 BCR-ABL1-음성 골수증식종양 (“MPN”)이다. 임상적 특성으로는 진행성 빈혈, 두드러진 비장 비대증, 전신 증상 (예, 피로, 식은땀, 골 통증, 소양증, 및 기침) 및 체중감소 (Tefferi A, N Engl J Med 342:1255-1265, 2000)이 있다. 현재 인식된 예후인자에 기반해서 평균 생존기간 범위는 2 년 미만 내지 15 년 초과이다(Cervantes F 등, Blood 113:2895-2901, 2009; Hussein K 등 Blood 115:496-499, 2010; Patnaik MM 등, Eur J Haematol 84:105-108, 2010). JAK2(James C 등, Nature 434:1144-1148, 2005; Scott LM 등, N Engl J Med 356:459-468, 2007), MPL (Pikman Y 등, PLoS Med 3:e270, 2006), TET2 (Delhommeau F 등, N Engl J Med 360:2289-2301, 2009), ASXL1 (Carbuccia N 등, Leukemia 23:2183-2186, 2009), IDH1/IDH2 (Green A 등, N Engl J Med 362:369-370, 2010; Tefferi A 등, Leukemia 24:1302-1309, 2010), CBL (Grand FH 등, Blood 113:6182-6192, 2009), IKZF1 (Jager R 등, Leukemia 24:1290-1298, 2010), LNK (Oh ST 등, Blood 116:988-992, 2010), 또는 EZH2 (Ernst T 등, Nat Genet 42:722-726) 관련 변이가 MF를 앓고 있는 이들을 비롯한, MPN을 앓고 있는 환자들에게서 설명되었다. 몇몇 변이들은 MF (예, JAK2 변이, ~50% 환자)에서 높은 빈도로 나타나며, 직접적으로든지 (예, JAK2 또는 MPL 변이) 또는 간접적으로든지 (예, LNK 또는 CBL 변이) JAK-STAT 과잉활성화를 유도한다.

[0006] 현재 수득 가능한 치료들은 일차 또는 이차 질환인 경우 MF 진행을 역행시키는 데에 효과적이지 않다. 현재까지 이 질환 치유에 대한 유일하게 강력한 것은 골수 이식이다. 하지만, 대부분의 환자는 골수 이식 후보자로 적합하지 않은데, 진단시에 고령이어서, 이식 관련 이환율과 치사율이 높을 수 있기 때문이다. 따라서 MF를 관리하는 옵션들은 현재로서는 모든 환자의 수요를 충족하기에는 충분하지 않다. 활성을 가진 시술 중 주요한 옵션으로는 예컨대, 하이드록시우레아에 의한 세포감소요법, 안드로겐에 의한 빈혈 치료, 에리트로포이에틴 및 비장절제술이 있다. 이들 옵션은 생존율을 개선하는 것으로 나타나지 않았으며, 대개 완화성인 것으로 나타나고 있다 (Cervantes F., Myelofibrosis: Biology and treatment options, European Journal of Haematology, 2007, 79 (증보판 68) 13-17). 따라서, MF 환자를 위한 추가적인 치료 옵션을 제공할 필요가 있다.

## 발명의 내용

[0007] 경구 투여용으로 적합한 캡슐이 여기서 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 포함하는데, 여기서 상기 혼합물은 상기 캡슐 내에 담지되어 있다.

[0008] 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 상기 화합물을 약 10 mg 내지 약 680 mg 담지하고 있는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 상기 화합물을 약 10 mg 내지 약 500 mg 담지하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 상기 화합물을 10 mg, 40 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 또는 600 mg 중 임의의 양으로 담지하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐에서 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 1:15 사이인데, 여기서 상기 중량비에서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐에서 푸마르산 스테아릴나트륨 대비 상기 화합물의 중량비는 약 5:1 내지 약 50:1 사이인데, 여기서 상기 중량비에서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 미세결정 셀룰로오스는 규화된 미세결정 셀룰로오스다. 일부 실시예에서, 상기 규화된 미세결정 셀룰로오스는 98% 미세결정 셀룰로오스와 2% 콜로이드성 이산화규소의 조합이다.

[0009] 또한 (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 포함하는 단위 투여 형태가 여기서 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태는 골수 섬유증 치료, 예컨대 여기서 설명하는 방법에 따른 골수 섬유증 치료를 위한 것이다.

[0010] 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태는 (i) 상기 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물을 약 10 mg 내지 약 680 mg (또는 약 10 mg 내지 약 500 mg), 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량임, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및

(iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태는 캡슐 형태이고, 상기 혼합물은 상기 캡슐 내에 담지되어 있다. 일부 실시예에서, 상기 혼합물 속 상기 화합물은 약 10 mg 내지 약 500 mg 담지되어 있는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 혼합물은 (i) 상기 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물을 약 10 mg (또는 약 40 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 또는 500 mg 중 임의의 양), (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨을 포함하고 있는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐에서 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 1:15 사이인데, 여기서 상기 중량비에서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐에서 푸마르산 스테아릴나트륨 대비 상기 화합물의 중량비는 약 5:1 내지 약 50:1 사이인데, 여기서 상기 중량비에서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 미세결정 셀룰로오스는 규화된 미세결정 셀룰로오스다. 일부 실시예에서, 상기 규화된 미세결정 셀룰로오스는 98% 미세결정 셀룰로오스와 2% 콜로이드성 이산화규소의 조합이다.

[0011] 일부 실시예에서, 푸마르산 스테아릴나트륨은 캡슐 충전 중량의 약 1% w/w이다. 일부 실시예에서, 미세결정 셀룰로오스, 예컨대 규화된 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 40:60 내지 약 10:90 (예, 약 40:60 또는 약 1:1.5, 또는 약 10:90 또는 약 1:9)이다.

[0012] 일부 실시예에서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물이다. 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태 또는 캡슐은 약 12 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물, 약 122 mg의 규화된 미세결정 셀룰로오스, 및 약 1 mg의 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 담지하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태 또는 캡슐은 약 47 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물, 약 448 mg의 규화된 미세결정 셀룰로오스, 및 약 5 mg의 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 담지하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태 또는 캡슐은 약 117 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물의 혼합물을 담지하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태 또는 캡슐은 약 235 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물, 약 357 mg의 규화된 미세결정 셀룰로오스, 및 약 6.00 mg의 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 담지하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐이다.

[0013] a) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물과 운할제를 블렌딩해서, 입자를 생성하는 단계 및 b) 상기 a)에서의 입자를 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는 캡슐 약품을 제조하는 방법 또한 여기서 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 운할제는 푸마르산 스테아릴나트륨이다. 일부 실시예에서, 상기 부형제는 미세결정 셀룰로오스, 예컨대 규화된 미세결정 셀룰로오스다. 일부 실시예에서, 푸마르산 스테아릴나트륨은 캡슐 충전 중량의 약 1% w/w이다. 일부 실시예에서, 규화된 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 1:9이다. 일부 실시예에서, 규화된 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5이다. 일부 실시예에서, 규화된 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:9이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐이다.

[0014] 또한 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물을 경구 투여하는 단계를 포함하는 대상체 내 골수 섬유증을 치료하는 방법이 여기서 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 (i) 상기 화합물, (ii) 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스), 및 (iii) 운할제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)의 혼합물 속에 있다. 여기서 설명하는 단위 투여 형태 또는 캡슐 중 임의의 것이 사용될 수도 있다. 일부 실시예에서, N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물을 경구 투여하는 단계를 포함하는 대상체 내 골수 섬유증을 치료하는 방법이 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 (i) 상기 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스 (예, 규화된 미세결정 셀룰로오스), 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물 속에 있다.

- [0015] 또한 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체 내 골수 섬유증을 치료하는 방법이 여기서 제공되는데, 여기서 상기 대상체는 인간 야누스 키나아제 2 (JAK2)의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 대해 음성이거나, 인간 JAK2의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 상응하는 변이에 대해 음성이다.
- [0016] 또한 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체 내 골수 섬유증을 치료하는 방법이 여기서 제공되는데, 여기서 상기 대상체는 이전에 다른 골수 섬유증 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시예에서, 이전 치료는 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이 아닌 JAK2 억제제에 의한 치료이다. 일부 실시예에서, 이전 치료는 INCB018424 (록솔리티닙) 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 대상체는 상기 이전 치료에 무반응한다. 일부 실시예에서, 상기 이전 치료는 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물에 의한 치료이다. 일부 실시예에서, 상기 이전 치료는 아밀라아제, 리파아제, 아스파라긴산 아미노전이효소 (“AST”), 알라닌 아미노전이효소 (“ALT”), 및/또는 크레아티닌 수치가 올라가는 것이 표시될 때 중단되었다. 일부 실시예에서, 상기 이전 치료는 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 혈액 상태가 나타날 때 중단되었다.
- [0017] 또한 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체 내 골수 섬유증과 연관된 골수 세포중실도(bone marrow cellularity) 또는 골수 섬유화(bone marrow fibrosis)를 완화하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0018] 또한 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체 내 골수 섬유증과 연관된 소양증(pruritus)을 개선하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0019] 또한 (a) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계; (b) 상기 대상체 속의 아밀라아제 수치, 리파아제 수치, 아스파라긴산 아미노전이효소 (AST) 수치, 알라닌 아미노전이효소 (ALT) 수치, 및 크레아티닌 수치로 이루어진 그룹으로부터 선택된 비-혈액 변수를 모니터링하는 단계; 및 (c) 상기 대상체가 상기 치료를 계속해야 하는지 중단해야 하는지 결정하는 단계를 포함하는, 대상체 내 골수 섬유증 치료를 모니터링하는 방법이 여기서 제공된다. 또한 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계, 이전 투여를 줄이지 않고 상기 대상체의 혈청 속 아밀라아제, 리파아제, 아스파라긴산 아미노전이효소 (AST), 알라닌 아미노전이효소 (ALT), 및 크레아티닌으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 효소나 분자의 수치가 증가하는 것이 표시될 때 치료를 중단하는 단계를 포함하는, 대상체의 골수 섬유증 치료를 모니터링하는 방법이 여기서 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 하나 이상의 수치 증가는 4 등급 사건이다.
- [0020] 또한 (a) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계; (b) 상기 대상체의 혈청 속의 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 혈액 변수를 모니터링하는 단계; 및 (c) 상기 대상체가 상기 치료를 계속해야 하는지 중단해야 하는지 결정하는 단계를 포함하는, 대상체 내 골수 섬유증 치료를 모니터링하는 방법이 여기서 제공된다.
- [0021] 또한 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계, 이전 투여를 줄이지 않고 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 혈액 상태가 표시될 때 치료를 중단하는 단계를 포함하는, 대상체의 골수 섬유증 치료를 모니터링하는 방법이 여기서 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 하나 이상의 혈액 상태는 4 등급 사건이다.
- [0022] 여기서 제공된 치료를 모니터링하는 방법들에 대한 일부 실시예에서, 상기 방법들은 상기 대상체에게 적어도 2 주 동안 치료를 중단한 후에

N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 대상체에게 적어도 3주 동안 치료를 중단하였다. 일부 실시예에서, 상기 대상체에게 적어도 4주 동안 치료를 중단하였다. 일부 실시예에서, 이전 투여를 줄이지 않고 상기 치료를 중단하였다.

[0023] 일부 실시예에서, 상기 화합물을 인간 대상체에게 약 240 mg/일 내지 약 680 mg/일 투여량으로 투여하는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물을 약 300 mg/일 내지 약 500 mg/일 투여량으로 투여하는데 (예, 약 300 mg/일 내지 약 400 mg/일, 또는 약 400 mg/일 내지 약 500 mg/일), 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물을 240 mg/일, 250 mg/일, 300 mg/일, 350 mg/일, 400 mg/일, 450 mg/일, 500 mg/일, 550 mg/일, 600 mg/일, 650 mg/일, 또는 680 mg/일 중 대략 임의의 투여량으로 투여하는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 매일 및/또는 경구 투여된다. 일부 실시예에서, 28-일 치료 주기 중에서 적어도 1 주기, 적어도 2 주기, 적어도 3 주기, 적어도 4 주기, 적어도 5 주기, 또는 적어도 6 주기 (예, 적어도 7 주기, 적어도 8 주기, 적어도 9 주기, 적어도 10 주기, 적어도 11 주기, 적어도 12 주기, 적어도 15 주기, 적어도 18 주기, 또는 적어도 24 주기) 기간에 걸쳐서 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 캡슐에 담겨 있고 경구 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 단위 투여 형태에 담겨 있다. 여기서 설명하는 캡슐 또는 단위 투여 형태 중 임의의 것이 투여될 수도 있다. 여기서 제공된 방법들에 대한 일부 실시예에서, 상기 화합물은 (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물에 담겨 있다. 일부 실시예에서, 상기 혼합물 중 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 1:15인데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 혼합물 중 푸마르산 스테아릴나트륨 대비 상기 화합물의 중량비는 약 5:1 내지 약 50:1인데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물이다. 일부 실시예에서, 상기 미세결정 셀룰로오스는 규화된 미세결정 셀룰로오스이다. 일부 실시예에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0024] 여기서 제공되는 조성물 및 방법에 대한 일부 실시예에서, 상기 대상체는 일차 골수 섬유증을 가지고 있다. 여기서 제공되는 조성물 및 방법에 대한 일부 실시예에서, 상기 대상체는 후 진성 적혈구 증가증 골수 섬유증을 가지고 있다. 여기서 제공되는 조성물 및 방법에 대한 일부 실시예에서, 상기 대상체는 후 본태 고혈소판증 골수 섬유증을 가지고 있다. 일부 실시예에서, 상기 대상체는 고 위험 골수 섬유증을 가지고 있다. 일부 실시예에서, 상기 대상체는 중간 위험 골수 섬유증 (예, 중간 위험 수준 2)을 가지고 있다. 여기서 제공되는 조성물 및 방법에 대한 일부 실시예에서, 상기 대상체는 인간 야누스 키나아제 2 (JAK2)의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 대해 양성이거나, 인간 JAK2의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 상응하는 변이에 대해 양성이다. 여기서 제공되는 조성물 및 방법에 대한 일부 실시예에서, 상기 대상체는 인간 야누스 키나아제 2 (JAK2)의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 대해 음성이거나, 인간 JAK2의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 상응하는 변이에 대해 음성이다. 여기서 제공되는 조성물 및 방법에 대한 일부 실시예에서, 상기 대상체는 촉진성 비장 비대증을 가지고 있다. 일부 실시예에서, 골수 섬유증을 가진 대상체는 촉진(palpation)에 의해 측정될 © 늑골연 이하에서 적어도 5cm의 비장을 가지고 있다. 여기서 제공되는 조성물 및 방법에 대한 일부 실시예에서, 상기 대상체는 수혈 의존성이다. 여기서 제공되는 조성물 및 방법에 대한 일부 실시예에서, 상기 대상체는 수혈 의존성이 아니다.

[0025] 여기서 제공되는 방법에 대한 일부 실시예에서, 인간 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때, 상기 화합물의 C<sub>max</sub>은 투여후 약 2 내지 약 4 시간 이내에 달성된다. 일부 실시예에서, 인간 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때, 상기 화합물의 제거 반감기는 약 16 내지 약 34 시간이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물의 평균 AUC는 약 30 mg/일 내지 약 800 mg/일 범위의 투여량 증가에 비례하는 것 이상으로 증가한다. 일부 실시예에서, 상기 화합물을 하루에 한번 투여하는 경우 상기 화합물의 측정은 안정 상태에서 약 1.25 내지 약 4.0 배이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물에 담겨 있다. 일부 실시예에서, 상기 혼합물 중 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 1:15인데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 혼합물 중 푸마르산 스테아릴나트륨 대비 상기 화합물



의 중량비는 약 5:1 내지 약 50:1인데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물이다. 일부 실시예에서, 상기 미세결정 셀룰로오스는 규화된 미세결정 셀룰로오스이다.

- [0026] 또한 (a) 여기서 제공하는 캡슐 중 임의의 것, 및 (b) 상기 캡슐이 대상체의 골수 섬유증 치료에 유용하다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하는 제조물 또는 키트가 여기서 제공된다. 또한 (a) 여기서 제공하는 단위 투여 형태 중 임의의 것, 및 (b) 상기 캡슐이 대상체의 골수 섬유증 치료에 유용하다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하는 제조물 또는 키트가 여기서 제공된다. 일부 실시예에서, (a) (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물, 및 (b) 상기 혼합물이 대상체의 골수 섬유증 치료에 유용하다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하는 제조물 또는 키트가 여기서 제공된다.
- [0027] 또한 (a) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적 염 또는 이의 수화물인 화합물, 및 (b) 상기 화합물이 대상체의 골수 섬유증 치료에 유용하다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하는 제조물 또는 키트가 여기서 제공되는데, 여기서 상기 대상체는 인간 야누스 키나아제 2 (JAK2)의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 대해 음성이거나, 인간 JAK2의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 상응하는 변이에 대해 음성이다.
- [0028] 또한 (a) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적 염 또는 이의 수화물인 화합물, 및 (b) 상기 화합물이 대상체의 골수 섬유증 치료에 유용하다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하는 제조물 또는 키트가 여기서 제공되는데, 여기서 상기 대상체는 이전에 다른 골수 섬유증 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시예에서, 이전 치료는 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이 아닌 JAK2 억제제에 의한 치료이다.
- [0029] 또한 (a) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적 염 또는 이의 수화물인 화합물, 및 (b) 상기 화합물이 골수 세포충실도(bone marrow cellularity) 및/또는 골수 섬유화 완화에 유용하다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하는 제조물 또는 키트가 여기서 제공된다.
- [0030] 또한 (a) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적 염 또는 이의 수화물인 화합물, 및 (b) 상기 화합물이 골수 섬유증과 연관된 소양증(pruritus) 개선에 유용하다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하는 제조물 또는 키트가 여기서 제공된다.
- [0031] 또한 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적 염 또는 이의 수화물인 화합물, 및 상기 화합물이 대상체의 골수 섬유증 치료에 유용하며, 상기 대상체는 그것의 혈청 속 아밀라아제, 리파아제, 아스파라긴산 아미노전이효소 (AST), 알라닌 아미노전이효소 (ALT), 및 크레아티닌으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 효소나 분자의 수치가 증가하는 것이 표시될 때 및/또는 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 혈액 상태가 표시될 때 치료를 중단해야 한다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하는 제조물 또는 키트가 여기서 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은 이전 투여 감소 없이 상기 화합물을 중단할 수 있다고 표시할 수도 있다. 일부 실시예에서, 일부 실시예에서, 상기 효소나 분자 중의 하나 이상의 수치 증가는 4 등급 사건이다. 일부 실시예에서, 상기 하나 이상의 혈액 상태는 4 등급 사건이다.
- [0032] 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은 잠정 구매자가 볼 수 있는 위치에 있다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 단위 투여 형태 또는 캡슐 형태이다.
- [0033] 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은, 인간 대상체에게 상기 혼합물을 투여할 때, 상기 화합물의 C<sub>max</sub>은 투여후 약 2 내지 약 4 시간 이내에 달성된다고 표시한다. 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은, 인간 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때, 상기 화합물의 제거 반감기는 약 16 내지 약 34 시간이라고 표시한다. 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은, 상기 화합물의 평균 AUC는 약 30 mg/일 내지 약 800 mg/일 범위의 투여량 증가에 비례하는 것 이상으로 증가한다고 표시한다. 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부

문서 또는 라벨은, 상기 화합물을 하루에 한번 투여하는 경우 상기 화합물의 축적은 안정 상태에서 약 1.25 내지 약 4.0 배라고 표시한다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물에 담겨 있다. 일부 실시예에서, 상기 혼합물 중 미세결정 셀룰로오스 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 1:15인데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 혼합물 중 푸마르산 스테아릴나트륨 대비 상기 화합물의 중량비는 약 5:1 내지 약 50:1인데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 중염산염 일수화물이다. 일부 실시예에서, 상기 미세결정 셀룰로오스는 규화된 미세결정 셀룰로오스이다.

[0034] 일부 실시예에서, 대상체의 골수 섬유증 치료용 약 제조에 있어서 화합물의 용도가 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 (i) 상기 화합물, (ii) 부형제 (예, 규화된 미세결정 셀룰로오스 등의 미세결정 셀룰로오스), 및 (iii) 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)의 혼합물 속에 있다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 경구 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 용도는 여기서 설명하는 방법에 따른 것이다.

[0035] 일부 실시예에서, 대상체의 골수 섬유증 치료용 약 제조에 있어서 화합물의 용도가 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이고, 여기서 상기 대상체는 인간 야누스 키나아제 2 (JAK2)의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 대해 음성이거나, 인간 JAK2의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 상응하는 변이에 대해 음성이다. 일부 실시예에서, 대상체의 골수 섬유증 치료용 약 제조에 있어서 화합물의 용도가 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이고, 여기서 상기 대상체는 이전에 다른 골수 섬유증 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시예에서, 상기 이전 치료는 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이 아닌 JAK2 억제제를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용도는 여기서 설명하는 방법에 따른 것이다.

[0036] 일부 실시예에서, 대상체의 골수 섬유증 치료용 화합물이 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 (i) 상기 화합물, (ii) 부형제 (예, 규화된 미세결정 셀룰로오스 등의 미세결정 셀룰로오스), 및 (iii) 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)의 혼합물 속에 있다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 경구 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 용도는 여기서 설명하는 방법에 따른 것이다.

[0037] 일부 실시예에서, 대상체의 골수 섬유증 치료용 화합물이 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이고, 여기서 상기 대상체는 인간 야누스 키나아제 2 (JAK2)의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 대해 음성이거나, 인간 JAK2의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 상응하는 변이에 대해 음성이다. 일부 실시예에서, 대상체의 골수 섬유증 치료용 화합물이 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이고, 여기서 상기 대상체는 이전에 다른 골수 섬유증 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시예에서, 상기 이전 치료는 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일)에톡시]페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이 아닌 JAK2 억제제를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용도는 여기서 설명하는 방법에 따른 것이다.

[0038] 여기서 설명하는 다양한 실시예들의 특성 중 하나, 몇몇, 또는 전부가 조합되어서 여기서 제공되는 조성물 및 방법에 대한 기타 실시예들을 형성할 수도 있음을 이해해야 한다. 여기서 제공되는 조성물 및 방법의 이들과 기타 측면들은 본 기술분야에서 기술을 가진 자에게 분명하게 될 것이다.

## 도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 680mg/일의 TG101348(시작 용량)(N = 37)로 치료된 환자에 대해 주기 당 촉진성 비장 크기에서의 감소를

보여주고 있다. 주기 1의 용량은 520-800 mg/일이고 주기 2-6의 투여량은 360-680 mg/일이었다. 주기 6  $\geq$  50% 대상체들의 경우, 측정 직전 ~2-3 주 동안 약물을 중단한 3 대상체에서 22-47 % 증가했다.

도 2는 TG101348로 치료된 대상체들에서 WBC 개수를 보여주고 있다. 기준선 WBC 개수는  $11 \times 10^9$ /L를 초과하였다. 추적 조사에서 용량은 360 내지 680 mg/일 범위였다. 마지막 추적 조사 방문은 8 내지 24 주 (평균 24 주) 범위였다. “ULN”이란 정상 상한치를 의미한다.

도 3은 TG101348로 치료된 대상체에 대해 혈소판 개수를 보여주고 있다. 기준선 혈소판 개수는  $450 \times 10^9$ /L를 초과했다. 추적 조사에서 용량은 360 내지 680 mg/일 범위였다. 마지막 추적 조사 방문은 12 내지 24 주 (평균 24 주) 범위였다. “ULN”이란 정상 상한치를 의미한다.

도 4는 TG101348로 치료된 대상체에 대해 전신 증상 (피로, 조기 포만감, 기침, 식은땀 및 소양증) 악화, 불변, 개선 또는 치유된 대상체의 백분율을 보여주고 있다. 마지막 추적 조사 방문은 4 내지 24 주 (평균 20 주) 범위였다. 이때 데이터는 기준선에서 존재하는 증상으로부터의 변화를 반영했다. 18 대상체가 연구 도중에 1개 초과 증상에 대해 새롭게 개시한 것으로 보고되었다; 이들 중에서, 12 대상체의 증상은 마지막 추적 조사 방문에 의해 치유되었다. 대상체에 의한 중증도 1-10: 0 = 부재; 1-3 = 경미; 4-7 = 보통; 8-10 = 중증으로서 분류되었다. 개선 = 기준선에서 분류하는 부재 또는 경미 상태로 악화 또는 보다 중증에서 보통으로 악화.

도 5는 TG101348로 치료된 대상체에 대해 사이토카인 수준 (IL-6, IL-8, IL-2 및 TNF- $\alpha$ )를 보여주고 있다. 보여지는 값들은 평균 값들이다.

도 6은 TG101348로 치료된 기준선 20% 초과 대상체(N = 22)에서 기준선 비율로서 기준선으로부터 V617F 대립 유전자 존재량 변화를 보여주고 있다. 본 도면은 전체 집단 (N=48)에서 JAK2V617F 양성 대상체들의 하위집단을 보여주고 있다. 추적 조사에서 용량은 360 내지 680 mg/일 범위였다. 마지막 추적 조사 방문은 20 내지 72 주 (평균 24 주) 범위였다.

도 7은 V617F 음성 PMF를 앓고 있는 76세의 남성 대상체에서 기준선 (60% 세포충실도) 및 TG101348 치료 18주기 이후 (5-10% 세포충실도) 골수 세포충실도를 나타낸다. 시작 용량은 30mg/일이고, 추적 조사에서의 용량은 520mg/일이었다.

도 8은 V617F 음성 PMF를 앓고 있는 56세의 남성 대상체에서 기준선 (3+) 및 TG101348 치료 18주기 후 (0)에서의 골수 섬유화를 나타낸다. 시작 용량은 240mg/일이고, 추적 조사에서의 용량은 440mg/일이었다.

도 9는 TG101348 (시작용량 680mg/일)로 치료한 JAK2V617F 양성 PMF를 앓는 대상체에서의 다양한 측정을 보여준다.

도 10A-10G는 각각 30 mg/일, 60 mg/일, 120 mg/일, 240 mg/일, 360 mg/일, 520 mg/일, and 800 mg/일로 초기 복용한 대상체들 (n = 25)에서 각 주기가 끝날 무렵의 TG101348 용량 분포를 보여준다.

도 11은 680 mg/일로 초기 복용한 대상체들 (n = 34)에서 각 주기가 끝날 무렵의 TG101348 용량 분포를 보여준다.

도 12A는 시간에 대한 평균 혈장 TG101348 농도의 플롯을 반 대수로 나타낸다(주기 1, 1일째). 도 12B는 시간에 대한 평균 혈장 TG101348 농도의 플롯을 반 대수로 나타낸다(주기 1, 28일째).

도 13은 TG101348 치료에 대한 비장 비대증 반응을 보여준다. 본 도면은 최대 허용 용량 지원자의 대상체에서 (n=37) 기준선에서부터 촉진성 비장 크기에서의 감소를 보여준다. 촉진성 비장 비대증에서 50% 이상 및 100% 감소를 보여준 대상체 비율이 보여진다. 치료 6 주기를 끝낸 대상체들의 경우, 90%가 25% 이상 촉진성 비장 크기 감소, 66%가 50% 이상 감소를 나타냈고, 31%에서는 비장이 촉진성이 없어졌다.

도 14A-14C는 골수 섬유증 증상들에 대한 TG101348의 효과를 보여준다. (A): 기준선 증상 점수 “경미” (점수=1-3), “보통” (점수=4-7), 또는 “중증” (점수=8-10)로부터 주기당 조기 포만감이 완전히 치유된 최대 허용 용량 지원자 대상체들의 비율. 27명 (79%) 및 19명 (56%) 환자에 대해 각각 1 및 6 주기가 끝날 즈음에 조기 포만감 개선이 평가되었다. 2주기의 치료 이후, 56%가 지속적 이익을 가지면서 이러한 증상의 완전한 치유를 보고하였다. (B): 기준선 증상 점수 “경미” (점수=1-3)로부터 주기당 피로가 완전히 치유되거나, 기준선 증상 점수 “보통” (점수=4-7), 또는 “중증” (점수=8-10)로부터 피로가 개선되거나 완전히 치유된 최대 허용 용량 지원자 대상체들의 비율. 27명 (71%) 및 16명 (47%) 환자에 대해 각각 1 및 6 주기가 끝날 즈음에 피로 개선이 평가되었다. 6주기 후, 63%가 이러한 증상의 개선, 25%가 완전한 치유를 보고하였다. (C) 기준선 증상 점수 “

경미” (점수=1-3), “보통” (점수=4-7), 또는 “중증” (점수=8-10)로부터 주기당 식은땀이 완전히 치유된 최대 허용 용량 지원자 대상체들의 비율. 14명 (40%) 및 9명 (26%) 환자에 대해 각각 1 및 6 주기가 끝날 즈음에 식은땀 개선이 평가되었다. 1주기 후, 대상체의 64%가 이러한 증상의 완전한 치유를 가졌다; 6주기 후, 이 비율이 89%로 높아졌다.

도 15는 TG101348 치료에 대한 백혈구 증가증 반응을 보여준다. 백혈구 증가증을 가지고 연구에 들어간 대상체들에서 6 주기 후 백혈구(WBC) 개수 변화 (WBC 개수  $>11 \times 10^9/L$ ). 6 주기 후에, 용량 전반에 걸쳐서는 16명의 대상체(57%), 및 MTD 지원자 중 13명의 대상체(72%)가 지속적 이점을 가지면서 정상적인 WBC 개수를 달성하였다.

도 16A-16D는 JAK2V617F 대립 유전자 존재량에 대한 TG101348 치료의 효과를 보여준다. 전체 변이-양성 대상체 (n=51; 도 A 및 B)와, 기준선 대립 유전자 존재량이 20% 초과인 이차집단 (n=23; 도 16C 및 16D)에 대한 JAK2V617F 대립 유전자 존재량의 상자 도표. y-축은 1.0 (100%) 내지 0.0 (0%)인 JAK2V617F 대립 유전자 존재량이다. 사전 연구 기준선과 비교해서 치료 주기(주기 12 끝까지; 즉, C13D1) 당 JAK2V617F 대립 유전자 존재량 변화가 2 그룹에 대해 보여지고 있다 (도 16A 및 16C); 주기 6 (즉, C7D1) 및 주기 12의 끝에서 변화가 도 16B 및 16D에서 보여지고 있다. 사전 연구 기준선과 비교해서 JAK2V617F 대립 유전자 존재량의 상당한 감소가 주기 6의 끝에서 상기 변이-양성 그룹(도 16B;  $p=0.04$ ) 및 기준선 대립 유전자 존재량이 20% 초과인 상기 이차집단 (도 16D;  $p=0.002$ )에서 관찰되었다; 상기 전자 (도 16B;  $p=0.01$ ) 및 후자 (도 16D;  $p=0.002$ ) 그룹에 대해 주기 12의 끝에서 유사한 상당한 감소가 보여졌다. 윌콕슨(Wilcoxon)의 대응쌍 부호순위 검정을 사용해서 상기 비교들에 대해서 중간 JAK2V617F 대립 유전자 존재량을 비교했다.

도 17은 주기 6: IL-6 (A), TNF- $\alpha$  (B), IL-8 (C), 및 IL-2 (D)에서 기준선으로부터 염증유발 사이토카인 수준의 절대적 변화를 보여준다. IL-6 (-4719 pg/mL) 및 IL-2 (-1827 pg/mL)에서 1 대상체 (101-039)에 대해 절대적 차이들이 각각 도 17A 및 17D에서 누락되어 있는데, 다른 대상체들에 대한 데이터 표시를 왜곡시켰기 때문이다.

도 18은 1일 1회 경구 투여(1 주기; 28일째) 이후의 선형 도표 상의 시간에 대한 평균 혈장 TG101348 농도의 도표를 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

### I. 정의

여기서 사용되는 것처럼, “치료” 또는 “치료하는”은 임상 결과를 비롯하여 유리하거나 바람직한 결과를 얻기 위한 접근이다. 유리하거나 바람직한 임상 결과에는 하기 중 하나 이상이 포함될 수 있으나, 이에만 제한되는 것은 아니다: 질병으로 인한 증상 감소, 질병으로 고통받는 자들의 삶의 질 증대, 질병 치료에 필요한 기타 의약 복용량 감소, 질병 진행 지연, 및/또는 개인의 생존 연장. 일부 실시예에서, 골수 섬유증 치료를 위한, 유리한 임상 결과들에는 비장 비대증 감소, 전신 증상 (예컨대 조기 포만감, 피로, 식은땀, 기침, 및 소양증) 개선, 백혈구 증가증 감소, 혈소판 증가증 감소, JAK2 V617F 대립 유전자 존재량 감소, 골수 섬유화 저감, 및/또는 골수 세포충실도 저감 중 하나 이상이 포함된다.

여기서 사용되는 것처럼, “질병 진행 지연”이란 질병(예, 골수 섬유증) 진행 또는 질병 증상을 늦춤, 저해, 감속, 지체, 안정화, 및/또는 지연하는 것을 의미하고, “무진행 생존”을 포함할 수 있다. 이러한 지연은 질병 및/또는 치료중인 개인 이력에 따라서 시간이 다양해질 수 있다. 본 기술분야에서 통상적으로 숙련된 전문가에게 명확한 것처럼, 충분하거나 증대한 지연은 개인이 질병을 진행시키지 않는다는 점에서 사실상 예방을 넘어서는 것일 수 있다.

여기서 사용되는 것처럼, 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 “유효 용량” 또는 “유효량”은 유리하거나 바람직한 결과를 가지는 데 충분한 양이다. 예방용으로는, 유리하거나 바람직한 결과에는, 예컨대, 하나 이상의 결과, 예컨대, 생화학적, 조직학적 및/또는 행동학적 질병 증상, 그 합병증 및 질병 진행 도중 중간 병리학적 표현형 발현을 비롯한 질병의 위험 제거 또는 감소, 중증도 저감, 또는 개시 지연이 해당할 수 있다. 치료용으로는, 유리하거나 바람직한 결과에는, 예컨대, 하나 이상의 임상 결과, 예컨대, 질병 유래 또는 관련 하나 이상의 증상 및 병리학적 상태 감소, 질병으로 고통받는 자들의 삶의 질 증대, 질병 치료에 필요한 기타 의약 복용량 감소, 비아 타겟팅(via targeting) 등 다른 의료의 영향 개선, 질병 진행 지연, 및/또는 개인의 생존 연장이



해당할 수 있다. 골수 섬유증 경우에는, 약물 유효량이 하나 이상의 비장 비대증 감소, 전신 증상 (예컨대 조기 포만감, 피로, 식은땀, 기침, 및 소양증) 개선, 백혈구 증가증 감소, 혈소판 증가증 감소, JAK2 V617F 대립 유전자 존재량 감소, 골수 섬유화 저감, 및/또는 골수 세포충실도 저감에 효과적일 수 있다. 유효 용량은 하나 이상의 투여에 의해 투여될 수 있다. 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 “유효 용량”은 예컨대, 예방 또는 치료를 직접적으로든지 간접적으로 수행하는 데 충분한 양일 수 있다. 임상 상황에서 이해되는 것처럼, 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 “유효 용량”은 다른 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물과 함께 이루어질 수도 있고 아닐 수도 있다. 따라서, “유효 용량”은 하나 이상의 치료제를 투여한다는 맥락에서 고려될 수도 있고, 만약 하나 이상의 다른 제제와 함께 바람직한 결과가 달성될 수도 있거나 달성되는 경우라면 단일 제제가 유효량으로 주어지는 것으로 고려될 수도 있다.

[0045] 여기서 사용되는 것처럼, 골수 세포충실도 또는 골수 섬유화 “완화”란, 여기서 제공되는 화합물로 치료를 시작하기 전 골수 세포충실도 또는 골수 섬유화 수준과 비교해서 대상체에서 골수 세포충실도 또는 골수 섬유화 수준을 줄이는 것을 의미한다. 골수 세포충실도 또는 골수 섬유화 감소는 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90 %이다.

[0046] 여기서 사용되는 것처럼, “~와 함께”란, 하나의 치료 양상을 다른 치료 양상을 추가해서 투여하는 것을 의미한다. 이와 같이, “~와 함께”는 상기 다른 치료 양상을 개인에게 투여하기 이전, 도중 또는 이후에 하나의 치료 양상을 투여하는 것을 의미한다.

[0047] 여기서 사용되는 것처럼, “환자” 또는 “대상체”란, 인간, 개, 말, 소 또는 고양이 등을 비롯한 포유동물을 의미한다.

[0048] 용어 “약학적으로 허용 가능한”이란, 담체, 희석제 또는 부형제가 다른 제형 성분들과 양립해야 하고 대상체에게 투여될 수 있다는 사실을 의미한다.

[0049] 여기서 사용되는 것처럼, “약학적으로 허용 가능한 염”이란, 부모 화합물이 그것의 산 또는 염기 염을 제조해서 변형되는 개시된 화합물의 유도체를 의미한다.

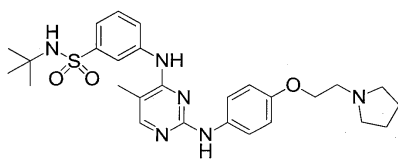
[0050] 여기서 그리고 부속된 특허청구범위들에서 사용되는 것처럼, 단수 형태 “a,” “an,” 및 “the”은 문헌에서 명백하게 달리 표시하지 않는한 복수를 참조하는 것을 포함한다.

[0051] “약”을 참조하는 것은, 여기에서의 값 또는 변수가 그 자체의 값 또는 변수를 지향하는 실시예들을 포함(및 설명)한다. 예를 들면, “약 X”를 참조하는 설명은 “X”에 대한 설명을 포함한다.

[0052] 여기서 제공되는 조성물 및 방법에 대한 측면들과 변형들이 측면들과 변형들로 “이루어진” 및/또는 “필수적으로 ~으로 이루어진” 것을 포함할 수 있음을 이해해야 한다.

## [0053] II. 화합물과 약학 조성물

[0054] N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물이 여기서 제공된다. 또한 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물이 여기서 제공된다. 여기서 설명되는 화합물과 약학 조성물은 대상체에서 골수 섬유증을 치료하거나 발달을 지연시키기 위해 사용 가능하다. N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드는 하기 화학 구조를 가진다:



[0055]

[0056] 여기서 제공되는 화합물은 천연 또는 염 형태로서 치료용 조성물로 제형화될 수도 있다. 약학적으로 허용 가능한 무독성 염에는 무기 염기, 예컨대, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘, 또는 수산화철, 및 유기 염기, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노-에탄올, 히스티딘, 프로카인, 등등으로부터 유래할 수 있는 (자유 카르복실기 또는 기타 음이온성 기와 함께 형성되는) 염기 부가 염이 포함된다. 또한 상

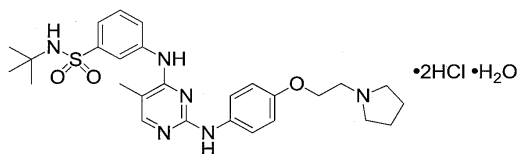
기 염은 임의의 자유 양이온성 기를 갖는 산 부가 염으로 형성될 수도 있고 일반적으로는 무기 산, 예컨대, 염산, 황산, 또는 인산, 또는 유기 산, 예컨대, 아세트산, 시트르산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 옥살산, 타르타르산, 만델산, 등등과 함께 형성될 것이다.

[0057] 여기서 제공되는 화합물의 염에는 무기 산, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산, 등으로 아미노기를 프로톤화해서 형성된 아민염이 포함될 수 있다. 또한 여기서 제공되는 화합물의 염에는 적절한 유기 산, 예컨대, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 메탄설폰산, 등등으로 아미노기를 프로톤화해서 형성된 아민염이 포함될 수 있다. 여기서 제공되는 조성물 및 방법을 실시하는 데에 사용하기 위한 추가 부형제는 당해 기술분야의 통상의 기술자들에게 입수 가능한 것으로, 예를 들면, 관련 내용이 여기서 참조문헌으로 통합되는, the United States Pharmacopeia Vol. XXII 및 National Formulary Vol. XVII, U.S. Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, Md. (1989)에서 발견되는 것들이다.

[0058] 추가로, 여기서 제공되는 화합물은 다형체를 포함할 수 있다. 여기서 설명되는 화합물은 대체 형태로 된 것일 수도 있다. 예를 들어, 여기서 설명되는 화합물은 수화물 형태를 포함할 수도 있다. 여기서 사용되는 것처럼, “수화물”이란 분자 형태의 물에 결합되어 있는 여기서 제공되는 화합물로, H-OH 결합이 분리되어 있지 않고, 예를 들면 화학식  $R \cdot H_2O$ 로 나타내어질 수도 있는데, 이때 R은 여기서 제공되는 화합물이다. 주어진 화합물은 다음과 같은 하나 이상의 수화물을 형성할 수도 있는데, 예를 들면 일수화물( $R \cdot H_2O$ ) 또는 다중수화물 ( $R \cdot nH_2O$ , 여기서 n은 1 초과 정수임), 예컨대, 이수화물( $R \cdot 2H_2O$ ), 삼수화물( $R \cdot 3H_2O$ ), 기타 등등, 또는 분별 수화물 (fractional hydrate), 예컨대,  $R \cdot n/2H_2O$ ,  $R \cdot n/3H_2O$ ,  $R \cdot n/4H_2O$  기타 등등, 여기서 n은 정수이다.

[0059] 여기서 설명되는 화합물은 또한 산염 수화물 형태를 포함할 수도 있다. 여기서 사용되는 것처럼, “산염 수화물”은 하나 이상의 산을 가진 하나 이상의 화합물과 하나 이상의 염기를 가진 화합물의 결합을 통해서나, 하나 이상의 염기를 가진 하나 이상의 화합물과 하나 이상의 산을 가진 화합물의 결합을 통해서 형성될 수 있는 복합체로, 상기 복합체는 물 분자와 추가 결합되어서 수화물을 형성하는 것을 의미하는데, 상기 수화물은 상기 정의된 것이고 R은 상술한 복합체를 나타낸다.

[0060] 일부 실시예에서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 중염산염 일수화물이고 하기 화학 구조를 가진다:



[0061]

[0062] 여기서 설명하는 화합물을 단독으로든지 기타 치료제와 함께 투여하기 위한 약학 조성물은 편리하게 용량 단위 형태로 제공될 수도 있고 약학 분야에서 주지된 임의의 방법들과 실시예 4, 5 및 6에서 설명하는 방법들에 의해 제조될 수도 있다. 상기 방법들에는 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분들을 구성하는 담체와 결합시키는 것을 포함할 수 있다. 일반적으로, 상기 약학 조성물은 상기 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 양자 모두와 균일하고 밀접하게 결합시킨 다음에, 필요한 경우 원하는 제형으로 제품을 성형함으로써 제조된다. 상기 약학 조성물에서 활성 물질 화합물은 질병 진행이나 상태에 따라 원하는 효과를 생성하기에 충분한 양으로 포함된다. 상기 활성 성분을 포함하는 약학 조성물은 경구용으로 적합한 형태, 예컨대 경질 또는 연질 캡슐 형태일 수도 있다. 상기 적합한 캡슐 외피는 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 (“HPMC”)일 수도 있다.

[0063] (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 하나 이상의 부형제, 및 (iii) 하나 이상의 윤활제를 포함하는 제형이 여기서 제공된다. 상기 제형은 캡슐 형태이고 경구 투여될 수도 있다. 상기 제형은 단위 투여 형태일 수도 있다. 일부 실시예에서, 상기 부형제는 락토오스 (예, Fast-Flo), 만니톨 (예, Parteck M200), 미세결정 셀룰로오스 (“MCC”) (예, Avicel PH102), MCC (예, ProSolv 90 HD). 일부 실시예에서, 상기 윤활제는 스테아린산마그네슘, 푸마르산 스테아릴나트륨 (예, Pruv), 또는 라우릴푸마르산나트륨이다. 일부 실시예에서, 상기 미세결정 셀룰로오스는 규화된 미세결정 셀룰로오스이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐이다.

[0064] 일부 실시예에서, (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]

노]벤젠설포아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스 예컨대, 규화된 미세결정 셀룰로오스), 및 (iii) 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)의 혼합물을 포함하되, 여기서 상기 혼합물은 상기 캡슐에 담지되어 있는 것인, 경구 투여에 적합한 캡슐이 제공된다. 본 기술분야에서 알려지고 여기서 설명된 방법들을 이용해서 상기 캡슐을 만들 수도 있다. 예를 들어 실시예 3을 참조하기로 한다. 미세결정 셀룰로오스는 여기서 제공되는 캡슐 내에서 충전제 및/또는 희석제로 사용될 수도 있다. 푸마르산 스테아릴나트륨은 여기서 제공되는 캡슐 내에서 윤활제로 사용될 수도 있다. 일부 실시예에서, 상기 미세결정 셀룰로오스는 규화된 미세결정 셀룰로오스이다. 예를 들면, 규화된 미세결정 셀룰로오스는 미세결정 셀룰로오스와 콜로이드성 이산화규소 입자들로 이루어질 수도 있다. 일부 실시예에서, 상기 규화된 미세결정 셀룰로오스는 98% 미세결정 셀룰로오스와 2% 콜로이드성 이산화규소의 조합이다.

[0065] 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 약 10 mg 내지 약 680 mg의 화합물을 담지하고 있는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 약 10 mg 내지 약 650 mg (또는 약 10 mg 내지 약 550 mg 또는 약 10 mg 내지 약 500 mg)을 담지하고 있는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 약 100 mg 내지 약 600 mg (또는 약 200 mg 내지 약 550 mg 또는 약 300 mg 내지 약 500 mg)을 담지하고 있는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 약 10 mg, 약 20 mg, 약 40 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 또는 약 650 mg의 화합물을 담지하고 있는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포아미드 중염산염 일수화물이다.

[0066] 일부 실시예에서, 상기 캡슐 중 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스 예컨대, 규화된 미세결정 셀룰로오스) 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 1:15 (예, 약 1:5 내지 약 1:10 사이, 약 1:5 내지 약 1:12 사이, 또는 약 1:10 내지 약 1:15 사이)인데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐 중 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨) 대비 상기 화합물의 중량비는 약 5:1 내지 약 50:1 사이 (예, 약 5:1 내지 약 10:1 사이, 약 5:1 내지 약 25:1 사이, 약 5:1 내지 약 40:1 사이, 약 7:1 내지 약 34:1 사이, 또는 약 8:1 내지 약 34:1 사이)인데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다.

[0067] 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 상기 캡슐의 총 충전 중량의 약 5% 내지 약 50% (예, 약 5% 내지 약 10% 또는 약 5% 내지 약 35%) 화합물을 담지하고 있는데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 상기 캡슐의 총 충전 중량의 약 40% 내지 약 95% (예, 약 50% 내지 약 90% 또는 약 60% 내지 약 90%) 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스 예컨대, 규화된 미세결정 셀룰로오스)를 담지하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 상기 캡슐의 총 충전 중량의 약 0.2% 내지 약 5% (예, 약 0.2% 내지 약 2% 또는 약 0.5% 내지 약 1.5%, 또는 약 0.5%, 약 1%, 또는 약 1.5%) 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)를 담지하고 있다.

[0068] 또한 (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스), 및 (iii) 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)의 혼합물을 포함하는 단위 투여 형태가 여기서 제공된다. 여기서 설명하는 캡슐 중 임의의 것은 단위 투여 형태로 사용될 수도 있다. 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태는 골수 섬유증 치료를 위한 것이다. 일부 실시예에서, 상기 치료는 여기서 설명하는 방법에 따른 것이다.

[0069] 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태는 (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물 약 10 mg 내지 약 680 mg (또는 약 10 mg 내지 약 500 mg), 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 혼합물 속 화합물은 약 10 mg 내지 약 500 mg인데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다.

[0070] 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태는 캡슐 형태이고, 상기 혼합물은 상기 캡슐 속에 담지되어 있다. 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태는 약 10 mg, 약 20 mg, 약 40 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 또는 약 650 mg의 화합

물을 포함하는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 중염산염 일수화물이다. 일부 실시예에서, 상기 혼합물은 (i) 약 10 mg (또는 40 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 또는 500 mg 중 대략 어느 것)의 화합물, (ii) 미세결정 셀룰로오스, 및 (iii) 푸마르산 스테아릴나트륨을 포함하는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 중염산염 일수화물이다.

[0071] 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태 중 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스 예컨대, 규화된 미세결정 셀룰로오스) 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 1:15 (예, 약 1:5 내지 약 1:10 사이, 약 1:5 내지 약 1:12 사이, 또는 약 1:10 내지 약 1:15 사이)인데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 단위 투여 형태 중 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨) 대비 상기 화합물의 중량비는 약 5:1 내지 약 50:1 사이 (예, 약 5:1 내지 약 10:1 사이, 약 5:1 내지 약 25:1 사이, 약 5:1 내지 약 40:1 사이, 약 7:1 내지 약 34:1 사이, 또는 약 8:1 내지 약 34:1 사이)인데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 미세결정 셀룰로오스는 규화된 미세결정 셀룰로오스이다. 일부 실시예에서, 상기 규화된 미세결정 셀룰로오스는 98% 미세결정 셀룰로오스와 2% 콜로이드성 이산화규소의 조합이다.

[0072] 일부 실시예에서, 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)는 상기 캡슐 충전 중량의 약 0.1% 내지 약 10%, 약 0.5% 내지 약 5%, 약 0.5% 내지 약 3%, 약 0.5% 내지 약 2%, 약 0.75% 내지 약 1.5%이다. 일부 실시예에서, 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)는 상기 캡슐 충전 중량의 적어도 0.1%, 0.25%, 0.5%, 0.75%, 1%, 1.25%, 1.5%, 1.75%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 또는 5% 중 대략 임의의 것이다. 일부 실시예에서, 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)는 상기 캡슐 충전 중량의 0.1%, 0.25%, 0.5%, 0.75%, 1%, 1.25%, 1.5%, 1.75%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 또는 5%이다.

[0073] 일부 실시예에서, 상기 캡슐 또는 단위 투여 형태 중 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스 예컨대, 규화된 미세결정 셀룰로오스) 대비 상기 화합물의 중량비는 약 40:60 내지 약 10:90이다. 일부 실시예에서, 캡슐 또는 단위 투여 형태 중 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스 예컨대, 규화된 미세결정 셀룰로오스) 대비 상기 화합물의 중량비는 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, 또는 5:95 중 대략 임의의 것이다. 일부 실시예에서, 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스 예컨대, 규화된 미세결정 셀룰로오스) 대비 상기 화합물의 중량비는 약 1:1.5 내지 약 1:9.5, 예컨대 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5, 1:5, 1:5.5, 1:6, 1:6.5, 1:7, 1:7.5, 1:8, 1:8.5, 1:9, 또는 1:9.5 중 대략 임의의 것이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 중염산염 일수화물이다.

[0074] 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 상기 혼합물의 총 중량의 약 5% 내지 약 50% (예, 약 5% 내지 약 10% 또는 약 5% 내지 약 35%) 화합물을 담지하고 있는데, 여기서 상기 화합물에 대한 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 상기 혼합물의 총 중량의 약 40% 내지 약 95% (예, 약 50% 내지 약 90% 또는 약 60% 내지 약 90%) 미세결정 셀룰로오스(예, 규화된 미세결정 셀룰로오스)를 담지하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 상기 혼합물 총 중량의 약 0.2% 내지 약 5% (예, 약 0.2% 내지 약 2% 또는 약 0.5% 내지 약 1.5%, 또는 약 0.5%, 약 1%, 또는 약 1.5%) 푸마르산 스테아릴나트륨을 담지하고 있다.

[0075] 일부 실시예에서, 상기 캡슐 또는 단위 투여 형태는 약 12 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 중염산염 일수화물, 약 122 mg의 규화된 미세결정 셀룰로오스, 및 약 1 mg의 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 담지하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐 또는 단위 투여 형태는 약 47 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 중염산염 일수화물, 약 448 mg의 규화된 미세결정 셀룰로오스, 및 약 5 mg의 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 담지하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐 또는 단위 투여 형태는 약 117 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 중염산염 일수화물의 혼합물을 담지하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐 또는 단위 투여 형태는 약 235 mg의 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 중염



산염 일수화물, 약 357 mg의 규화된 미세결정 셀룰로오스, 및 약 6.00 mg의 푸마르산 스테아릴나트륨의 혼합물을 담지하고 있다.

[0076] 또한 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물을 포함하는 경구용 용액 제형이 여기서 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 경구용 용액 제형은 메틸셀룰로오스를 더 포함하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 경구용 용액 제형은 메틸셀룰로오스 및 Tween 80을 더 포함하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 경구용 용액 제형은 상기 화합물을 약 1 mg/ml 내지 약 25 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 20 mg/ml, 약 3 mg/ml 내지 약 15 mg/ml, 약 5 mg/ml 내지 약 10 mg/ml로 포함하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 경구용 용액 제형은 상기 화합물을 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 6.25 mg/ml, 6.5 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 또는 12.5 mg/ml, 또는 15 mg/ml 중 대략 임의의 것으로 포함하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 경구용 용액 제형은 메틸셀룰로오스를 중량 기준 약 0.1% 내지 약 5%, 0.2% 내지 약 3%, 약 0.25% 내지 약 2%, 약 0.25% 내지 약 1%, 또는 약 0.5% 포함하고 있다. 일부 실시예에서, 상기 경구용 용액 제형은 Tween 80을 중량 기준 약 0.01% 내지 약 0.5%, 0.02% 내지 약 0.3%, 약 0.025% 내지 약 0.2%, 약 0.025% 내지 약 0.1%, 또는 약 0.05% 포함하고 있다.

[0077] 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 흡수 증강제를 포함하지 않는다. 일부 실시예에서, 상기 캡슐은 흡수 증강제(예, 비타민 E TPGS, Gelucire 44/14, Pluronic F127, 또는 글리세릴 모노스테아레이트)를 포함한다.

[0078] 제공되는 캡슐 또는 단위 투여 형태는 하기 특성 중 하나 이상을 포함할 수도 있다: (1) 인간 대상체에게 상기 화합물을 투여할 때, 상기 화합물의 C<sub>max</sub>은 투여후 약 2 내지 약 4 시간 이내에 달성된다; (2) 인간 대상체에게 투여할 때, 상기 화합물의 제거 반감기는 약 16 내지 약 34 시간이다; (3) 상기 화합물의 평균 AUC는 약 30 mg/일 내지 약 800 mg/일 범위의 투여량 증가에 비례하는 것 이상으로 증가한다; (4) 상기 화합물을 하루에 한번 투여하는 경우 상기 화합물의 축적은 안정 상태에서 약 1.25 내지 약 4.0 배이다.

[0079] 또한 a) 율환제를 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물과 블렌딩해서 입자를 생성하는 단계 및 b) a) 단계의 입자를 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는, 캡슐 의약품 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 율환제는 푸마르산 스테아릴나트륨이다. 일부 실시예에서, 상기 부형제는 미세결정 셀룰로오스, 예컨대 규화된 미세결정 셀룰로오스이다. 상기 방법은 여기서 설명하는 캡슐 또는 단위 투여 형태를 제조하기 위해 사용될 수도 있다. 상기 화합물, 부형제, 및/또는 율환제 관련 중량(예, 중량비 또는 중량 백분율)은 여기서 설명하는 임의의 것에 따른 것일 수도 있다.

### [0080] III. 골수 섬유증 치료 및 예방 방법

[0081] N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물(예, N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염 산염 일수화물)인 화합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 골수 섬유증을 치료, 진행 지연, 및/또는 예방하기 위한 방법이 여기서 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 대상체는 골수 섬유증을 앓고 있다. 일부 실시예에서, 상기 대상체는 골수 섬유증이 진행될 위험이 있다. 일부 실시예에서, 상기 대상체는 인간 대상체이다. 여기서 설명하는 캡슐 또는 단위 투여 형태 같은 여기서 설명하는 제형들 중 임의의 것이 골수 섬유증을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위해 사용될 수도 있다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 부형제(예, 미세결정 셀룰로오스), 및 (iii) 율환제(예, 푸마르산 스테아릴나트륨)의 혼합물 속에 있다.

[0082] 여기서 설명되는 화합물에 의해 치료될 수 있는 골수 섬유증에는 일차 골수 섬유증(MF) 및 이차 골수 섬유증(예, 선행 진성 적혈구 증가증(후-PV MF) 또는 본태 고혈소판증(후-ET MF) 유래 골수 섬유증)이 포함된다. 또한 여기서 설명되는 화합물에 의해 치료될 수 있는 골수 섬유증에는 고위험, 중간위험 예컨대, 중간위험 수준 2의 골수 섬유증이 포함된다. 다양한 유형의 골수 섬유증 진단 방법이 본 기술분야에 알려져 있다. 예를 들면 Cervantes 등, Blood 2009를 참고한다. 일부 실시예에서, 골수 섬유증을 앓고 있는 대상체는 촉진(palpation)에 의해 측정될 때 늑골연 이하에서 적어도 5cm 비장을 가지고 있다.

[0083] 일부 실시예에서, 상기 대상체가 인간인 경우에는 대상체가 야누스 키나아제 2(JAK2 키나아제)(JAK2V617F)의

617번 발린의 페닐알라닌으로의 점 돌연변이를 가지거나, 상기 대상체가 인간이 아닌 경우에는 대상체가 야누스 키나아제 2 (JAK2 키나아제)의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 상응하는 점 돌연변이를 갖는다. 일부 실시예에서, 상기 대상체가 인간인 경우에는 대상체가 JAK2의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 대해 음성이거나, 상기 대상체가 인간이 아닌 경우에는 대상체가 야누스 키나아제 2 (JAK2 키나아제)의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 상응하는 변이에 대해 음성이다. 대상체가 JAK2V617F에 대해 양성인지 음성인지 여부는 골수 세포 또는 혈구 세포 (예, 전혈 백혈구) 유래 게놈 DNA를 이용한 중합효소 연쇄 반응 ("PCR") 분석에 의해 결정할 수 있다. 상기 PCR 분석은 대립형질 특이 PCR (예, 대립형질 특이 정량 PCR) 또는 PCR 시퀀싱일 수 있다. Kittur J 등, Cancer 2007, 109(11):2279-84 및 McLornan D 등, Ulster Med J. 2006, 75(2):112-9를 참조하며, 이들 각각은 여기에서 문언적으로 통합 참조된다.

[0084] 일부 실시예에서, 여기서 설명하는 방법들로 치료받은 대상체는 이전에 다른 골수 섬유증 요법이나 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시예에서, 상기 대상체는 상기 다른 골수 섬유증 치료에 대해 무반응하거나, 상기 다른 골수 섬유증 치료를 받은 후에 재발한 상태이다. 상기 이전 치료는 JAK2 억제제 (예, INCB018424 (록솔리티닙으로도 알려짐, Incyte로부터 구입가능), CEP-701 (레스타우르티닙, Cephalon로부터 구입가능), 또는 XL019 (Exelixis로부터 구입가능)) (Verstovsek S., Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:636-42 참조) 또는 비-JAK2 억제제 (예, 하이드록시우레아)일 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 대상체는 일차 골수 섬유증, 후-진성 적혈구 증가증 골수 섬유증 (후-PV MF), 후-본태 고혈소판증 골수 섬유증 (후-ET MF), 진성 적혈구 증가증, 또는 본태 고혈소판증에 대해 적어도 14일간 록솔리티닙 치료를 받았으며, 적어도 30일간 치료를 중단했다. 일부 실시예에서, 상기 이전 치료는 여기서 설명하는 화합물에 의한 치료이고, 상기 이전 치료는 상기 대상체의 혈청 속 아밀라아제, 리파아제, 아스파라긴산 아미노전이효소 (AST), 알라닌 아미노전이효소 (ALT), 및/또는 크레아티닌 중 하나 이상의 수치가 증가하는 것이 표시될 때 및/또는 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 혈액 상태가 표시될 때 중단되었다. 일부 실시예에서, 상기 이차 치료에서 화합물 용량은 상기 이전 치료에서의 용량과 같거나 적다.

[0085] 상기 대상체는 경구 및/또는 매일 치료받을 수 있다. 상기 대상체(예, 인간)는 약 240 mg/일 내지 약 680 mg/일 (또는 약 300 mg/일 내지 약 500 mg/일) 용량으로 투여함으로써 치료받을 수도 있는데, 여기서 상기 특정 중량은 상기 화합물 중 자유 염기 물질 중량이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물을 240 mg/일, 250 mg/일, 300 mg/일, 350 mg/일, 400 mg/일, 450 mg/일, 500 mg/일, 550 mg/일, 600 mg/일, 650 mg/일, 또는 680 mg/일 중 대략 임의의 투여량으로 투여한다. 상기 화합물은 여기서 설명하는 캡슐 및/또는 단위 투여 형태일 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 미세결정 셀룰로오스 및 푸마르산 스테아릴나트륨을 갖는 혼합물 속에 있고, 상기 혼합물은 캡슐 속에 있다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 경구 투여된다.

[0086] 또한 골수 섬유증 관련 하나 이상의 증상을 개선하기 위한 방법이 여기서 제공된다. 예를 들면, 여기서 설명하는 화합물을 이용한 치료는 비장 크기 감소, 전신 증상(예컨대 조기 포만감, 피로, 식은땀, 기침, 및 소양증) 개선, 백혈구 증가증 감소, 혈소판 증가증 감소, JAK2 V617F 대립 유전자 존재량 감소, 골수 섬유화 저감, 소양증 개선, 악액질 개선, 및/또는 골수 세포충실도 저감에 효과적이다. 상기 저감, 감소, 개선, 또는 향상은 여기서 제공되는 화합물에 의한 치료를 시작하기 전 수준에 비해 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90 %일 수 있다. 일부 실시예에서, 치료 후 상기 대상체 내에서 비장은 비-축진성으로 되었다. 일부 실시예에서, 치료 후에 상기 대상체는 백혈구 증가증 및/또는 혈소판 증가증이 완전히 치유되었다. 일부 실시예에서, 치료 후에 상기 대상체는 소양증이 완전히 치유되었다.

[0087] 일부 실시예에서, 상기 화합물은 28-일 주기 중 적어도 1 주기, 적어도 2 주기, 적어도 3 주기, 적어도 4 주기, 적어도 5 주기, 또는 적어도 6 주기 동안 매일 상기 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 28-일 주기 중 적어도 6 주기, 28-일 주기 중 적어도 8 주기, 28-일 주기 중 적어도 10 주기, 28-일 주기 중 적어도 12 주기, 28-일 주기 중 적어도 15 주기, 28-일 주기 중 적어도 18 주기, 또는 28-일 주기 중 적어도 24 주기 동안 매일 상기 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 적어도 1 개월, 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월, 적어도 5 개월, 적어도 6 개월, 적어도 8 개월, 또는 적어도 1 년 동안 매일 상기 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 하루 한번 투여된다.

[0088] 일부 실시예에서, N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물을 대상체, 예컨대 인간 대상체에게 투여할 때, 상기 화합물의 C<sub>max</sub>은 복용 후 약 1 내지 약 5 시간, 약 1.5 내지 약 4.5 시간, 약 2 내지 약 4 시간, 또는 약 2.5 내지 약 3.5 시간 이내에 달성된다. 일부 실시예에서, 상기 화합물을 인간 대상체에게 투여할 때, 상기 화합물의 제거 반감기는 약 12 내지 약 40 시간, 약 16 내지 약 34 시간, 또는 약 20 내지 약 30

시간이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물의 평균 AUC는 약 30 mg/일 내지 약 800 mg/일 범위의 투여량 증가에 비례하는 것 이상으로 증가한다. 일부 실시예에서, 상기 화합물을 하루에 한번 투여하는 경우 상기 화합물의 측정은 안정 상태에서 약 1.1 내지 약 5 배, 약 1.25 내지 약 4.0 배, 약 1.5 내지 약 3.5 배, 약 2 내지 약 3 배이다.

[0089] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 화합물 유효량을 비어 있는 위에 삼키도록 대상체에게 지시하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CYP3A4의 적어도 중등 유도자 또는 억제제 인 섭취제를 피하도록 대상체에게 지시하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 대상체는 CYP3A4의 적어도 중등 유도자 또는 억제제로 알려진 약초제에 의해서나 그 의약을 이용해서 병용 치료를 받지 않는다. 시험관 내 평가에 기초하면, N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-([4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노)피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드는 인간 CYP3A4에 의해 대사된다. 약초제와 식품 (예, 포도/포도주스)을 비롯해서, N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-([4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노)피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 혈장 농도 (즉, CYP3A4 억제제)를 증가시키거나 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-([4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노)피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 혈장 농도 (즉, CYP3A4 유도자)를 감소시킬 수도 있는 제제는, 여기서 설명하는 것과 같이 치료를 받고 있는 대상체에서는 피해야 한다. 더욱이, 시험관 내 데이터에 의하면 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-([4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노)피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드가 시간 의존성 방식으로 CYP3A4를 억제한다고 알려졌다. CYP3A4에 의한 대사에 대해 민감한 기질인 제제는 주의해서 사용해야 하는데, N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-([4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노)피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드와의 병용투여로 인해 병용투여된 제제의 혈장 농도가 더 높아질 수도 있기 때문이다. 임상학적으로 CYP3A4와 관련한 기질의 목록에는 알페닐타닐, 사이클로스포린, 디에르고타민, 에티닐 에스트라디올, 에르고타민, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시로리무스, 타크로리무스, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 텔리트로마이신, 알프타졸람, 디아제팜, 미다졸람, 트리아졸람, 인디나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 프로키네틱, 시사프리드, 아스테미졸, 클로르페니라민, 암로디핀, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 니페디핀, 베라파밀, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아리피프라졸, 글리벡, 할로페리돌, 실데나필, 타목시펜, 탁산, 트라조돈, 및 빈크리스틴이 포함된다. 임상학적으로 CYP3A4와 관련한 유도자의 목록에는 카바마제핀, 페노발비탈, 페니토인, 피오글리타존, 리파부틴, 리팜핀, 세인트 존스 워트, 및 트로글리타존이 포함된다. 임상학적으로 CYP3A4와 관련한 억제제의 목록에는 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 클라리트로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 에리트로마이신, 포도주스, 베라파밀, 딜티아젠펜, 시메티딘, 아미오다론, 플루복사민, 미베프라딜, 및 트롤레안도마이신이 포함된다. Flockhart 등, <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinicaltable.aspx>, 2009를 참조한다.

[0090] 또한 대상체에 대한 골수 섬유증 치료를 모니터링하는 방법이 여기서 제공되는데, (a) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-([4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노)피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계; (b) 상기 대상체 내 혈액 변수 및/또는 비-혈액 변수를 모니터링하는 단계; 및 (c) 상기 대상체가 상기 치료를 계속할지 또는 중단할지를 결정하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 혈액 변수는 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 비-혈액 변수는 효소 또는 분자의 높아진 수치가 조직이나 기관 피해에 대해 표시하는 것인 혈액 또는 혈청 내 효소 또는 분자이다. 일부 실시예에서, 상기 혈청 효소 또는 분자는, 예컨대, 아밀라아제, 리파아제, 아스파라긴산 아미노전이효소 (AST), 알라닌 아미노전이효소 (ALT), 크레아티닌, 알카라인 포스파타아제, 및 칼슘일 수 있다. 이들 변수를 모니터링하는 방법은 본 기술분야에 알려져 있고 여기에서 설명된다. 실시예 1-3 참조. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체가 적어도 2 주, 적어도 3 주, 또는 적어도 4 주 동안 상기 치료를 중단한 후에 여기서 설명하는 화합물 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 이전 치료는 이전 용량 감소 없이 중단되었다.

[0091] 또한 대상체에 대한 골수 섬유증 치료를 모니터링하는 방법이 여기서 제공되는데, N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-([4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노)피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계, 및 아밀라아제, 리파아제, 아스파라긴산 아미노전이효소 (AST), 알라닌 아미노전이효소 (ALT), 및 크레아티닌으로부터 선택된 하나 이상의 효소 또는 분자의 수치 증가 및/또는 상기 대상체의 혈액 또는 혈청 내 칼슘 수치 감소가 표시될 때 이전 용량 감소 없이 치료를 중단하는 단계를 포함한다. 또한 대상체에 대한 골수 섬유증 치료를 모니터링하는 방법이 여기서 제공되는데, N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-([4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노)피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계, 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증 으로부터 선택된 하나 이상의 혈액 상태가 표시될 때 이전 용량 감소 없이 치료를 중단하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 치료는 하나 이상의 변수 (혈액 및 비-혈액

변수 포함)가 3 또는 4 등급 사건일 때에 중단된다.

[0092]

혈액 및 비-혈액 변수들에 대한 3 또는 4 등급 사건은 본 기술분야에서 알려져 있고 하기 표에서 보여진다. 예를 들면, C Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)를 참조한다.

반응 (혈액 및 비-혈액)	정의	3 등급	4 등급
고리파아제 혈증	생물학적 검체 내 리파아제 수치 증가를 표시하는 실험실 시험 결과에 기반한 발견.	>2.0 - 5.0 x ULN*	>5.0 x ULN
혈청 아밀라아제	혈청 검체 내 아밀라아제 수치 증가를 표시하는 실험실 시험 결과에 기반한 발견.	>2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN
알라닌 아미노전이효소 증가	혈액 검체 내 알라닌 아미노전이효소 (ALT 또는 SGPT) 수치 증가를 표시하는 실험실 시험 결과에 기반한 발견.	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
아스파라긴산 아미노전이효소 증가	혈액 검체 내 아스파라긴산 아미노전이효소 (AST 또는 SGOT) 수치 증가를 표시하는 실험실 시험 결과에 기반한 발견.	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
혈액 크레아티닌 증가	생물학적 검체 내 크레아티닌 수치 증가를 표시하는 실험실 시험 결과에 기반한 발견.	>3.0 기준선; >3.0	6.0 x ULN >6.0 x ULN
혈액 알카라인 포스파타아제 증가	혈액 검체 내 알카라인 포스파타아제 수치 증가를 표시하는 실험실 시험 결과에 기반한 발견.	>5.0-20.0 x ULN	>20.0 x ULN

[0093]



저칼슘 혈증	혈액 내 낮은 칼슘 농도(알부민 보정)를 표시하는 실험실 시험 결과가 특징인 질환.	보정된 혈청 칼슘 <7.0 - 6.0 mg/dL; <1.75 - 1.5 mmol/L; 이온화 칼슘 <0.9 - 0.8 mmol/L; 입원 표시	보정된 혈청 칼슘 <6.0 mg/dL; <1.5 mmol/L; 이온화 칼슘 <0.8 mmol/L; 생명위협 결과
빈혈	혈액 100 ml 내 헤모글로빈 양 감소가 특징인 질환. 빈혈 징후 및 증상은 피부 및 점막이 창백해짐, 호흡이 짧아짐, 심장 두근거림, 약한 수축성 심잡음, 혼수 상태, 및 피로가 포함됨	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 수혈 표시	생명위협 결과; 응급 시술 표시
혈소판감소증	집단 정상범위 미만 혈소판 수([+ 또는 -] 2 표준 편차). 대부분의 실험실에서 정상 혈소판 수는 150,000 내지 450,000/μL 사이임	25,000 내지 <50,000/μL	25,000/μL 미만
호중구감소증	혈액 검체 내 중성구 수 감소를 표시하는 실험실 시험 결과에 기반한 발견.	<1000 - 500/mm <sup>3</sup> ; <1.0 - 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	<500/mm <sup>3</sup> ; <0.5 x 10 <sup>9</sup> /L

\* “ULN” 정상 상한치를 의미한다.

#### IV. 제조물 및 키트

또한 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물을 포함하는 제조물 또는 키트가 여기서 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 제조물 또는 키트는 여기서 제공되는 방법들에서 여기서 설명되는 화합물을 사용하기 위한 지시를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 제조물 또는 키트는 상기 지시를 제공하는 라벨 또는 제품 첨부문서를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 여기서 설명하는 캡슐 및/또는 단위 투여 형태 안에 있다.

일부 실시예에서, 상기 제조물 또는 키트는 용기를 더 포함할 수도 있다. 적합한 용기로는 예를 들어, 병, 바이알(예, 이중 챔버 바이알), 주사기(예, 단일 또는 이중 챔버 주사기) 및 테스트 튜브가 있다. 상기 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수도 있고, 상기 용기는 예를 들면 투여될 제형으로 상기 화합물을 보관할 수도 있다. 상기 제조물 또는 키트는 라벨 또는 제품 첨부문서를 더 포함할 수 있는데, 그것은 상기 용기 위나 용기와 결합되어 있고, 상기 화합물의 재구성 및/또는 이용에 대한 이용방법을 표시할 수도 있다. 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은 잠정 구매자들이 볼 수 있는 위치에 있다.

라벨 또는 제품 첨부문서는 상기 화합물이 대상체의 골수 섬유증 치료 또는 예방에 유용하거나 그것을 목적으로 한다고 표시할 수도 있다. 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은 상기 화합물이 골수 세포증식도 및/또는 골수 섬유화를 개선하는 데에 사용 가능하다고 표시한다. 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은 상기 화합물이 대상체의 골수 섬유증 치료에 사용 가능하다고 표시하는데, 여기서 상기 대상체는 인간 JAK2(JAK2V617F)의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 대해 음성이거나, 인간 JAK2의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 상응하는 변이에 대해 음성이다. 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은 상기 화합물이 대상체의 골수 섬유증 치료에 사용 가능하고, 아미라아제, 리파아제, 아스파라긴산 아미노전이효소(AST), 알라닌 아미노전이효소(ALT), 크레아티닌, 및/또는 알카라인 포스파타아제 중 하나 이상의 수치 증가

표시 및/또는 상기 대상체의 혈청 내 칼슘 수치 감소 표시, 및/또는 빈혈, 혈소판감소증, 및/또는 호중구감소증 중 하나 이상의 표시의 경우에 이전 용량 감소 없이 치료를 중단할 수 있다고 표시한다.

[0100] 일부 실시예에서, (a) (i) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 화합물, (ii) 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스, 예컨대 규화된 미세결정 셀룰로오스), 및 (iii) 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)의 혼합물, 및 (b) 상기 혼합물이 대상체의 골수 섬유증 치료에 사용 가능하다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하는 키트 또는 제조물이 제공된다. 일부 실시예에서, (a) N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적 염 또는 이의 수화물인 화합물, 및 (b) 상기 화합물이 대상체의 골수 섬유증 치료에 사용 가능하다고 표시하는 제품 첨부문서 또는 라벨을 포함하는 키트 또는 제조물이 제공되는데, 여기서 상기 대상체는 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이 아닌 JAK2 억제제에 의한 다른 골수 섬유증 치료를 이전에 받은 적이 있다.

[0101] 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은 상기 화합물을 인간 대상체에게 투여할 때, 상기 화합물의 C<sub>max</sub>은 복용 후 약 1 내지 약 5 시간, 약 1.5 내지 약 4.5 시간, 약 2 내지 약 4 시간, 또는 약 2.5 내지 약 3.5 시간 이내에 달성된다고 표시한다. 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은 상기 화합물을 인간 대상체에게 투여할 때, 상기 화합물의 제거 반감기는 약 12 내지 약 40 시간, 약 16 내지 약 34 시간, 또는 약 20 내지 약 30 시간이라고 표시한다.

[0102] 일부 실시예에서, 상기 화합물의 평균 AUC는 약 30 mg/일 내지 약 800 mg/일 범위의 투여량 증가에 비례하는 것 이상으로 증가한다. 일부 실시예에서, 상기 화합물을 하루에 한번 투여하는 경우 상기 화합물의 축적은 안정 상태에서 약 1.1 내지 약 5 배, 약 1.25 내지 약 4.0 배, 약 1.5 내지 약 3.5 배, 약 2 내지 약 3 배이다.

[0103] 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은 상기 화합물 유효량을 비어 있는 위에 삼키도록 대상체에게 지시한다. 일부 실시예에서, 상기 제품 첨부문서 또는 라벨은 CYP3A4의 적어도 중등 유도자 또는 억제제인 섭취제를 피하도록 대상체에게 지시한다. 일부 실시예에서, 상기 CYP3A4의 유도자 또는 억제제는 여기서 설명하는 CYP3A4의 유도자 또는 억제제 중 임의의 것이다.

[0104] 또한 대상체의 골수 섬유증 치료용 약 제조에 있어서 화합물의 용도가 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이다. 일부 실시예에서, 상기 용도는 여기서 설명하는 방법에 따른 것이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 (i) 상기 화합물, (ii) 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스, 예컨대 규화된 미세결정 셀룰로오스), 및 (iii) 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)의 혼합물 속에 있다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 경구 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 용도는 여기서 설명하는 방법에 따른 것이다. 일부 실시예에서, 대상체의 골수 섬유증 치료용 약 제조에 있어서 화합물의 용도가 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이며, 여기서 상기 대상체는 인간 야누스 키나아제 2 (JAK2)의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 대해 음성이거나, 인간 JAK2의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 상응하는 변이에 대해 음성이다. 일부 실시예에서, 대상체의 골수 섬유증 치료용 약 제조에 있어서 화합물의 용도가 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이며, 여기서 상기 대상체는 다른 골수 섬유증 치료를 이전에 받은 적이 있다. 일부 실시예에서, 상기 이전 치료는 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이 아닌 JAK2 억제제를 포함한다.

[0105] 또한 대상체의 골수 섬유증 치료용 화합물이 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이다. 일부 실시예에서, 상기 치료는 여기서 설명하는 방법에 따른 것이다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 (i) 상기 화합물, (ii) 부형제 (예, 미세결정 셀룰로오스, 예컨대 규화된 미세결정 셀룰로오스), 및 (iii) 윤활제 (예, 푸마르산 스테아릴나트륨)의 혼합물 속에 있다. 일부 실시예에서, 상기 화합물은 경구 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 치료는 여기서 설명하는 방법에 따른 것이다. 일부 실시예에서, 대상체의 골수 섬유증 치료용 화합물이 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물

이며, 여기서 상기 대상체는 인간 야누스 키나아제 2 (JAK2)의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 대해 음성이거나, 인간 JAK2의 617번 발린의 페닐알라닌으로의 변이에 상응하는 변이에 대해 음성이다. 일부 실시예에서, 대상체의 골수 섬유증 치료용 화합물이 제공되는데, 여기서 상기 화합물은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이며, 여기서 상기 대상체는 다른 골수 섬유증 치료를 이전에 받은 적이 있다. 일부 실시예에서, 상기 이전 치료는 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물이 아닌 JAK2 억제제를 포함한다.

[0106] 이하 여기서 제공하는 방법과 조성물에 대한 실시예들이다. 상기에서 제공한 일반적인 설명 하에, 다양한 실시예들이 실행될 수도 있음을 이해해야 한다.

# [0107] 실시예

## [0108] **실시예 1: 골수 섬유증에서 TG101348의 평가**

[0109] 여기에서 사용되는 것처럼, “TG101348”은 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노]피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포나미드 중염산염 일수화물을 지칭한다. 본 연구에서 개체에는 실시예 5에서 개시된 바와 같은 TG101348의 캡슐 형태가 투여되었다. TG101348은 골수 섬유증의 치료용으로 단계 I 연구에서 평가되었다. 이러한 연구는 데이터가 수집될 당시에 진행 중이었다.

[0110] 배경: TG101348은 강력하고, 경구 투여용으로 생물학적으로 이용 가능하며 JAK2 선택적인 소분자 억제제로서, 골수 섬유증 치료용으로 단계 I 연구에서 평가되었다. 용량 제한 독성은 가역적인 무증후성 3 또는 4등급 아밀라아제 혈중/리파아제 혈중이었으며, 최대 허용 용량(“MTD”)은 680mg이었다. 가장 빈번한 비혈액학적 독성은 용이하하게 제어되거나 동시에 치유되었던 가벼운 메스꺼움, 구토, 및/또는 설사였다. 3/4등급 중성구 감소증 및 혈소판 감소증은 환자의 14% 및 25%에서 각각 관측되었다. TG101348은 비장의 크기, 백혈구의 수 및 JAK2V617F(“VF”) 대립 유전자의 존재량을 감소시키는 활성을 가졌다. 이러한 예는 680mg/일의 투여량으로 치료를 개시했던 용량 확인 지원자로부터 데이터에 초점을 맞춘 결과를 개시하고 있다.

[0111] 결과: 59명의 환자(중위 연령: 66세; 범위: 43세 내지 86세)가 치료를 받았으며, 용량 증가 기간에서 28명 및 용량 확인 기간에 31명이 치료를 받았다. 전반적으로는, 44명의 환자가 PMF에 걸렸고, 12명의 환자가 후-PV MF에 걸렸고, 3명의 환자가 후-ET MF에 걸렸으며, 86%가 VF 양성이었다. 촉진성(palpable) 비장의 평균 크기는 18cm 이고, 22명의 환자는 연구 등록 시에 적혈구(“RBC”)수혈이 요구되었다. 12주의 중간 추적 조사(1 내지 76일 미만의 범위) 이후, 18명의 환자(31%)가 독성(n = 7명; 혈소판 감소증 = 3명, 중성구 감소증 = 1명), 공존장애(n = 5명), 동의 철회(n = 4명), 또는 계약 불이행/반응 부족(각 1명)으로 인해 치료를 중단하였다. 나머지 41명의 환자는 본 실시예에서의 데이터가 수집되는 경우에는 하기 투여량 수준이었다: 680mg (n = 14명), 520 내지 600mg (n = 16명), 360 내지 440mg (n = 10명), 및 240mg (n = 1명). 본 실시예에서의 데이터가 수집되는 경우에 시간에 대한 누적 약물 노출량은 환자 당 362개월이고, MTD(680mg 이상)의 노출량 또는 그 이상의 노출량은 환자 당 154개월이었다. 40명의 환자(68%)가 680mg 이상의 양으로 치료를 시작하였다.

[0112] 독성: TG101348에 널리 내성을 나타냈다. 680mg 이상의 양으로 치료를 시작했던 환자 중에서 3/4등급 중성구 감소증은 15%/0%로 관측되었고, 3/4등급 혈소판 감소증은 20%/10%로 관측되었다. 24명의 환자(60%)는 기준선(평균 헤모글로빈(“Hgb”) = 9.6g/dL; 범위: 7.4 내지 13.1)에서 RBC 수혈을 요구하지 않았고; 이들 중 환자의 42% 및 8%는 3등급(“Gr3”) 및 4등급(“Gr4”) 빈혈증으로 각각 진행하였다. 680mg 이상의 양으로 치료를 시작했던 대부분의 환자는 자기 제한적이고 용이하게 제어되는 가벼운 메스꺼움(1 Gr3), 구토(1 Gr3), 및/또는 설사(3 Gr3)로 진행하였다. 기타 비혈액학적 독성에는 1/2등급(“Gr1/2”)아미노전이효소 증가(transaminitis)(38%), Gr1/2 혈청 크레아티닌 증가(38%), 및 무증후성 고리파아제 혈중(33%)가 포함되어 있었다.

[0113] 효능: 680mg 이상의 양으로 치료를 시작했던 33명의 환자는 적어도 3주기의 치료를 완료하였으며, 3개월 시점에 촉진성 비장의 크기(기준선 평균: 18cm; 6 내지 32의 범위)에서의 감소는 22명의 환자(67%)에서 적어도 50%이었고, 비장은 9명의 환자(27%)에서 비촉진성이 되었다. 680mg 이상의 양으로 치료를 시작했으며 기준선(WBC 범위: 11 내지  $203 \times 10^9/L$ )에서 백혈구 증가증을 나타낸 21명의 환자 모두는 이들의 WBC 개수(4 내지 90개의 범위)에서 유의한 감소를 경험하였으며, 70%의 환자가 이들의 마지막 추적 조사 방문에서 WBC 개수가 정상적이었다. 전반적으로는, 51명의 VF 양성 환자 중 48명이 적어도 1주기의 치료를 완료하였고, VF 대립 유전자 존재량에서 반응에 대해 평가 가능하였으며, 적어도 이용 가능한 추적 조사에서 파립구 돌연변이의 대립 유전자 존재량에서의 중간 정도의 감소는 48%이었고, 21명의 환자(44%)는 50% 이상의 감소를 나타냈고, 680mg 이상의 양으로 치료를

시작했던 그룹에서는 48%의 환자가 50% 이상의 감소를 나타냈다. 평가 가능한 이들 중에는 임상적으로 유의한 이점이 있거나, 조기 포만감, 피로, 기침, 소양증 및 식은땀을 포함한 전신 증상의 치유가 있었다.

[0114] **결론:** TG101348은 골수 섬유증을 앓는 환자에서 널리 내성을 나타냈다. 비장 및 백혈구 반응은 빈번히 일어나서 초기에 관측되었으며, 환자에 있어서 실질적인 임상적 이점을 제시하였다. 이들 반응은 VF 대립 유전자 존재량에서의 유의한 감소와 연관되어 있었으며, 골수 섬유증에서 악성 클론에 대한 TG101348의 활성을 암시하였다.

[0115] **실시예 2: 골수 섬유증에서의 TG101348의 평가**

[0116] 이러한 연구에서 개체에는 TG101348의 캡슐 형태가 투여되었다. TG101348은 골수 섬유증의 치료를 위한 단계 I 연구에서 평가되었다. 이러한 연구는 또한 실시예 1에 개시되어 있다. 이러한 실시예에는 데이터 수집 시에 이용 가능한 데이터가 개시되어 있다.

[0117] 이러한 연구는 MTD에서 지원자 용량 확인이 확장된 연구로서, 이는 개방 표지, 다기관 및 용량 증가 연구이다. 이러한 연구의 일차 목적은 MF를 앓는 개체에서 TG101348의 안전성/내약성, DLT, MTD 및 약물 동력학을 결정하는 것이었다. 이러한 연구의 이차 목적은 예비적인 임상적 및 약물 동력학 활성을 평가하는 것이다.

[0118] 개체에 대한 주요 자격 기준으로는 골수 섬유증(PMF 또는 후-PV/ET MF); 징후적인 비장 비대증을 갖고/이용 가능한 요법에 대한 반응이 느린 고위험군 또는 중간 위험군; 2 이하의 ECOG 전신 상태;  $1 \times 10^9$ /L 이상의 ANC;  $50 \times 10^9$ /L개 이상의 혈소판 개수; 2mg/dL 이하의 혈청 크레아티닌; 2mg/dL 이하의 총 빌리루빈;  $3 \times$  이상의 정상 상한치의 AST/ALT를 들 수 있다.

[0119] 이러한 연구를 위한 개체의 소인이 표 1에 포함되어 있다.

**표 1**

개체의 소인

	MTD*	전체
등록	40	59
안전성 분석에 포함	40	59
약물 활성 분석에 포함	37	55
치료 중단	11(28%)	15(25%)
치료 중단 이유		
위해 사건	5	6
개체의 철회 동의	4	6
연구자 판단	2	3
중간 (범위) 치료 기간	24주(1 내지 24주)	24주(0.3 내지 84주)**

[0120]

[0121] \* 매일 680 또는 800mg의 양으로 치료를 시작했던 모든 개체를 포함한다.

[0122] \*\* 연장 연구에서 계속된 치료를 포함한다.

[0123] 개체에 대한 인구 통계학적 및 기준선 특징이 표 2에 포함되어 있다.

## 표 2

인구 통계학적 및 기준선 특징

	MTD(n = 40)	전체(N = 59)
연령(평균; 년)	65(43-85)	64(43-85)
남성	22(55%)	34(58%)
JAK-2 <sup>V617F</sup> 양성	35(88%)	51(86%)
PMF	31(78%)	44(75%)
후-PV MF	6(15%)	12(20%)
후-ET MF	3(8%)	3(5%)
고위험군	20(50%)	26(44%)
촉진성 비장 비대증	39(98%)	58(98%)
수혈 의존성	16(40%)	22(37%)

[0124]

[0125]

이러한 연구는 MTD에서 확장된 지원자 용량이 확인된 용량 증가 연구이었다. 680mg/일의 용량으로 치료를 시작했던 용량 확인 지원자에 초점을 맞춘 데이터가 하기에 개시되어 있다.

[0126]

680mg/일의 TG101348(시작 용량)(N = 37) 로 치료된 개체에 대해 1주기 당 촉진성 비장 크기에서의 감소는 도 1에 도시되어 있다. 기준선 비장 크기는 평균이 18cm이고, 범위는 6 내지 32cm였다. 개체의 49%는 촉진성 비장 비대증(IWG 반응)의 감소에 기초하여 임상적 개선을 달성하였다(12주경에 개체의 56%; 20주경에 개체의 100%). 데이터 수집 시에 지연 또는 질병의 진행은 없었다.

[0127]

백혈구 증가증에 대한 TG101348의 효과는 도 2에 도시되어 있다. 기준선 WBC 개수는  $11 \times 10^9/L$ 을 초과하였다. 개체의 73%는 이들의 추적 조사 방문에서 정상적인 WBC 개수를 나타냈다. 혈소판 증가증에 대한 TG101348의 효과는 도 3에 도시되어 있다(기준선 혈소판 개수는  $450 \times 10^9/L$  초과임). TG101348은 혈소판 개수를 줄일 수 있었다. 전신 증상에 대한 TG101348의 효과(기준선부터 마지막 방문)는 도 4에 도시되어 있다. TG101348은 MF 연관 전신 증상을 개선시킬 수 있었다. TG101348은 사이토카인 수준에서의 유의한 변화는 없었다(도 5 참고: 도시된 모든 값은 평균임). 도 6은 기준선이 20%를 초과한 개체(N = 22)에서 V617F 대립 유전자 존재량에 대한 TG101348의 효과를 나타낸다. 도 6은 기준선이 20%를 초과한 개체 중 59%에서 TG101348가 JAK2 V617F 대립 유전자 존재량을 감소시킬 수 있었다는 것을 보여준다.

[0128]

도 7은 V617F 음성 PMF를 앓고 있는 76세의 남성에서 골수 세포충실도에 대한 TG101348의 효과를 나타낸다. 시작 용량은 30mg/일이고, 추적 조사에서의 용량은 520mg/일이었다. 도 7은 TG101348은 기준선에서 60%의 골수 세포충실도에서 18주기 이후의 5 내지 10%의 골수 세포충실도로 이러한 개체서 골수 세포충실도를 감소시킬 수 있었다는 것을 보여준다. 도 8은 V617F 음성 PMF를 앓고 있는 56세의 남성에서 골수 섬유증에 대한 TG101348의 효과를 나타낸다. 시작 용량은 240mg/일이고, 추적 조사에서의 용량은 440mg/일이었다. 도 8은 TG101348은 기준선에서 3+로부터 18주기 이후에 0으로 이러한 개체에서의 골수 섬유증을 감소시킬 수 있었다.

[0129]

MTD 개체(N = 40)에서 치료 유발 3 및 4등급의 혈액학적 독성은 표 3에 나타나 있다. MTD 개체(N = 40)에서 치료 유발 비혈액학적 위해 사건(적어도 5명의 개체에 대해 보고됨)은 표 4에 나타나 있다.

## 표 3

MTD 개체(N=40)에서 치료 유발 3 및 4등급의 혈액학적 독성

중성구 감소증(N=40)		혈소판 감소증(N=40)		빈혈증(N=24)* 연구에 대한 새로운 수혈 요건†
3등급	4등급	3등급	4등급	
6(15%)	0	8(20%)	5(13%)	16(67%)

[0130]



[0131] \* 기준선에서 수혈 의존성이 아닌 개체.

[0132] ‡ 10g/dL 미만의 헤모글로빈(“Hb”)에 대한 적어도 2번의 경우에 대한 수혈.

#### 표 4

MTD 개체(N=40)에서 치료 유발 비혈액학적 위해 사건

사건	1등급	2등급	3등급	4등급
위장 질환				
설사	21(53%)	4(10%)	5(13%)	0
메스꺼움	20(50%)	6(15%)	2(5%)	0
구토	20(50%)	7(18%)	1(3%)	0
변비	6(15%)	1(3%)	0	0
복통	5(13%)	0	0	0
기타				
식욕 감퇴	7(18%)	0	1(3%)	0
말초 부종	7(18%)	1(3%)	0	0
피로	2(5%)	3(8%)	1(3%)	0
타박상	5(13%)	0	0	0
두통	4(10%)	1(3%)	0	0
단백뇨	2(5%)	3(8%)	0	0

[0133]

[0134] MTD 개체(N = 40)에서 2등급 이상의 치료 유발 비혈액학적 실험 결과가 표 5에 나타나 있다.

#### 표 5

MTD 개체(N=40)에서 2등급 이상의 치료 유발 비혈액학적 실험 결과

조사 결과	2등급	3등급	4등급
크레아티닌 증가	11(28%)	0	0
저칼슘 혈증	8(20%)	3(8%)	0
AST 증가	5(13%)	1(3%)	0
ALT 증가	8(20%)	2(5%)	0
고칼슘 혈증	3(8%)	2(5%)	1(3%)
고리파아제 혈증	4(10%)	3(8%)	2(5%)
고아밀라아제 혈증	0	1(3%)	1(3%)

[0135]

[0136] 실험 결과는 일시적이고 가역적이었으며, 자연적으로 치유가 되거나, 용량 중단 및/또는 감소가 뒤따랐다.

[0137] 도 9는 680mg/일의 TG101348로 시작을 했던 JAK2V617F 양성 PMF를 앓는 개체에서의 다양한 측정을 보여준다. TG101348은 촉진성 비장의 크기를 9cm에서 0cm로 감소시킬 수 있었으며, 이러한 개체에서 소양증의 완전한 치유를 초래하였다.

[0138] 결론: TG101348은 일반적으로 널리 내성을 나타냈으며, 특히 더욱 높은 용량에서 1등급 위장 효과가 처리 가능하였다. 데이터는 장기간 독성이 없다는 것을 나타냈다. 예상된 정확한 골수 억제 효과는 더욱 낮지만 여전히 효과적인 용량에서 완화될 수 있는 적혈구 생성에 주로 제한되는 것으로 나타났다. TG101348은 MF 연관 비장 비대증에서 현저한 활성을 나타냈다: 약 2/3가 촉진성 비장 비대증에서 50% 이상의 감소를 달성했고, 약 30%가 완전한 반응을 나타냈다. TG101348은 백혈구 증가증 및 혈소판 증가증의 완전한 치유를 경험한 실질적으로 모든 처치된 개체에 대해 유의한 항-척수 증식 활성을 가졌다. TG101348은 MF 연관 전신 증상, 소양증 및 악액질에 대해 현저한 활성을 나타냈다. TG101348은 처치된 개체의 실질적인 비율에서 JAK2V617F 대립 유전자 존재량의 유의한 감소를 유도하였다. TG101348은 염증 유발성 사이토카인의 혈청 수준에 대해 최소 효과를 나타냈고, 이는 연구에서 약물 중단 시에 즉각적인 불리한 사이토카인 반동 현상의 부재와 일치하였다. 임의의 이론과 결부되는 것을 원치 않은 채, TG101348의 활성은 이의 JAK2 억제 활성의 직접적인 결과인 것으로 나타났으며, 비특이적 항-사이토카인 활성으로부터의 간접적인 효과는 아니었다. 게다가, 예비 관측에서는 연장된 치료에 의해 BM 세포질 및 레티쿨린 섬유증의 감소가 나타났다.

[0139] 실시예 3: 골수 섬유증에서의 TG101348의 평가

[0140] 이러한 연구에서 개체에는 TG101348의 캡슐 형태가 투여되었다.

[0141] 연구 설계: 상기 연구는 단계 1의 용량 증가 시험(MF-TG101348-001)을 구성하였다. 이러한 연구는 또한 실시예 1 및 실시예 2에 개시되어 있다. 연구 적합 환자는 고위험군 또는 중간 위험군 일차 골수 섬유증(PMF), 후-PV MF, 또는 후-ET MF을 앓고 있는 18세 이상의 환자였다(Tefferi A 등, Leukemia 22:14-22, 2008). 부가적인 자격 기준 및 참여 센터는 표 6에 나열되어 있다. 모든 환자에게서 고지에 의한 동의서를 받았다. 일차 종료점은 TG101348의 안전성 및 내약성, 용량 제한 독성(“DLT”), 최대 허용 용량(“MTD”) 및 약물 동력학적(“PK”) 거동을 결정하는 것이었다. 이차 종료점은 치료학적 활성을 평가하는 것이었다.

**표 6**

MF-TG101348-001에 대한 세부적인 등록 기준

포함 기준	제외 기준
1. 개정된 WHO 기준에 따른 MF(PMF, 후-PV MF, 또는 후-ET MF)의 진단*	1. 임의의 화학 요법, 면역 조절성 약물 요법, 면역 억제 요법, 코르티코스테로이드 10mg 초과/일의 프레드니손 또는 등가량, 또는 TG101348 억제 이전 14일(다베포에틴의 경우에 28일) 이내의 성장 인자의 처리.
2. 고위험군 MF(Mayo PSS에 의해 정의 됨), 또는 징후적인 비장 비대증이 동반하고 및/또는 이용 가능한 요법에 대해 억제성인 Mayo PSS 중간 위험군 MF**	2. TG101348 억제 이전 28일 이내의 주요 수술 또는 방사선 요법
3. 적어도 18세 이상	3. 후원자에 의해 승인되지 않는 한, CYP3A4을 억제하거나 유도하는 것으로 알려진 약제에 의한 동시 치료
4. 50kg 이상의 체중	4. 연구 약물 제형 중의 임의의 성분에 대한 공지된 과민증
5. 2 이하의 ECOG 전신 상태	5. 항생제를 필요로 하는 능동 감염

[0142]

6. TG101348의 개시 전 4일 이내: 1×10 <sup>9</sup> /L 이상의 ANC 50×10 <sup>9</sup> /L 이상의혈소판 개수 2.0mg/dL 이하의 혈청 크레아티닌 2.0mg/dL 이하의 총 빌리루빈 ULN의 3배 이하의 AST 또는 ALT(간장 EMH에 임상적으로 양립하지 않은 경우)	6. 연구 약물의 개시 전 3개월 이내에 제어되지 않은 CHF(NYHA 분류: 3 또는 4), 후두염, MI, CVA, 관상/말초 동맥 우회 이식 수술, TIA 또는 폐 색전증
7. 12주 이상의 예상 수명	7. 지속적인 치료가 요구되는 심 부정맥, 120ms 초과 ECG 또는 QRS 기간 동안의 각차단(bundle branch block), 또는 남성의 경우에 450ms 초과 및 여성의 경우 470ms 초과 QTc(Fridericia) 간격의 연장.
8. 가임 여성에 대한 음성 혈청 임신 시험 결과	8. 임신 여성 또는 수유 중인 여성
9. 적절히 치료된 피부의 기저 세포 암종 및 편평 상피세포 암종과 더불어 MF를 제외한 활성 악성 종양의 부재	9. 적어도 3개 동안 외과적으로 불임(즉, 자궁 절제술)이 아니고, 적어도 12개월 동안 폐경 이후(30U/mL 초과 FSH)가 아니며, 이들이 연구 약물 도중에 효과적인 이중 피임법(즉, 경구용, 주사용 또는 차단법; 남성 파트너가 콘돔을 사용함)을 사용하는 것을 동의하지 않는 경우의 가임 여성

[0143]

10. 참여를 위한 고지에 의한 동의서의 제공	10. 이들이 연구 약물 도중에 효과적인 이중 피임법(즉, 콘돔; 여성 파트너가 경구용, 주사용 또는 차단법을 이용함)을 사용하는 것을 동의하지 않는 경우의 가임 여성과 사귀는 남성
11. 계획된 방문, 치료 계획, 실험 평가 및 기타 연구 관련 절차에 따르는 의지	11. 공지된 HIV 또는 AIDS 관련 질병 12. 임상적으로 활성인 B형 또는 C형 간염 13. 연구 참여 또는 연구 약물 투여와 관련된 위험성을 증가시킬 수 있거나, 고지에 의한 동의 과정 및/또는 연구 요건에 의한 승락을 방해할 수 있거나, 또는 연구 결과의 해석을 방해할 수 있으며, 연구자의 의견에 따르면 상기 환자가 이러한 연구에 등록하기에 적합하지 않을 수 있는 임의의 중증, 급성 또는 만성 의학적, 신경학적, 또는 정신 의학적 상태 또는 실험적 비정상 상태

[0144]

[0145]

약어: AIDS = 후천적 면역 결핍증; ALT = 알라닌 아미노전이효소; ANC = 절대 호중성구 개수; AST = 아스파라긴산 아미노전이효소; CHF = 울혈성 심부전; CVA = 뇌혈관 장애; ECG = 심전도; ECOG = 미 동부 종양연구 단체 (Eastern Cooperative Oncology Group); EMH = 골수의 조혈; FSH = 여포자극 호르몬; HIV = 인간 면역 결핍 바이러스; MF = 골수 섬유증; MI = 심근 경색; NYHA = 뉴욕 심장 학회(New York Heart Association); PSS = 예후 점수 시스템; TIA = 일과성 뇌허혈 발작; WBC = 백혈구.



- [0146] \*Tefferi and Vardiman. Leukemia. 2008 Jan; 22(1): 14-22
- [0147] \*\*고위험군 질병은 하기 예후 인자 중 2개를 필요로 하고, 중간 위험군 질병을 하기 예후 인자 중 하나를 필요로 한다:  $10\text{g/dL}$  미만의 헤모글로빈,  $4 \times 10^9/\text{L}$  미만 또는  $30 \times 10^9/\text{L}$  초과 WBC 개수,  $100 \times 10^9/\text{L}$  미만의 혈소판 개수, 및  $1 \times 10^9/\text{L}$  이상의 절대 단핵구 개수.
- [0148] 환자는 표준 3+3 지원자 설계를 이용하여 30 내지  $800\text{mg/일}$ 의 범위로 8명의 용량 지원자 중 하나에 할당되었다. TG101348은 24주( $6 \times 28$ 일 주기) 동안 연속 일일 요법을 위한 치료 계획과 함께 매일 1회 경구 투여되었다. 개체 내 용량 증가는 시작 용량에서 적어도 3주기 치료가 완료된 이후에 허용되었다. 일단 DLT이 확인되면, 용량 확인 지원자는 MTD에서 치료를 시작하였다. 6 주기 초과 치료는 환자에게 유리한 것으로 판단되거나 내성을 나타내는 경우에 연장 연구(MF-TG101348-002; NCT00724334)에서 허용되었다.
- [0149] 독성 및 반응의 평가: 안전성 평가는 1 주기 동안에 매주 수행하였으며, 2 및 3 주기 동안에서 격주로 수행하고, 그 이후에는 4주 마다 수행하였다. 독성은 위해 사건에 대한 국립 암센터의 일반 용어 기준(NCI-CTCAE)의 3.0버전에 따라 등급을 나타냈다.
- [0150] 국제 MPN 연구 및 치료를 위한 국제 조사 원회(IWG-MRT)의 기준에 따라 매 4주 마다 반응을 측정하였다(Tefferi A 등, Blood 108:1497-1503, 2006). 골수 조직구조의 평가는 기준선 및 요법을 수행한지 매 24주 마다 수행하였다. 말초 혈액의 과립구 분획에서 JAK2V617F 대립 유전자 존재량의 변화를 이전에 개시된 바와 같이 측정하였고(Kittur J 등, Cancer 109:2279-2284, 2007); 상기 평가는 기준선 및 최초 6주기 동안에 매 4주 마다 이루어졌고, 연장 연구가 경우에는 요법의 6번째 주기 마다 이루어졌다.
- [0151] 약물 동력학: 혈장 중의 TG101348의 농도-시간 곡선은 비구획 분석에 의해 평가되었다(WinNonlin<sup>®</sup> 소프트웨어 버전 5.2의 사용).
- [0152] 사이토카인 평가: 사이토카인 측정용 샘플을 기준선 및 그 이후에 매 4주 마다 수집하였다. 사이토카인 수준은 다중분석 샌드위치(multiplexed sandwich) ELISA(Millipore, St. Charles, MO)를 이용하여 측정되었다.
- [0153] 결과
- [0154] 환자의 등록: 총 59명의 개체가 등록하였는데, 용량 증가 단계에서 28명 및 용량 확인 단계에서 31명이 등록하였다(표 7). 44명의 개체는 PMF를 나타냈고, 12명의 개체는 후-PV MF를 나타냈고, 3명의 개체는 후-ET MF를 나타냈으며, 86%가 JAK2V617F 양성이었다. 질병의 평균 기간은 3.4년(0.06 내지 25.8 범위)이었다. 연구 등록에서 평균 촉진성 비장 크기는 좌늑골연 이하에서는 18cm였다(83%는 촉진성 비장 크기가 10cm 초과였고, 중간 헤모글로빈 수준이  $9.2\text{ g/dL}$ (6.6 내지 15.2 범위)였으며, 21명의 개체(36%)가 IWG-MRT 기준에 의하면 적혈구 수혈 의존성이었다.

표 7

인구 통계학적 및 기준선 개체 특징

특징	TG101348의 시작 용량(mg/일)								MTD	총 용
	30	60	120	240	360	520	680	800	지원자	량
	n = 4	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 34	n = 6	n = 40	n = 59
연령(년)	63.5	64.0	63.0	68.0	66.0	57.0	63.5	69.0	65.1(10.47)†	64.5(9.70)†
범위	55-76	56-66	53-71	55-79	61-71	50-66	43-83	50-85	43-85	43-85
<b>성별</b>										
남성	2	3	1	2	2	2	18	4	22(55.0%)	34(57.6%)
여성	2	0	2	1	1	1	16	2	18(45.0%)	25(42.4%)
<b>인종</b>										
백인종	3	2	3	3	3	2	29	6	35(87.5%)	51(86.4%)
흑인, 미국 흑인종	0	0	0	0	0	0	1	0	1(2.5%)	1(1.7%)
아시아	1	1	0	0	0	0	3	0	3(7.5%)	5(8.5%)
기타	0	0	0	0	0	1	1	0	1(2.5%)	2(3.4%)
<b>진단</b>										
PMF	3	2	1	3	2	2	27	4	31(77.5%)	44(74.6%)
후-PV MF	1	1	2	0	1	1	6	0	6(15.0%)	12(20.3%)
후-ET MF	0	0	0	0	0	0	1	2	3(7.5%)	3(5.1%)
<b>위험군(Mayo PSS)</b>										
고위험군	0	0	1	2	0	3	14	6	20(50.0%)	26(44.1%)
비-고위험군*	4	3	2	1	3	0	20	0	20(50.0%)	33(55.9%)
JAK2 <sup>V617F</sup> 양성	3	3	3	2	3	2	29	6	35(87.5%)	51(86.4%)
수혈 의존성	1	1	0	1	0	2	13	3	16(40.0%)	21(35.6%)
10cm 초과외비장 크기	3	3	3	2	3	2	28	5	33(82.5%)	49(83.1%)

[0155]

[0156] 약어: ET: 본태 고혈소판증; JAK: 야뉴스 키나아제; MF: 골수 섬유증; PMF: 일차 골수 섬유증; PV: 진성 적혈구 증가증; PSS: 예후 점수 시스템.

[0157] \* 징후적인/치료 저항성 중간 위험군 질병에 상응함.

[0158] † 평균(표준 편차)

[0159] 용량 증가 단계에서, TG101348의 시작 용량은 30mg/일이고, 후속적인 용량 수준은 60, 120, 240, 360, 520, 680 및 800mg/일이었다(표 7). 800mg/일의 용량에서 6명의 환자 중 2명이 DLT를 경험하였고, 그 결과 MTD는 680mg/일인 것으로 확인되었다. 용량 확인 단계에서, 모든 환자는 MTD로 치료를 시작하였다. “MTD 지원자”(n = 40; 표 7)는 이들의 시작 용량(용량 증가 지원자, n = 3; 용량 확인 지원자, n = 31)으로서 680mg/일을 투여 받은 환자, 및 MTD가 확인된 이후에 약물 용량이 800mg/일(n = 6) 내지 680mg/일인 것으로 확인된 환자를 포함 하였다.

[0160] 전체(n = 59) 및 MTD(n = 40) 지원자에 대한 TG101348의 평균(범위) 노출량은 각각 155(2 내지 172 범위)일 및 147(8 내지 171 범위)일이었다. 용량 지원자 당 각 주기가 끝날 무렵의 TG101348 용량은 도 10 및 도 11에 예시되어 있다. MTD 지원자 중 28명의 개체(70%)는 최초 6주기 동안에 용량 감소가 필요로 하였으며, 이의 주요 이유는 혈구 감소증(들)(20%), 위장 위해 사건(12.5%), 아밀라아제/리파아제 증가(10%), ALT 증가(7.5%), 연구자 판단(7.5%), 또는 기타 위해 사건(12.5%)이었다. MTD 지원자에 대한 용량 감소에서 평균 주기는 3주기(1 내

지 7의 범위)였고, 3주기가 끝날 무렵의 평균 (범위) 용량은 680mg/일(360 내지 680mg/일 범위)이었고, 6주기가 끝날 무렵에는 520mg/일(360 내지 680mg/일 범위) 이었다.

[0161] MTD 지원자 중 28명(70%)을 포함한 43명의 개체(73%)는 연장 연구 시에 치료를 계속하였으며, 연장 연구 도입 단계에서 31명의 개체(72%)가 약물을 680mg/일 미만의 양으로 투여 받고 있었다(평균 520mg/일; 120 내지 680mg/일의 범위). 데이터 절삭에서, 43명의 개체에 대한 TG101348의 평균 (범위) 누적 노출량은 380일(170 내지 767일)이었다. 완료된 치료 주기의 수는 7 내지 29 범위였고, MTD 지원자 중 27명(68%)을 포함한 39명의 개체(66%)는 12주기의 치료를 완료하였다. 데이터 절삭에서, 연장 연구에 참여하였던 개체의 28% 및 14%는 각각 18 및 24주기의 치료를 완료하였다. 연장 단계 동안에 평균 (범위) 치료 용량은 440mg/일(120 내지 680mg/일)이었다.

[0162] 약물 동력학: TG101348의 피크 혈장 농도는 투여 후 1 내지 4시간 이후에 달성되었다. TG101348은 혈장 PK 매개 변수( $C_{max}$  및  $AUC_{0-t}$ )에서 용량 비례적 증가 그 이상을 나타냈다( $C_{max}$  및  $AUC_{0-t}$ )(표 8 및 도 12). 평균 안정 상태  $C_{max}$  및  $AUC_{0-t}$  값은 용량에서의 27 증가에 대해 각각 약 54 배 및 88배 증가하였다. 안정 상태에서의 최종 단계 반감기는 모든 용량에 걸쳐 유사하게 유지되었으며(16 내지 34시간), 이는 선형 약물 제거와 일치하였다. 도 18은 1일 1회 경구 투여(제1 주기; 28일째) 이후의 선형 플롯 상의 시간에 대한 평균 혈장 TG101348 농도의 플롯을 나타낸다. 상기 도면에는 시간의 흐름에 따른 TG101348의 혈장 농도에 관하여 TG101348에 대한  $IC_{50}$ ,  $IC_{90}$ , 및 3배의  $IC_{90}$ ( $3 \times IC_{90}$ ) 값이 나타나 있다. 520mg/일의 용량은 상기 용량이 투여된 이후에 적어도 24시간의 기간에 걸쳐  $3 \times IC_{90}$ 을 초과하는 TG101348의 혈장 농도를 나타냈다. 360mg/일의 용량은  $3 \times IC_{90}$ 을 초과하는  $C_{max}$ , 및 상기 용량이 투여된 이후에 적어도 24시간의 기간에 걸쳐  $IC_{90}$ 을 초과하는 TG101348의 혈장 농도를 나타냈다.

## 표 8

MF-TG101348-001에서 TG101348의 일일 다중 투여(제1 주기, 28일째) 이후의  
평균(SD) 혈장 약물 동력학적 매개변수

매개변수	용량/일							
	30mg (n = 3)	60mg (n = 3)	120mg (n = 3)	240mg (n = 3)	360mg (n = 3)	520mg (n = 3)	680mg (n = 27)	800mg (n = 5)
$C_{max}$ (ng/mL)	81.85 (95.630)	257.33 (121.138)	556.67 (135.500)	1796.67 (648.254)	1717.33 (1558.705)	3886.67 (3560.707)	3064.07 (1129.671)	4380.00 (1764.809)
$T_{max}^*$ (hr)	2.00 (0.5, 4.0)	1.00 (1.0, 4.0)	2.00 (0.5, 4.0)	2.00 (2.0, 2.1)	2.00 (2.0, 4.0)	4.00 (4.0, 4.0)	4.00 (0.0, 8.3)	2.25 (2.0, 4.0)
$AUC_{(0-t)}$ (hr*ng/mL)	806.76 (806.973)	2426.53 (1048.264)	7645.69 (2810.740)	26193.40 (11767.460)	23879.05 (16898.162)	61749.22 (57240.295)	55111.68 (25702.038)	70840.97 (32668.886)
$T_{1/2}$ (hr)	20.94 (7.039)	15.68 (3.464)	24.42 (8.434)	20.77 (6.238)	21.39 (7.090)	20.94 (5.006)	33.71 (3.674)	23.99 (9.674)
$\lambda_z$ (1/hr)	0.0354 (0.01016)	0.0456 (0.00918)	0.0305 (0.00932)	0.0352 (0.00903)	0.0353 (0.01309)	0.0343 (0.00723)	0.0301 (0.01421)	0.0331 (0.01321)

[0163]

[0164] \*  $T_{max}$ 는 평균(최소, 최대)로 나타냄.

[0165] SD는 표준 편차를 나타내고,  $C_{max}$ 는 피크 혈장 농도를 나타내고,  $T_{max}$ 는 최소 농도에 대한 시간을 나타내고,  $AUC_{(0-t)}$ 는 마지막 측정 가능한 농도에 대한 0(zero) 시간으로부터의 농도-시간 곡선 하의 면적을 나타내고;  $T_{1/2}$ 은 최종 단계의 반감기를 나타내고,  $\lambda_z$ 는 제거 속도 상수를 나타낸다.

[0166] 안전성 프로파일: 800mg/일의 양으로 처치된 6명의 환자 중 2명에서의 DLT는 무증후성 3등급 또는 4등급 고아밀라아제 혈증(고리파아제 혈증의 유무에 따름)으로, 이는 가역적이었다. 적어도 가능하게도 TG101348과 관련된 가장 일반적인 비혈액학적 위해 사건은 주로 1등급 메스꺼움, 설사 및 구토를 포함하고 있었으며, 3등급 사건은 MTD 지원자에 대한 전체의 비율에서 각각 개체의 3%/5%, 10%/13%, 및 3%/3%인 것으로 보고되었으며, 4등급 사건은 없었다(표 9). 이들 위해 사건은 용량 의존적이었으며, 이때 3등급 발병이 TG101348의 시작 용량이 680mg/일 이상일 때 거의 독점적으로 관측되었다. 위장 증상은 주로 자기 제한적이거나, 징후적인 치료 및/또는 용량 감소에 의해 제어되었다. 기타 위해 사건(3/4등급; 전체/MTD 지원자)은 혈청 리파아제(10%/15%), AST(2%/3%),

ALT(7%/8%), 크레아티닌(0%/0%) 및 알카라인 포스파타아제(0%/0%)에서의 무증후성 증가를 포함하였다(표 9).

표 9

적어도 가능하게는 TG101348와 관련된 것으로 고려되며 개체의 10% 이상에 대해 보고된 치료 유발 비혈액학적 위해 사건

위해 사건	MTD 지원자 (n = 40)		모든 개체 (n = 59)	
	중증도 1-2등급	중증도 3-4등급	중증도 1-2등급	중증도 3-4등급
<b>위장 질환</b>				
메스꺼움	31(77.5%)	2(5.0%)	39(66.1%)	2(3.4%)
설사	25(62.5%)	5(12.5%)	32(54.2%)	6(10.2%)
구토	27(67.5%)	1(2.5%)	32(54.2%)	2(3.4%)
복통	4(10.0%)	0	6(10.2%)	0
<b>일반적인 질환</b>				
식욕 감퇴	6(15.0%)	0	8(13.6%)	0
부종 말초	4(10.0%)	0	6(10.2%)	0
<b>비정상적인 실험치</b>				
고리파아제 혈중	9(22.5%)	6(15.0%)	10(16.9%)	6(10.2%)
알라닌 아미노전이효소 증가	9(22.5%)	3(7.5%)	11(18.6%)	4(6.8%)
아스파테이트 아미노전이효소 증가	13(32.5%)	1(2.5%)	15(25.4%)	1(1.7%)
혈액 크레아티닌 증가	11(27.5%)	0	14(23.7%)	0
혈액 알카라인 포스파타아제 증가	9(22.5%)	0	10(16.9%)	0
저칼슘 혈중	6(15.0%)	1(2.5%)	7(11.9%)	1(1.7%)
<b>피부 및 피하 조직 질환</b>				
피부 박리	8(20.0%)	0	8(13.6%)	0
건성 피부	6(15%)	0	6(10.2%)	0

[0167]

[0168]

TG101348와 관련이 있는 것으로 고려되는 3/4등급혈액학적 위해 사건은 빈혈증(기준선에서 수혈 의존성이 아니었던 37명의 개체 중 35%), 혈소판 감소증(24%) 및/또는 중성구 감소증(10%)을 포함하고 있었다(표 10). 대부분의 치료 유발 혈구 감소증은 치료의 최초 3주기에서 현저하였다. 3/4등급 빈혈증(MTD 지원자 모두)을 앓고 있던 13명의 개체 중에서 67%는 2등급 빈혈증에 대한 연구에 참가하였다. 수혈 요건의 발생은 680mg/일(72%)과는 대조되는 바와 같이 240 내지 520mg/일(33%)에서 치료를 개시했던 개체에 대해 유의하게 낮았다. 3/4등급 혈소판 감소증을 갖는 14명의 개체 중에서 4명 및 5명의 개체는 1등급 및 2등급 혈소판 감소증에 대한 연구에 각각 참가하였다.

표 10

적어도 가능하게는 TG101348와 관련된 것으로 고려되고 개체의 10% 이상에 대해 보고된 치료 유발 혈액학적 위해 사건

	MTD 지원자 (n = 40)		모든 개체 (n = 59)	
	중증도 1-2등급	중증도 3-4등급	중증도 1-2등급	중증도 3-4등급
빈혈증*	2(8.3%)	13(54.2%)	3(8.1%)	13(35.1%)
혈소판 감소증	8(20.0%)	11(27.5%)	10(17.0%)	14(23.7%)
중성구 감소증	2(5.0%)	4(10.0%)	2(3.4%)	6(10.2%)

[0169]

[0170]

\* 연구 등록(MTD 지원자 n = 24; 모든 개체 n = 37)에서 수혈 의존성이 아니었던 개체에 대해서만 보고된 사건을 나타냄.

[0171] 데이터 절삭에서, 요법의 6 주기를 넘어서 TG101348의 연속 투여에 의해 어떠한 특이한 안전성 연구 결과가 나타나지 않았다.

[0172] 적어도 가능하게도 TG101348과 관련이 있는 것으로 고려되는 심각한 위해 사건은 8명의 개체에서 나타났고, 무증후성 고리파아제 혈증, 혈소판 감소증/중성구 감소증, 우울증, 중앙 용해 증후군, 뇌혈관 장애, 및 탈수증을 포함하고 있었다(표 11). 하나의 개체가 4등급 혈소판 감소증으로 인해 치료를 중단하였으며, 기타 모든 사건은 가역적이었으며, 개체는 위해 사건의 치유 이후에 더욱 낮은 용량에서 치료를 재개할 수 있었다.

### 표 11

적어도 가능하게는 요법과 관련이 있는 것으로서 연구자에 의해 평가된  
심각한 위해 사건(MF-TG101348-001 및 MF-TG101348-002)

개체 번호	사건	사건에서 시작 용 량/용량 (mg/일)	투여 개 시부터 발병기간 (일)	CTCA E 중증도	연구 약물에 의한 작용	결과
105-013	혈소판 감소증	240/360	215	4	없음	회복/치유
	혈소판 감소증	240/360	247	4	영구적 중단	회복/치유 안됨
	고리파아제 혈증	240/0	356	4	없음	회복/치유
104-015	우울증	360/520	256	3*	영구적 중단	회복/치유 안됨
106-024	메스꺼움	800/680	87	2	일시적 중단	회복/치유
	구토	800/680	87	2	일시적 중단	회복/치유
	설사	800/680	87	3	일시적 중단	회복/치유
	탈수증	800/680	87	2	일시적 중단	회복/치유
	중앙 용해 증후군	800/440	366	3	일시적 중단	회복/치유
	탈수증	800/400	474	3	없음	회복/치유
106-033	홍통	680/680	8	2	일시적 중단	회복/치유
106-045	탈수증	680/440	170	3	일시적 중단	회복/치유
101-047	중성구 감소증	680/680	52	2	일시적 중단	회복/치유
105-056	뇌혈관 장애	680/680	22	4	일시적 중단	회복/치유
	담낭통	680/520	95	3	일시적 중단	회복/치유됐지만 후유증
105-059	고리파아제 혈증	680/680	8	3	일시적 중단	회복/치유
	고리파아제 혈증	680/520	28	3	일시적 중단	회복/치유
	심장 마비	680/360	42	5	영구적 중단	치명적임

[0173]

[0174] \*개체는 연구 약물을 중단한지 약 12주 이후에 죽었다(자살).

[0175] 4번째 주기(240mg/일) 동안에 하나의 개체는 중증의 폐동맥 고혈압 및 우측 심부전이 나타났으며, 사건은 연구자에 따라 TG101348과 관련이 없는 것으로 고려되었다.

[0176] 15의 개체(25%)는 요법의 6주기 동안에 치료를 중단하였다(표 12). 중단 이유는 치료 관련 위해 사건(n = 6); 연구자 결정/병발성 질병(n = 3) 또는 동의 철회(n = 6)를 포함하였다. 요법의 총 24 내지 46주 이후에 위해 사건으로 3명을 포함한 43명의 개체 중 8명(19%)이 연장 연구 동안에 치료를 중단하였다(표 12).

표 12

사망, 독성, 동의 철회, 또는 병발성 질병으로 인한 연구를 중단한 개체

MF-TG101348-001의 중단 이유(표 12A)

개체	시작 용량(mg/일)	종료 시 용량(mg/일)	치료 기간(일)	이유
102-002	30	30	2	연구자 판단: 긴 QTc 간격에 의해 이전에 진단되지 않은 심장병
106-009	120	240	109	환자의 철회 동의
101-011	240	240	100	환자의 철회 동의
102-019	520	520	42	위해 사건: 중성구 감소증(3등급; 관련 가능성이 있음)
102-023	800	680	70	연구자 판단: 재발성 왈덴스트롬(Waldenstrom) 마크로글로불린혈증
104-027	800	680	77	위해 사건: 혈소판 감소증(4등급; 관련 가능성이 있음)
106-028	800	520	44	위해 사건: 혈소판 감소증(4등급; 관련 가능성이 있음)
104-029	680	680	44	위해 사건: 심장 내막염(3등급; 관련 없음), 색전성 뇌졸중(3등급; 관련 없음)
101-032	680	680	8	연구자 판단: 후천성 인자 VIII 억제제
101-040	680	520	24	위해 사건: 설사(3등급; 관련 가능성이 있음)
103-043	680	360	68	환자의 철회 동의
103-046	680	680	26	환자의 철회 동의
102-051	680	600	108	환자의 철회 동의
102-054	680	680	75	환자의 철회 동의
105-059	680	360	27	위해 사건: 심장 마비(5등급; 관련 가능성이 있음)

[0177]

MF-TG101348-002의 중단 이유(표 12B)

개체	시작 용량(mg/일)	종료 시 용량(mg/일)	누적 치료 기간(일)	이유
101-005	60	360	196	연구자 판단: 치료에 대한 반응 부족
106-010	120	520	185	연구자 판단
105-013	240	360	321	위해 사건: 혈소판 감소증(4등급; 관련 가능성이 있음)
104-015	360	520	257	위해 사건: 우울증(3등급; 관련 가능성이 있음)
106-016	360	680	527	연구자 판단: 치료에 대한 반응 부족
104-017	520	200	309	연구자 판단: 질병의 진행
105-021	680	520	357	환자의 철회 동의
101-047	680	320	233	위해 사건: 크레아티닌 증가(2등급; 관련 가능성이 있음)

[0178]

[0179]

3명의 개체가 질병이 진행 중이었으며(연구 시작 및 중단 시의 용량이 나타나 있음), 이때 각각은 중복 심장 내막염(두번째 주기; 680 및 520mg/일), 가속화된 골수 섬유증(13번째 주기; 520 및 200mg/일), 및 백혈병성 전이(두번째 주기; 520 및 520mg/일)와 함께 진행성 간/비장 비대증 및 복수를 앓고 있음.

[0180]

반응은 하기에 나타나 있다.

[0181]

비장 비대증: 비장 반응의 개시는 신속하게 이루어졌으며, 일반적으로는 최초 2 주기 이내에 확인되었다. 여섯 번째 주기 정도에 MTD 지원자 중 65%를 포함하여 36명의 개체(61%)가 촉진성 비장 크기에서의 최소 25% 감소를 경험하였다(처리 의향 분석). 이러한 시점에, 적어도 8주 동안 지속된 촉진성 비장 크기에서의 50% 이상의 감소(즉, IWG-MRT 기준에 따른 임상적 개선("CI"))는 전체 및 MTD 지원자에서 각각 개체의 39% 및 45%인 것으로 관측되었다. MTD 지원자에 대한 치료 주기 당 비장 반응은 도 13에 도시되어 있다. 6주기의 치료를 완료하였던 JAK2V617F 음성 MF를 앓고 있는 4명의 개체 중 3명(75%)은 CI를 달성하였다. CI가 관측된 최저 시작 용량은 240mg/일이었다. 용량 전반에 걸쳐 CI에 대한 평균 시간(범위)은 141일(41 내지 171일)이고, MTD 지원자에게 있어서는 113일(41 내지 170일)이었다. 12번째 주기 정도에 비장 반응(CI)은 전체 및 MTD 지원자에게 있어서 각각



개체의 48% 및 50%로 관측되었다. IWG-MRT 기준 당 비장 반응의 평균(표준 편차) 기간은 전체 및 MTD 지원자에게 있어서 각각 315( $\pm$ 129) 및 288( $\pm$ 76)일이었다.

[0182] 전신 증상: MTD 지원자 중 35명의 개체는 기준선 및 적어도 하나의 주기가 끝날 무렵에 11점 표현법(0(증상의 부재) 내지 10(최악의 상상할 수 있는 증상))으로 조기 포만감, 피로, 식은땀, 기침, 및 소양증의 존재 및 중증도를 시인하였다. 증상은 “부재” (점수: 0), “경미” (점수: 1 내지 3), “보통” (점수: 4 내지 7), 또는 “중증” (점수: 8 내지 10)으로서 분류되었다.

[0183] 조기 포만감은 기준선에서 29명의 개체(85%)에 의해 보고되었다. 2주기(n = 27)의 치료 이후, 56%가 이러한 증상의 완전한 치유를 보고하였다(도 14A). 피로는 기준선에서 26명의 개체(76%)에 의해 보고되었다. 6주기(n = 16) 이후, 63%가 이러한 증상의 개선을 보고하였고, 25%가 이러한 증상의 완전한 치유를 보고하였다(도 14B). 식은땀은 기준선에서 14명의 개체(40%)에 의해 보고되었다. 1주기 이후, 개체의 64%가 이러한 증상의 완전한 치유를 나타냈고, 6주기 이후에 이러한 비율은 89%(n = 9)까지 증가하였다(도 14C). 기침은 기준선에서 13명의 개체(37%)에 의해 보고되었다. 1주기(n = 12) 이후, 75%가 이러한 증상의 개선을 보고하였고, 67%가 이러한 증상의 완전한 치유를 보고하였다. 소양증은 기준선에서 8명의 개체(23%)에 의해 보고되었다. 1주기 이후, 75%가 개선을 보였고, 50%가 완전한 치유를 보고하였다. 전신 증상에서의 반응은 대부분의 예에서 영구적이었다.

[0184] 체중: 6주기 및 12주기 말에 평균 체중은 전체 및 MTD 지원자에 대해 기준선에 비해 안정적이었다 (표 13).

표 13

연구 치료 중 체중 변화

체중(kg)	기준선		6 주기		12 주기	
	전체(n = 57)	MTD 지원자(n = 38)	전체(n = 43)	MTD 지원자(n = 28)	전체(n = 36)	MTD 지원자(n = 26)
평균(범위)	75.6 (48.2-105.2)	77.7 (48.2-96.1)	76.9 (51.4-105.8)	77.7 (51.4-97.6)	76.1 (49.8-106.8)	76.5 (49.8-99.5)
기준선 평균(범위)으로부터의 변화	n/a	n/a	0.4 (-11.7-8.9)	0.6 (-9.2-8.9)	0.7 (-10.7-13.7)	0.35 (-10.7-13.7)

[0185]

[0186] Kg는 킬로그램을 나타내고, n은 개수를 나타내고, MTD는 최대 허용 용량을 나타냄

[0187] 백혈구 증가증 및 혈소판 증가증: 백혈구 증가증( $11 \times 10^9/L$  초과)의 WBC 개수)은 기준에서 33명의 개체(56%)에서 존재하였으며, 이들 중 28명이 6주기의 치료를 완료하였으며, 이들 중 18명이 MTD 지원자에 포함되어 있었다. 6주기 이후, 용량 전반에 걸쳐서 16명의 개체(57%), 및 MTD 지원자 중 13명의 개체(72%)가 정상적인 WBC 개수를 달성하였으며(도 15), 12주기 이후에는 용량 전반에 걸쳐서는 25명 중 14명(56%), 및 MTD 지원자 중 17 중 10명(59%)이 정상적인 WBC 개수를 나타냈다.

[0188] 혈소판 증가증( $450 \times 10^9/L$  초과)의 혈소판 개수)는 용량 전반에 걸쳐서는 10명의 개체(17%), 및 MTD 지원자(n = 37) 중 7명의 개체(19%)에 대해 기준선에서 유의하였으며, 이들 모두는 6주기의 요법을 완료하였다. 이러한 시점에서, 용량 전반에 걸친 개체 및 MTD 지원자 중의 개체의 90% 및 100%가 각각 정상적인 혈소판 개수를 달성하였으며, 12 주기 이후에 용량에 걸친 8명의 개체 중 7명(88%), 및 MTD 지원자 중 6명의 개체 모두는 정상적인 혈소판 개수를 나타냈다.

[0189] JAK2V617F 대립 유전자 존재량: 51명의 개체(86%)가 JAK2V617F 양성이었으며, 평균 (범위) 대립 유전자 존재량은 20%(3% 내지 100% 범위)이고, 이들 중 23명(45%)이 60%의 평균(23% 내지 100%의 범위)을 갖는 “유의한” 대립 유전자 존재량(기준선에서 20% 이상으로 정의됨)을 가졌다. 돌연변이 양성 개체 전체에 있어서, 6주기(p = 0.04) 및 12주기(p = 0.01)의 치료 이후에 JAK2V617F 대립 유전자 존재량의 유의한 감소가 있었다(도 16A 및 도 16B). 6주기 및 12주기의 치료 이후, 평균 (범위) 대립 유전자 존재량은 각각 17%(0% 내지 100% 범위) 및 19%(0% 내지 100% 범위)이었다. 유사하게는, 기준선에서 20% 초과)의 JAK2V617F 대립 유전자 존재량을 갖는 23명의 개체에 있어서, 6주기(p = 0.002) 및 12주기(p = 0.002)의 치료 이후에 JAK2V617F 대립 유전자 존재량에서의 유의한 감소 및 더욱 두드러진 감소가 각각 나타났다(도 16C 및 도 16D). 6주기 및 12주기의 치료 이후, 평균 (범위) 대립 유전자 존재량은 각각 31%(4% 내지 100% 범위) 및 32%(7% 내지 100% 범위)이었다. 6주기 이후,

이러한 시점에 도달한, 기준선에서 대립 유전자 존재량이 20% 초과인 20명의 개체 중 16명(80%)이 평균 61%(6% 내지 96% 범위)의 감소를 나타냈고, 9명의 개체(45%)가 JAK2V617F 대립 유전자 존재량에서 50% 이상의 감소를 나타냈다. 대조적으로, 4명의 개체(20%)는 증가(18%, 21%, 30%, 및 58%)를 나타냈다. 대립 유전자 존재량이 20% 초과인 상기 그룹 중 18명의 개체(78%)가 평균 50%(29% 내지 82% 범위)의 감소로 12주기의 치료를 완료하였으며, 7명의 개체(39%)가 JAK2V617F에서 50% 이상의 감소를 나타냈다. 3명의 개체(17%)는 대립 유전자 존재량에서 증가(7%, 18%, 및 22%)를 나타냈고, 기준선에서 대립 유전자 존재량이 100%인 기타 2명의 개체에서는 어떠한 변화도 없었다.

[0190] 토의: 이러한 연구에서 치료된 유의한 비율의 환자는 징후적인 비장 비대증, 백혈구 증가증, 혈소판 증가증, 및 전신 증상의 신속하고 실질적이며 영구적인 제어를 경험하였다. 또한 활성을 변경하는 질병에 대한 가능성을 나타내는 유전체 질병 존재량에서의 유의한 감소에 대한 증거는 없었다. JAK2V617F 음성인 MF 환자에서의 반응도 없었다. 이러한 연구에서 개체가 MPL, LNK 또는 아직 공지되지 않은 대립 유전자와 같은 JAK-STAT 신호 전달 경로에서의 기타 돌연변이를 갖는 지의 여부에 대해서는 공지되어 있지 않다(Pardanani AD 등, Blood 108:3472-3476, 2006; Oh ST 등, Blood First Edition Paper, prepublished online April 19, 2010; DOI 10.1182/blood-2010-02-270108 2010; Pardanani A 등, Leukemia In press: 2010).

[0191] 임상적 연구 결과에 따르면, TG101348 요법은 이전의 용량 감소 또는 테이퍼링(tapering) 없이 중단될 수 있는 것으로 나타났다. 치료를 그만둔 개체(더욱 최근 날짜에 다시 시작하는 지의 여부)는 “사이토카인 반등”을 경험하지 못했다. 이는 이전의 용량 감소 없이는 치료가 중단될 수 있다는 것을 보여준다.

[0192] 골수 섬유증의 배경에서 사이토카인 반등은 TG101348 요법이 아닌 요법을 받은 환자에서 발생하였던 현상이고, 환자는 임의의 이유 때문에 치료를 그만 두었다. 몇몇의 경우, 치료를 그만둔 환자는 급성 비장 크기의 확장 및 전신 증상의 재발을 포함한 중증의 증상을 경험하였다. 몇몇의 경우에는 치료를 그만둔 환자는 생명을 위협하는 혈액학적 장애를 경험하였다(Wadleigh and Tefferi, Clinical Advances in Hematology & Oncology, 8:557-563, 2010).

[0193] 중요하게도, MF에서 JAK-STAT 경로의 소분자 억제제 중에서 TG101348은 JAK2V617F 돌연변이 대립 유전자 존재량에서 유의하고 지속적인 감소를 유도하는 이의 능력에서 특출한 것으로 나타났다. 임의의 이론과 결부되는 것을 원치 않은 채, 질병 존재량에 대한 JAK2 억제 효과는, JAK2뿐만 아니라 JAK1에 대해 부정확한 활성을 갖는 JAK 패밀리 길항제에 대한 반응에서 중요한 역할을 할 수 있는 간접적인 항-사이토카인 효과와는 대조되는 바와 같이, TG101348에 의한 골수 섬유증의 임상적 효능의 증거에 대한 기반인 것으로 나타났다. 이에 대한 지지로서 TG101348의 치료 과정 도중에 기준선에 대해 염증 유발 사이토카인(인터류킨(“IL”)-6, IL-2, IL-8, 및 TNF- $\alpha$ )의 수준에서의 일관된 변화는 없었다(도 17). JAK2에 대한 TG101348의 부정확한 활성과는 대조적 및 일관적으론, 기준선에 대한 혈청 EPO의 증가, 및 보다 넓은 의미에서 TPO 수준에서의 증가는 치료 개시 이후에 관측되었다(데이터 미도시).

[0194] TG101348에 대한 DLT(중증 고리파아제 혈증과 더불어 무증후성 고아밀라아제 혈증)는 닐로티니브(nilotinib)를 포함한 기타 소분자 억제제에 의해 관측되었다(Kantarjian HM 등, Blood 110:3540-3546, 2007). 위장 위해 사건은 이러한 연구에서 빈번하였지만, 오직 하나의 개체에서 치료 중단의 원인이 되었다. 이들 증상은 첫번째 용량 투여 이후의 가능한 한 초기에 나타났고, 명확한 용량 의존성 관계의 증거가 되었다. TG101348의 골수 억제 효과도 또한 용량 의존적이었다.

[0195] TG101348의 MTD(680mg/일)가 가장 효율적인 용량일지라도, 이는 또한 가장 높은 위해 사건의 발생과 관련이 있었다. 따라서 더욱 낮은 시작 용량(예를 들어, 400 내지 500mg/일)은 최적의 위험/이점 균형을 제공할 수 있다. 게다가, 골수 섬유증이 이종성 질병이기 때문에 역학적 투여 계획은 환자 특이적 최적 용량을 확인하기 위한 가능성을 극대화할 수 있다.

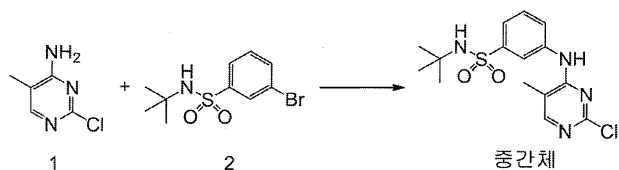
[0196] 이들 관측에 따르면, MF 이외에도 TG101348은 또한 PV 및 ET의 치료에 대한 가능성을 가질 수 있는 것으로 제시된다.

[0197] **실시예 4: TG101348의 합성**

[0198] 실시예 4.1: N-tert-부틸-3-(2-클로로-5-메틸-피리미딘-4-일아미노)-벤젠설폰아미드(중간체)



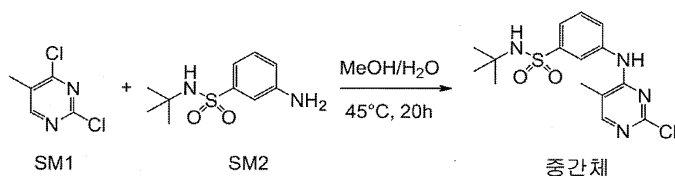
## [0199] 실시예 4.1(a)



[0200]

[0201] 2-클로로-5-메틸-피리미딘-4-일아민(1)(0.4 g, 2.8mmol), 3-브로모-N-tert-부틸-벤젠설포아미드(2)(1.0g, 3.4mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.17g, 0.19mmol), 설프로스(Xantphos, 0.2g, 3.5mmol) 및 탄산세슘(2.0g, 6.1mmol)의 혼합물을 다이옥산(25 mL)에서 현탁하고, 3시간 동안 아르곤 분위기 하에서 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM(30mL)로 희석하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc에 녹이고, 고체가 침전할 때까지 헥산을 첨가하였다. 여과 이후에 표제 화합물(1.2g, 98%)을 얻은 갈색 고체로서 수득하였다. 이는 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. MS(ES<sup>+</sup>): m/z 355(M+H)<sup>+</sup>.

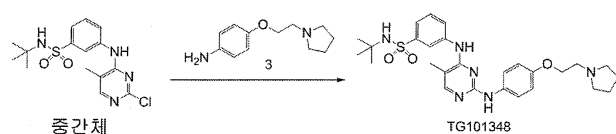
## [0202] 실시예 4.1(b)



[0203]

[0204] 중간체는 하기 단계에서 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(SM1) 및 N-t-부틸-3-아미노벤젠설포아미드(SM2)로부터 합성되었다: (1) MeOH(6.7UOa) 및 SM1(Combi Blocks)(UOa)을 혼합한다; (2) SM2(1.15UOa, 082 등가량) 및 H<sub>2</sub>O(8.5UOa)를 첨가한다; (3) N<sub>2</sub> 하에 45°C에서 20시간 동안 2% 미만의 IPC CPL SM2를 가열한다; (4) 20°C로 냉각한다; (5) N<sub>2</sub> 하에 원심분리한다; (6) H<sub>2</sub>O(2.1UOa) + MeOH(1.7UOa)로 세척한다; (7) H<sub>2</sub>O(4.3UOa) + MeOH(3.4UOa)에서 고체를 혼합한다; (8) N<sub>2</sub> 하에 원심분리한다; (9) H<sub>2</sub>O(2.1UOa) + MeOH(1.7UOa)로 세척한다; (10) 45°C에서 진공 하에 15시간 동안 건조한다. 수득된 **중간체**의 질량: 49.6kg(UOb); 수율: 79%; 및 OP: 99.6%.

[0205] **실시예 4.2:** N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]아미노}피리미딘-4-일)아미노]벤젠설포아미드



[0206]

## [0207] 실시예 4.2(a)

[0208] 아세트산(3 mL) 중의 N-tert-부틸-3-(2-클로로-5-메틸-피리미딘-4-일아미노)-벤젠설포아미드(**중간체**)(0.10g, 0.28mmol) 및 4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐아민(3)(0.10g, 0.49mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응관에 넣고 밀봉하고, 150°C에서 20분 동안 마이크로파로 조사하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 캡을 제거하고, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 HPLC로 정제하고, 수집된 분획을 조합하여 농축 NaHCO<sub>3</sub> 용액(30mL)에 넣었다. 조합된 수성층을 EtOAc(2×30mL)로 추출하고, 조합된 유기층은 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축하고, 얻어진 고체를 최소량의 EtOAc에서 용해하고, 고체가 침전할 때까지 헥산을 첨가하였다. 여과 이후, 표제 화합물은 백색 고체로서 수득하였다 (40 mg, 27%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.12 (s, 9H), 1.65-1.70 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.46-7.53 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 525 (M+H)<sup>+</sup>.

[0209] **실시예 4.2(b)**

[0210] N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-{[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐] 아미노}피리미딘-4-일)아미노] 벤젠설포아미드 중 염산염 일수화물을 하기 단계 (A) 및 단계 (B) 이후에 4-[2-(1-피롤리딘일)에톡시] 아닐린 중염산염(SM3) 및 중간체로부터 제조되었다.

[0211] SM3으로부터 SM3(3)의 유리 염기의 제조인 단계 (A)는 단계 (1) 내지 단계 (9)를 포함하고 있다: (1) H<sub>2</sub>O(9UOb)에서 NaOH(0.42UOb)를 용해한다; (2) N<sub>2</sub> 하에 20℃ 미만으로 냉각시킨다; (3) TBME(6UOb)를 첨가한 후 SM3(말라디(Malladi) 약물)(1.06UOb)을 첨가한다; (4) 20mn 이상에서 혼합한 후 정지시킨다; (5) 수성 Ph를 고갈시킨 후 TBME(3UOb)에 의해 추출한다; (6) 유기 Ph를 조합한다; (7) 40℃ 미만의 온도에서 진공 하에 오일로 농축한다; (8) IPA(2.5UOb)에서 용해한다; (9) 건조 추출물(23%)를 산정한다.

[0212] 단계 (B)는 단계 (1) 내지 단계 (6)을 포함하고 있다: (1) IPA(10.5UOb) 및 **중간체**(UOb)를 혼합한다; (2) SM3(0.75UOb, 1.33 등가량/중간체)의 유리 염기를 첨가한다; (3) 농축 HCl(0.413UOb)을 첨가한다; (4) N<sub>2</sub> 하에 70℃에서 20시간 동안 2% 미만의 IPC CPL 중간체를 가열한다; (5) 20℃ 미만으로 냉각시킨다; (2) N<sub>2</sub> 하에 원심 분리한다; (3) IPA(3UOb)를 세척한다; (4) 50℃에서 26시간 동안 진공 하에 건조시킨다; (5) 분쇄기(Fitzmill 1)에서 덩어리를 제거한다; (6) 폴리백(×2)/폴리드럼. 수득된 TG101348 중염산염 일수화물의 질량: 83.8kg; 수율: 98%; 및 OP: 99.5%.

[0213] **실시예 5: TG101348의 캡슐 형태 및 TG101348의 제조 공정**

[0214] TG101348 의약품은 10mg, 40mg, 및 200mg의 캡슐 강도로서 제공되었으며, 이의 중량은 TG101348의 활성(즉, 유리 염기) 부분의 양에 대해 개시되어 있다. TG101348 의약품 캡슐의 각각의 강도의 정량적 조성이 표 14에 나열되어 있다.

**표 14**

TG101348 의약품 캡슐의 모든 성분 및 이의 10mg, 40mg, 및 200mg 강도에 대한 단위 규격의 목록

성분 및 품질 표준(및 적용 가능한 경우의 등급)	기능	단위 규격		
		TG101348 10mg 캡슐	TG101348 40mg 캡슐	TG101348 200mg 캡슐
TG101348(약물 재료)*	활성 성분	11.73mg	46.90mg	234.80mg
규화된 미세결정 셀룰로오스 (프로솔브 (Prosolv) SMCC 90HD®)†	충진제/희석제	121.92mg	448.10mg	356.70mg
푸마르산 스테아릴나트륨 (Pruv®)	윤활제	1.35mg	5.00mg	6.00mg
총 캡슐 충진 중량	NA	135.00mg	500.00mg	597.50mg
경질 젤라틴 캡슐	용기	1정의 캡슐(백색 불투명, 크기 3, 각 캡슐은 48±3 mg임)	1정의 캡슐(백색 불투명, 크기 00, 각 캡슐은 118±7mg임)	1정의 캡슐(스웨디시 오렌지색, 불투명, 크기 00, 각 캡슐은 118±7mg임)

[0215]

[0216] \* 사용된 TG101348 약물 재료 로트(lot)의 순도에 기초하여 완전한 효능을 수득하도록 조절됨.

[0217] † 총 캡슐 충진 중량이 일정하다는 것을 확실케 하기 위해 모든 성분의 중량을 수용하도록 조절됨.

[0218] USP = 미국 약전; NF = 국제 처방집; EP = 유럽 약전; JP = 일본 약전; NA = 적용 불가능.

[0219] 배치(batch) 당 기준에 따라 각 캡슐 강도에 대한 제조 공정에서 사용되었던 성분은 표 15에 나타나 있다.

표 15

투여 형태의 제조를 위한 모든 성분의 목록

강도(표지 클레임)	TG101348 10mg 캡슐	TG101348 40mg 캡슐	TG101348 200mg 캡슐
배치 크기	1,620.000g	6,000.000g	5,975.000g
성분 및 품질 표준(및 적용 가능한 경우의 등급)	배치당 양(g)	배치당 양(g)	배치당 양(g)
과립내 성분			
TG101348*	140.780	562.800	2,348.175
규화된 미세결정 셀룰로오스(프로솔브 SMCC 90HD)†	214.160	856.800	3,567.075
스테아릴푸마르산나트륨(Pruv)	3.560	14.400	59.750
과립외 성분			
규화된 미세결정 셀룰로오스(프로솔브 SMCC 90HD)	1248.860	4,520.400	포함되지 않음
스테아릴푸마르산나트륨(Pruv)	12.640	45.600	포함되지 않음
총 OF 과립내 성분+과립외 성분			
총 배치 중량	1,620.000g	6,000.000g	5,975.000g
캡슐 외피			
캡슐 외피 유형	경질 젤라틴	경질 젤라틴	경질 젤라틴
캡슐 크기	크기 3	크기 00	크기 00
캡슐 색깔	백색, 불투명	백색, 불투명	스웨디시 오렌지 색, 불투명
총 배치 규모(캡슐)	12,000	12,000	10,000

[0220]

[0221]

\* 사용된 TG101348 약물 재료 로트(lot)의 순도에 기초하여 완전한 효능을 수득하도록 조절됨.

[0222]

† 총 캡슐 충전 중량이 일정하다는 것을 확실케 하기 위해 모든 성분의 중량을 수용하도록 조절됨.

[0223]

TG101348 캡슐의 제조 공정은 하기에 개시되어 있다:

[0224]

A. 과립내 성분의 건조 과립화(3개의 의약품 강도 모두에 대해 수행됨): 1. TG101348 및 과립내 푸마르산 스테아릴나트륨은 5분 동안 V형 블렌더 내에서 블렌딩하였다. 2. 상기 블렌드를 원형의 18 메쉬 스크린 및 원형의 추진기가 구비된 원뿔형 분쇄기에 통과시켰다. 상기 블렌드를 V형 블렌더 내로 다시 충전하였다. 3. 과립내 규화된 미세결정 셀룰로오스는 20 메쉬 스크린을 통해 걸러내고, 상기 블렌더에 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 블렌딩하였다. 4. 상기 블렌드를 롤러 압축기에 통과시켰다. 5. 롤러 압축된 리본을 원형의 16 메쉬 스크린 및 원형의 추진기가 구비된 원뿔형 분쇄기에 통과시켰다. 6. 분쇄된 물질을 5분 동안 V형 블렌더 내에서 블렌딩하였다. 7. 샘플 채취기를 이용하여 공정 검사(in-process check, IPC) 샘플을 V형 블렌더로부터 회수하였다. 샘플에 대해 효능 분석을 수행하였다.

[0225]

B. 과립외 성분의 첨가(10mg 캡슐 및 40mg 캡슐에 대해 수행됨): 1. 과립의 효능(상기 A의 단계 7)이 98 내지 102%(w/w) 공칭값에서 벗어난 경우, 그에 따라 과립외 규화된 미세결정 셀룰로오스가 조절된다. 2. V형 블렌더에 TG101348 디-HCl 일수화물/규화된 미세결정 셀룰로오스/푸마르산 스테아릴나트륨 과립(상기 A)을 충전하였다. 3. 20 메쉬 스크린을 통해 과립외 규화된 미세결정 셀룰로오스를 거르고, V형 블렌더에 첨가하였다. 4. 과립외 푸마르산 스테아릴나트륨을 V형 블렌더에 첨가하였다. 5. 과립내 및 과립외 성분을 15분 동안 블렌딩하였다. 6. 샘플 채취기를 이용하여 IPC 샘플을 V형 블렌더로부터 회수하고, 효능을 분석하였다.

[0226]

C. 캡슐 충전(3개의 의약품 강도 모두에 대해 수행됨): 1. 효능(200mg 캡슐의 경우에 상기 A의 단계 7, 또는 10mg 및 40mg 캡슐의 경우에 상기 B의 단계 6)이 98 내지 102%(w/w) 공칭값에서 벗어난 경우, 그에 따라 상기 캡슐 충전 중량을 조절하였다. 2. 제조된 물질을 자동 캡슐 충전 기기를 이용하여 상기 제조된 물질을 캡슐화하였다. 상기 제조된 캡슐을 병에 담고, 20 내지 28°F(68 내지 82°C) 및 주위 습도에서 저장하였다.

[0227]

함량 균일성 및 용해도를 검토하였다. HPLC 방법의 실증은 1분석자/분석자 당 1작동 설계(one-analyst, one-

run-per-analyst design)를 이용하여 수행되었으며, 특이성, 민감성, 정밀도, 정확성, 충실도 및 샘플 안정성에 대해 요구된 모든 기준을 충족시켰다. 특이성은 TG101348과 이와 관련된 화합물, 중간체 및 분해물(degradant) (강제 분해 연구에서 확립됨) 사이의 피크 분해능을 비교함으로써 평가되고 확인되었다. 정량화의 한계 및 검출의 한계는 각각 0.10 µg/mL 및 0.03 µg/mL TG101348에서 확립되었다. 함량 균일성에 대한 정밀도는 표적 검정 농도에서 제조된 10mg 및 200mg 강도 캡슐의 6회 주사를 통해 평가되었다. RSD 결과는 10mg 및 200mg 강도 캡슐에 대해 각각 3.7% 및 5.8%이었다. 용해도에 대한 정밀도는 10mg 및 200mg 강도 캡슐의 용해 시점에서 6회 주사를 통해 평가되었다. 모든 강도 및 상응하는 시점에 대한 상대적인 표준 편차(“RSD”) 결과는 충분히 실증 프로토콜에 규명되어 있는 허용 기준(±10%) 내에 있었다. 정확성(10mg 및 200mg 강도 캡슐에 대해 플라시보 용액에 혼합된 분석물의 회수에 의해 정의됨)은 표적 검정 표준 농도의 70%, 100% 및 130%에서 평가되었다. 모든 측정에 대한 회수값은 실증 프로토콜에 규명되어 있는 허용 기준(93%-105%) 내에 있었다. 충실도는 표적 검정 표준 농도의 50% 내지 120% 범위에 걸쳐 증명되었으며, 1.00의 r2를 나타냈다. 샘플 안정성 및 방법 확실성은 방법 실증 도중에 증명되었다.

#### [0228] 실시예 6: TG101348에 대한 제형 연구

[0229] N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐] 아미노}피리미딘-4-일)아미노] 벤젠설포나미드 디-HCl 일수화물 염에 대한 제형 연구를 수행하였다.

#### [0230] 캡슐 외피와 N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐] 아미노}피리미딘-4-일)아미노] 벤젠설포나미드 디-HCl 일수화물 염의 상용성

[0231] N-tert-부틸-3-[(5-메틸-2-[[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐] 아미노}피리미딘-4-일)아미노] 벤젠설포나미드 디-HCl 일수화물 염(TG101348 디-HCl 일수화물)의 부식성/산성 성질이 디-HCl 염의 잠재적인 부식성/산성 성질로 인해 캡슐과 비상용성일 수 있는지의 여부는 공지되어 있지 않았다.

[0232] 경질 젤라틴 및 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC) 캡슐 외피(크기 #00250)는 250mg의 TG101348 디-HCl 일수화물과 함께 충전되었다. 상기 충전된 캡슐은 가속화 안정성(40°C/75% 상대적인 습도(RH) 및 25°C/60% RH) 상에 예치되었다. 상기 캡슐은 30mL(1온스) 갈색 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병에 패키징하였다. 안정성 연구를 위한 제형 및 가속화 안정성 프로토콜의 요약은 표 16에 나타나 있다.

표 16

제형	(i) 250mg으로 충전된 크기 #00 경질 젤라틴(백색 불투명) 캡슐 <sup>(1)</sup> (ii) 250mg으로 충전된 크기 #00 경질 HPMC(백색 불투명) 캡슐 <sup>(1)</sup>			
로트 번호	191-031A: 25°C/60% RH에 저장된 젤라틴 캡슐 충전물 191-031B: 40°C/75% RH에 저장된 젤라틴 캡슐 충전물 191-031C: 25°C/60% RH에 저장된 HPMC 캡슐 충전물 191-031D: 40°C/75% RH에 저장된 HPMC 캡슐 충전물			
저장 조건	시점(주)			
	t = 0	t = 1주	t = 2주	t = 3주
40°C/75% RH	1정의 캡슐	1정의 캡슐	1정의 캡슐	1정의 캡슐
25°C/60% RH		1정의 캡슐	1정의 캡슐	1정의 캡슐
주석				
저장	날젠(Nalgene): 30mL(1온스) 주둥이가 넓은 갈색 HDPE 동일한 병 내의 각 조건에서 각 제형에 대한 저장 캡슐			
외관/검정/불순물	작업량(pull) 당 1정의 캡슐			

[0233] (1) 83.78%의 유리 염기 검정 함량. 250mg의 TG101348이 209.45mg의 유리 염기에 상응함.

[0234] TG101348 디-HCl 일수화물은 경질 젤라틴 캡슐과 상용성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 연구 시점(t = 1주, 2주 및 3주)에 걸쳐 특성(외관, 검정, 불순물)에서 어떠한 인지 가능한 변화도 관측되지 않았다.

#### [0235] 충전제 및 윤활제와 약물 재료 블렌드의 상용성

[0236] 제형 블렌드의 기질은 4종의 충전제 및 2종의 윤활제와 TG101348 디-HCl 일수화물의 상용성을 연구하기 위해 설계되었다(표 17). 500 µm 체를 통해 모든 성분을 미리 스크리닝하고, Turbula T2B 블랜더를 이용하여 22rpm에서 10분 동안 윤활제를 제외한 모든 성분을 블렌딩하고, 500 µm 체를 통해 상기 블렌드를 스크리닝하고, 10분 동안

블렌딩하고, 유효제(중량이 조절됨)을 첨가하고, 5분 동안 블렌딩함으로써 각 2.5g의 규모로 블렌드를 제조하였다. 상기 블렌드를 제조하고, 일차 조건(60℃/주위 습도) 및 예비 조건(40℃/75% RH, 25℃/60% RH, 및 5℃) 하에 30mL 갈색 HDPE 병에 저장하였다. 가속화 안정성 프로토콜의 요약 요약은 표 18에 나타나 있다. 연구 과정 동안에 특성(외관, 검정, 불순물)에서 어떠한 인지 가능한 변화도 없었다.

표 17

성분	제형(%w/w)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	대조군
TG101348 디-HCl 일수화물 <sup>(1)</sup>	50.46 %	50.46 %	50.4 6%	50.46 %	50.46 %	50.4 6%	50.46 %	50.4 6%	100%
락토오스 (Fast-Flo)	48.54 %	48.54 %	-	-	-	-	-	-	-
만니톨 (Parateck M200)	-	-	48.5 4%	48.54 %	-	-	-	-	-
MCC(Avicel PH102)	-	-	-	-	49.04 %	49.0 4%	-	-	-
MCC(프로솔브 90 HD)	-	-	-	-	-	-	49.04 %	49.0 4%	-
스테아린산마그네슘	1.0%	-	1.0%	-	0.5%	-	0.5%	-	-
스테아릴푸마르산나트륨 (Pruv)	-	1.0%	-	1.0%	-	0.5%	-	0.5%	-

<sup>(1)</sup> 유리 염기 검정 함량이 81.26%(제형 중의 유리 염기 41.00% w/w에 상응함)인 TG101348에 기초함.

표 18

저장 조건	시점(주)				
	t = 0	t = 1주	t = 2주	t = 4주	t = 12주
60℃/주위 습도	X	X	X	X	X
40℃/75% RH		O	O	O	O
25℃/60% RH		O	O	O	O
5℃		O	O	O	O
주석					
저장	날젠: 30mL(1온스) 주둥이가 넓은 갈색 HDPE 동일한 병 내의 각 조건에서 각 제형에 대한 저장 캡슐				
시험	시각적 외관/검정/불순물				

○ = 최적.

캡슐 중 분말 개발

부형제 선택

4종의 충전제(락토오스, 만니톨, 미세결정 셀룰로오스(MCC) Avicel PH102 및 MCC 프로솔브 90 HD) 및 2종의 유효제(스테아린산마그네슘 및 푸마르산 스테아릴나트륨(Pruv))에 대한 TG101348 디-HCl 일수화물의 건식 블렌드의 부형제 상용성 시험(표 17)에서는 어떠한 상용성도 나타나지 않았다. 프로솔브 SMCC 90HD(즉, 규화된 미세결정 셀룰로오스) 및 락토오스 Fast-Flo(즉, 분무 건조된 락토오스 일수화물)는 직접 건식 블렌딩 공정에 적용이 용이한 특성에 기초하여 추가 시험을 위해 충전제로서 선택되었다. 스테아린산마그네슘(식물성 등급) 및 Pruv는 추가의 시험을 위해 유효제로서 선택되었다. 모든 부형제는 고체의 경구 투여 형태로 사용이 승인된 세계적인 조절물질이다(USA, 유럽 연합, 및 일본).



[0245] 건식 분말 공정 개발을 위한 적합성

[0246] 원형/과립형 외관을 갖는 입자를 갖는 TG101348 디-HCl 일수화물, 규화된 미세결정 셀룰로오스(프로솔브 SMCC 90HD) 및 푸마르산 스테아릴나트륨(Pruv)의 정확한 밀도는 헬륨 비중 측정기(pycnometer, Micromeritics Accupyc 1340)를 이용하여 측정하였다. 약물 재료 및 부형제(충진제/희석제)의 정확한 밀도는 잘 부합하는 것으로 나타났다.

[0247] 캡슐 제형

[0248] 안정성 평가를 위한 프로토타입(prototype) 캡슐 제형의 “기질”이 설계되어 표 19에 요약되어 있다. 2개의 투여 강도, 즉 10mg 및 125mg가 선택되었다.

표 19

	프로토타입 제형							
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
건식 블렌드								
성분	조성(%w/w)							
TG101348 디-HCl 일수화물 <sup>(1)</sup>	49.37	49.37	49.37	49.37	49.37	49.37	49.37	49.37
프로솔브 SMCC 90HD	50.13	50.13	50.13	50.13	-	-	-	-
락토오스 Fast-Flo	-	-	-	-	49.63	49.63	49.63	49.63
스테아린 산마그네슘	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
총	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
캡슐 충진물								
캡슐 유형	젤라틴 크기 #00	젤라틴 크기 #00	HPMC 크기 #00	HPMC 크기 #00	젤라틴 크기 #00	젤라틴 크기 #00	HPMC 크기 #00	HPMC 크기 #00
캡슐 색깔	백색 불투명	백색 불투명	백색 불투명	백색 불투명	백색 불투명	백색 불투명	백색 불투명	백색 불투명
캡슐 충전물	24.39mg의 블렌드 충전물	304.86mg의 블렌드 충전물	24.39mg의 블렌드 충전물	304.86mg의 블렌드 충전물	24.39mg의 블렌드 충전물	304.86mg의 블렌드 충전물	24.39mg의 블렌드 충전물	304.86mg의 블렌드 충전물
용량								
용량(mg, 즉, 유리 염기)	10mg	125mg	10mg	125mg	10mg	125mg	10mg	125mg

[0249]

[0250] <sup>(1)</sup> 83.05%의 유리 염기 검정 함량(제형 중의 유리 염기 41.00% w/w에 상응함)에 기초함.

[0251] 가속화 안정성 시험 프로토콜

[0252] 표 20에는 상기 캡슐 프로토타입에 대해 적용된 가속화 안정성 프로토콜이 요약되어 있다. 연구 시점(40℃/75% RH 및 25℃/60% RH에서 t = 1주, 2주, 4주 및 8주)에 걸쳐 특성(외관, 검정, 불순물, 및 시험관내 용해)에서 어떠한 인지 가능한 변화도 관측되지 않았다. 이들 결과에 기초하여 프로토타입 P2 및 P6을 추가의 평가를 위해 선택되었다.

표 20

저장 조건	시점(주)				
	t = 0	2주	4주	8주	부대조항
40℃/75% RH	16정의 캡슐	5정의 캡슐	5정의 캡슐	5정의 캡슐	7정의 캡슐
25℃/60% RH	16정의 캡슐	5정의 캡슐	5정의 캡슐	5정의 캡슐	7정의 캡슐
<b>주석</b>					
저장	개별적으로 각각의 작업량을 개별 병에 저장한다 날진: 30mL(1온스) 주둥이가 넓은 갈색 HDPE				
외관/검정/불순물	작업량 당 2정의 캡슐				
시험관내 용해	작업량 당 3정의 캡슐				
주해	시험관내 용해 방법의 개발을 위한 지원을 포함시키기 위한 t = 0 용 16정의 캡슐				

[0253]

[0254]

시험관내 용해 성능 고려사항

[0255]

시험관내 용해 시험 시에 젤라틴 캡슐 외피(P1, P2, P5 및 P6) 내로 충전된 프로토타입 제형은 15분 이내에 85% 초과 의 약물 방출을 증명하였다. HPMC 캡슐 외피(예를 들어, P3, P4, P7 및 P8) 내로 충전된 프로토타입 제형은 전형적으로 60 분 이내에 60% 미만의 약물 방출을 증명하였다. 따라서 HPMC 캡슐에서의 프로토타입은 t = 0 시험 범주를 넘어서 진행되지 않았다.

[0256]

흡수 증강제 캡슐의 개발

[0257]

TG101348은 Caco-2 투과성 데이터에 기초하여 “낮은” 투과성과 “높은” 투과성 사이의 경계선 상에 존재한다. 게다가, 다중 종에서의 생체 적합성은 전형적으로 20 내지 25%였다. 따라서 “흡수 증강제”가 적절한 생체 적합성을 달성하기 위해 제형에서 요구될 수 있는지의 여부는 공지되어 있지 않았다.

[0258]

부형제의 선택

[0259]

상술한 부형제 상용성에 기초하여 규화된 미세결정 셀룰로오스(프로솔브 SMCC 90HD)는 흡수 증강 제형을 위한 일차 충전제/담체 부형제로서 사용되었다. 4종의 흡수 증강 부형제 후보물질이 추가의 시험을 위해 선택되었다 (표 21).

표 21

흡수 증강 부형제	부형제 제조사	흡수 증강 기작
비타민 E D-α-토코페릴 폴리메틸렌 글리콜 숙시네이트(비타민 E TPGS)	이스트만 케미컬 컴퍼니(Eastman Chemical Company)	액체 부형제(계면 활성제), P-당단백질(PGP) 억제제
Gelucire 44/14 (PEG-32 글리세릴 laurate)	가테포세 에스.에이.(Gattefossé S.A.)	액체 부형제(양친매성 물질)
플루로닉 F127	바스프 케미컬 컴퍼니(BASF Chemical Company)	중합체성 양친매성 계면 활성제/미셀 가용화 /P-당단백질(PGP) 억제제
글리세릴 모노스테아레이트 40-55	가테포세 에스.에이.	액체 부형제(유제) P-당단백질(PGP) 억제제

[0260]

[0261]

제형 및 제조 공정

[0262]

표 22에는 시험된 흡수 증강 제형이 요약되어 있다. 직접적인 블렌드 제조 공과는 대조되는 바와 같이 용융과립화는 제형을 제조하기 위해 선택되었다.

표 22

	흡수 증강제 제형			
	A	B	C	D
<b>과립</b>				
성분	조성(%w/w)			
TG101348 디-HCl 일수화물 <sup>(1)</sup>	50.17%	50.17%	50.17%	50.17%
비타민 E TPGS	25.00%	-	-	-
겔루시르(Gelucire) 44/14	-	25.00%	-	-
플루로닉 F127	-	-	3.33%	-
글리세릴 모노스테 아레이트	-	-	-	3.33%
프로솔브 SMCC 90HD	24.33%	24.33%	46.00%	46.00%
스테아린산마그네슘	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
<b>캡슐 충전물</b>				
캡슐 유형	젤라틴 크기 #00	젤라틴 크기 #00	젤라틴 크기 #00	젤라틴 크기 #00
캡슐 색깔	백색 불투명	백색 불투명	백색 불투명	백색 불투명
캡슐 충전물	300mg의 과 립	300mg의 과 립	300mg의 과 립	300mg의 과 립
<b>용량</b>				
용량(mg, 즉 유리 염기)	125mg	125mg	125mg	125mg

[0263]

[0264] <sup>(1)</sup> 유리 염기 검정 함량이 83.05%(제형 중의 유리 염기 41.67% w/w에 상응함)인 TG101348에 기초함.

[0265] 교차 비글견 PK 연구

[0266] 교차 비글견 PK 연구는 5종의 제형을 시험함으로써 수행되었다: 후술된 바와 같은 1종의 경구용 용액, 흡수 증강제가 존재하지 않은 2종의 캡슐 제형, 및 흡수 증강제가 존재하는 2종의 캡슐 제형.

[0267] 5마리의 비글견에 125mg의 TG101348 용량으로 각 제형을 투여하거나, 평균 체중에 기초하여 약 11mg/kg의 양으로 투여하였으며, 이때 투여 기간 사이에 1주의 “세척”을 수행하였다. 투여된 제형은 표 23에 요약되어 있다.

표 23

단계	용량	제형	용량 강도	투여량	수집된 기질
1	경구용 용액	수성 0.5% MC, 6.25mg/mL	125mg	20mL	혈장
2	프로토타입 캡슐 P2	49.37%의 TG101348 Lot K-18, 50.13%의 프로솔브 SMCC 90HD 및 0.5%의 스테아린산마그네슘의 건식 블렌드를 함유한 캡슐 충전물	125mg	1정의 캡슐	혈장
3	프로토타입 캡슐 P6	49.37%의 TG101348 Lot K-18, 49.63%의 락토오스 Fast-Flo 및 1.0%의 스테아린산마그네슘의 건식 블렌드를 함유한 캡슐 충전물	125mg	1정의 캡슐	혈장
4	프로토타입 캡슐 A	50.17%의 TG101348 Lot K-18, 3.33%의 글리세릴 모노스테아레이트, 46.00%의 프로솔브 SMCC 90HD 및 0.5%의 스테아린산마그네슘으로 구성된 과립을 함유한 캡슐 충전물	125mg	1정의 캡슐	혈장
5	프로토타입 캡슐 D	50.17%의 TG101348 Lot K-18, 25.00%의 비타민 E TPGS, 24.33%의 프로솔브 SMCC 90HD 및 0.5%의 스테아린산마그네슘으로 구성된 과립을 함유한 캡슐 충전물	125mg	1정의 캡슐	혈장

[0268]

[0269]

4정의 캡슐 제형 모두가 즉시 방출 특징을 나타냈으며, 이는 참고용 용액 용량에 대한 생체 등가성을 증명한 것이다. 따라서 인간 Caco-2 세포에서의 경계 투과성 및 다양한 동물종에서의 20 내지 25% 생체 적합성에도 불구하고, 흡수 증강제 제형이 없는 캡슐 제형은 즉시 방출 특징을 증명하였다.

[0270]

#### 공정 개발

[0271]

#### 약물 재료 입자 형태

[0272]

둥글고 과립성 입자(평균 입자 크기: 약 25  $\mu\text{m}$ ) 내지 소형 바늘의 입자(평균 입자 크기: 약 7 내지 10  $\mu\text{m}$ )에 이르는 서로 상이한 입자 형태는 약물 재료의 상이한 로트 사이에서 밝혀졌다. 바늘 형태는 고도로 정적인 것으로 밝혀졌으며, 이는 의약품 제조에 악영향을 미칠 수 있고 또한 의약품의 함량 균일성에 악영향을 미칠 수 있다.

[0273]

#### 건식 과립화 공정

[0274]

평균 입자 크기가 25  $\mu\text{m}$ 인 둥글고 과립성인 입자를 갖는 약물 재료를 이용하여 개발된 초기 제형은 TG101348 약물 재료와 충전제의 중량 비율이 50:50이었으며, 율활제도 0.5% w/w의 양으로 존재하였다. 롤러 압축 이전에 약물, 충전제 및 율활제의 블렌드가 제조되었다. 여기에서 개시된 바와 같이, 상기 약물 재료는 제형 부형제와 블렌딩되기 전에 공-분쇄기(co-mill)에 통과시켜 덩어리를 분쇄하였다. 작은 바늘을 구비한 약물 재료는 저장 시에 응집하는 경향이 높다는 것을 증명하였다. 작은 바늘을 구비한 약물 재료의 응집 이후, 유의한 재응집 또는 '덩어리화'가 거의 즉각적으로 발생할 수 있었다. 이러한 재응집은 분쇄 이전에 약물을 율활제와 블렌딩함으로써 유의하게 감소되었다.

[0275]

TG101348 디-HCL 일수화물의 초기 제형은 0.5% w/w의 율활제와 함께 TG101348 약물 재료 및 충전제를 약 50:50의 중량 비율로 포함하였다. 이러한 제형은 빈약한 유동 및 롤러 압축기 내에서 금속 롤에 대한 유의한 부착을 나타냈다.

[0276]

스테아린산마그네슘 율활제의 양은 제형에서 증가될 수 있었지만, 제형 내에서 농도를 증가시키는 것은 약물 방출 동력학에 악영향을 미칠 수 있었다. 율활제인 라우릴푸마르산나트륨은 또한 TG101348 디-HCL 일수화물과 상

용성을 가지며 스테아린산마그네슘보다 덜 흡습성인 것으로 나타났으며, 롤러 압축기의 금속 롤에 대한 제형의 부착을 최소화하는 스테아린산마그네슘 대신에 첨가되었다(2.0% w/w의 중량 비율). 그러나 분말 유동은 여전히 빈약하였다.

[0277] 충전제에 대한 TG101348 약물 재료의 비율은 약 50:50에서 약 40:60으로 감소하였다. 윤활제(Pruv)의 함량도 또한 1% w/w까지 감소하였으며, 이는 허용 가능한 유동 및 롤러 압축기 내의 최소 집착을 제공하였다.

[0278] 다중 용량 제형의 개발

[0279] 적극적인 탬핑(tamping)을 이용하여 크기 #00젤라틴 캡슐 외피 내로 캡슐의 수동 충전 시험 시, 약 600mg의 과립은 최대 달성 가능한 충전물인 것으로 나타났다. 따라서 제형에 약물 재료를 40% w/w의 양으로 적재하고 TG101348 디-HCL 일수화물 배치가 유리 염기를 83.78%의 함량으로 포함함에 따라, 200mg 강도의 상부 캡슐 강도는 적절한 것으로 나타났다.

[0280] 과립내 TG101348 디-HCL 일수화물 및 라우릴푸마르산나트륨을 갖는 입자를 제조하기 위해 여기에서 개시된 바와 같이 개발된 건식 과립화 공정은 건식 블렌딩 공정을 이용하여 캡슐을 투여 범위로 제조하는 것을 허용하였다.

[0281] 상기 평균 과립 크기는 약 300  $\mu\text{m}$ 이고, 상기 규화된 미세결정 셀룰로오스 평균 입자 크기는 약 100  $\mu\text{m}$ 이었다. 따라서 40mg 및 10mg 캡슐 강도 제형은 과립을 과립의 규화된 미세결정 셀룰로오스로 희석함으로써 제조하였다. 과립 및 과립의 규화된 미세결정 셀룰로오스의 일반적인 입자 크기는 균질한 혼합을 허용하도록 충분히 유사하다.

[0282] 40mg 강도 캡슐은 동일한 캡슐 외피(크기 #00 경질 젤라틴 캡슐) 내에 상당한 충전물 부피를 200mg 제형에 포함하는 제형을 이용하여 제조하였다. 10mg 강도 캡슐에 있어서, 40mg 캡슐 강도 제형과의 일반적인 블렌드는 더욱 작은 캡슐 크기를 충전함으로써 사용되었다.

[0283] 경구용 용액 제형

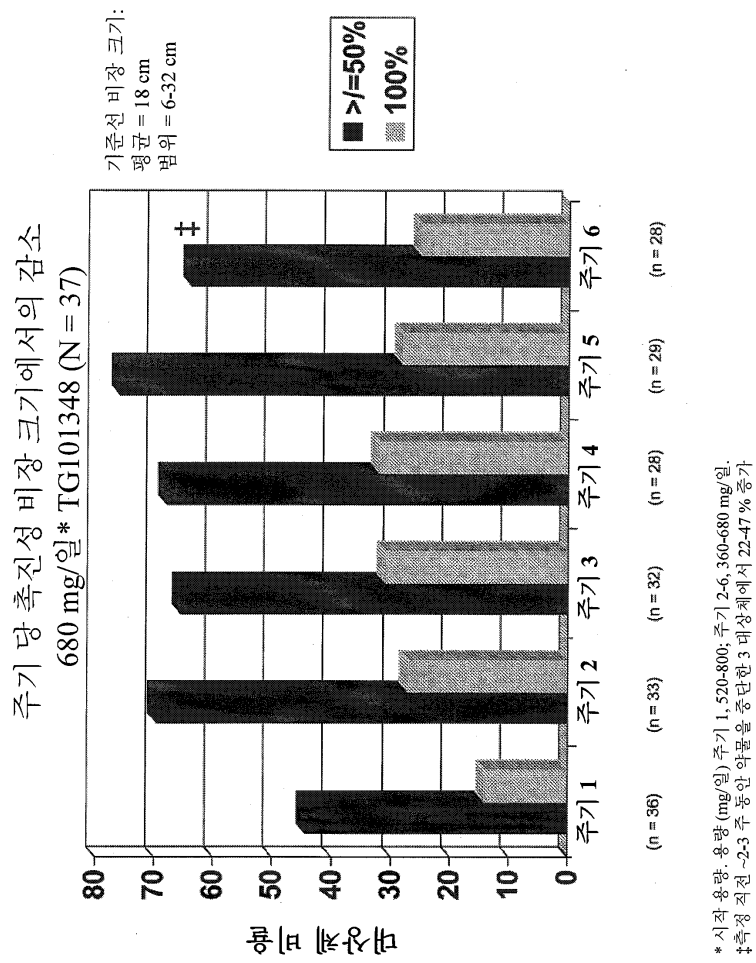
[0284] 약물 재료, 0.5% 메틸셀룰로오스(MC) 및 0.05% 트윈 80을 함유한 경구용 용액 제형을 개발하였다. 0.22  $\mu\text{m}$  폴리에테르설폰(PES) 필터를 통과한 제형에 대해 60°C에서 pH 안정성 연구를 수행하였다. 연구 과정(14일)에 걸쳐 특성(외관, 점성, 불순물)에서 어떠한 인지 가능한 변화도 관측되지 않았다. 제2 경구용 용액 제형은 약물 재료 및 0.5% MC를 포함하도록 개발되었다. 제2 경구용 용액 제형은 비글건 PK 연구에 사용되었다.

[0285] 비록 상기 실시예들이 이해의 명확성을 위해서 도해와 예시에 의해서 다소 상세하게 설명되었지만 본 명세서와 실시예들은 본 발명의 범주를 제한하기 위한 것이어서 안된다.



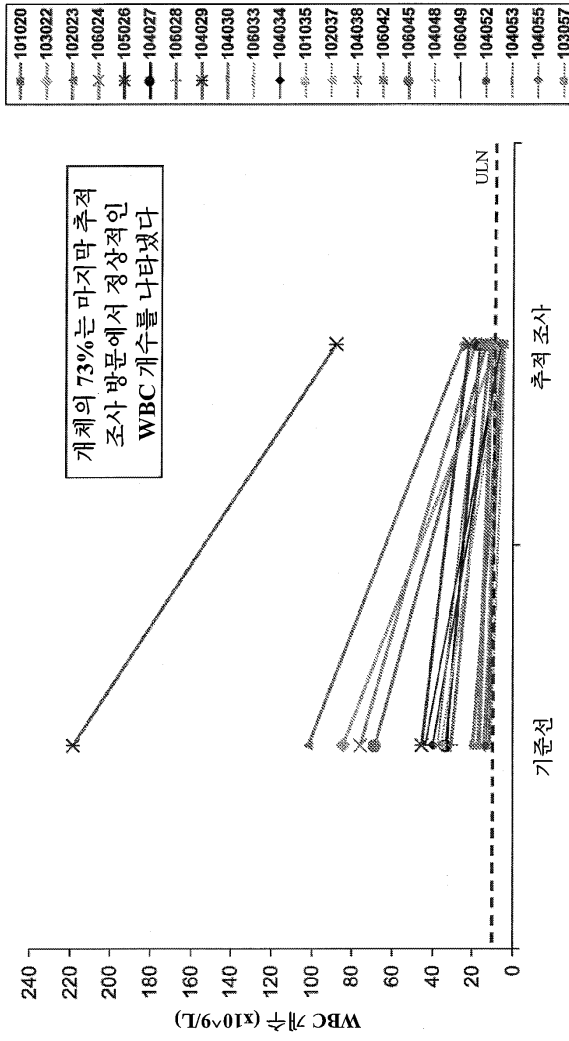
도면

도면1



도면2

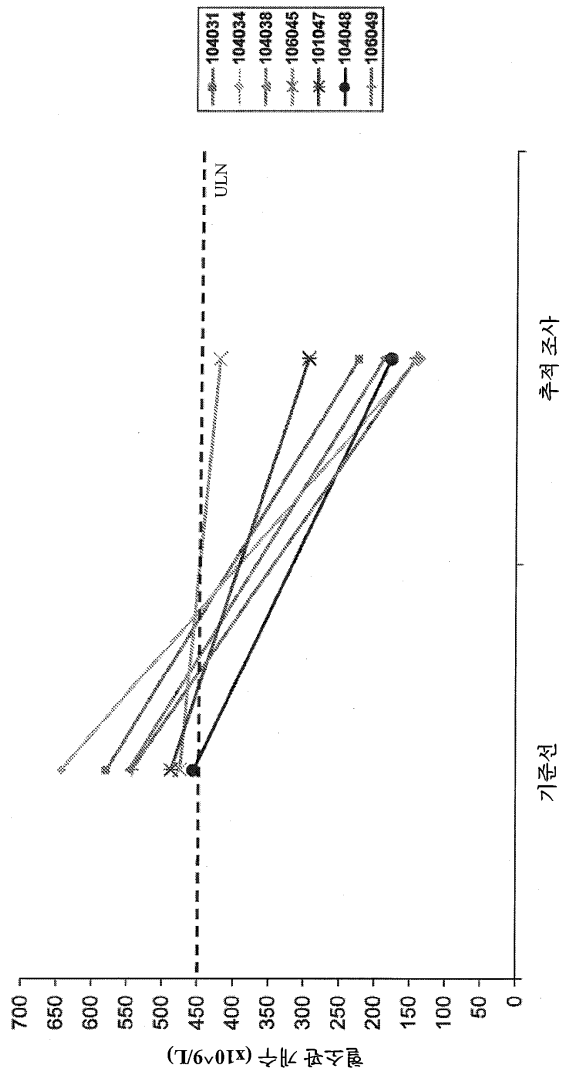
백혈구 증가증에 대한 TG101348 의 효과  
(기준선 WBC 개수  $> 11 \times 10^9/L$ )



추적 조사시 용량 범위 360 내지 680 mg/일, 마지막 추적 조사 방문 범위 8 내지 24 주 (평균 24 주).  
ULN = 정상 상한치.

도면3

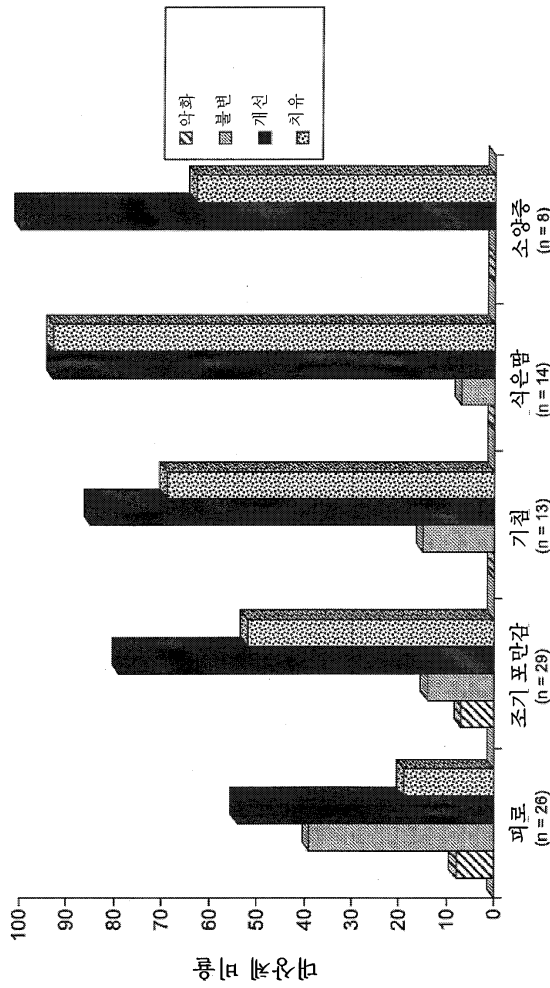
혈소판 증가증에 대한 TG101348의 효과  
(기준선 혈소판 개수  $> 450 \times 10^9/L$ )



추적 조사시 용량 범위 360 내지 680 mg/일. 마지막 추적 조사 방문 범위 12 내지 24 주 (평균 24 주).  
ULN = 정상 상한치

도면4

전신 증상에 대한 TG101348의 효과:  
기준선부터 마지막 방문

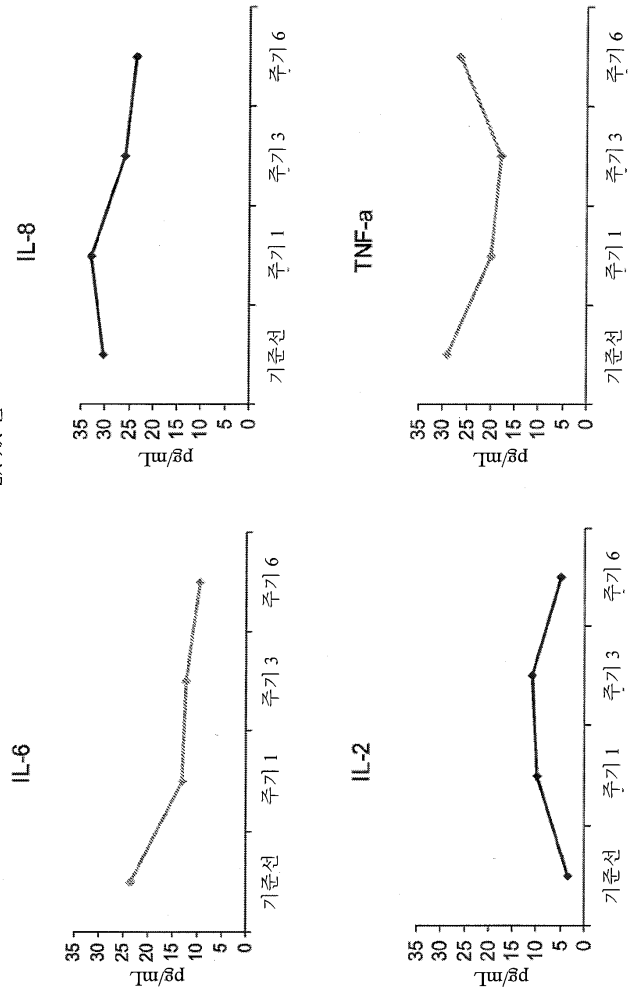


마지막 추적 조사 방문은 4 내지 24 주 (평균 20 주) 범위. 데이터는 기준선에서 존재하는 증상으로부터의 변화를 반영. 18 대상체가 연구 도중에 1개 이상 증상에 대해 새롭게 개시한 것으로 보고되었음; 이들 중에서, 12 대상체의 증상은 마지막 추적 조사 방문에 의해 치유되었음. 대상체에 의해 증증도가 1-10 크기로 분류됨. 분석에서, 0 = 부재; 1-3 = 경미; 4-7 = 보통; 8-10 = 중증. 개선 = 기준선에서 분류하는 부재 또는 경미 상태로 악화 또는 보다 증증에서 보통으로 악화.

도면5

TG101348 은 사이토카인 수준에서의 유의한 변화는

없었음

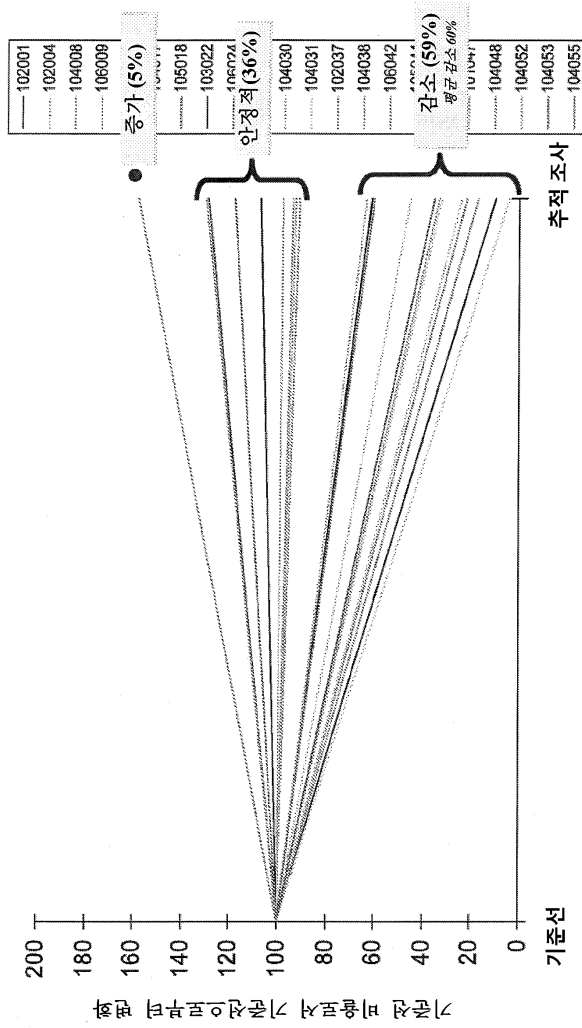


모든 값은 평균임.



도면6

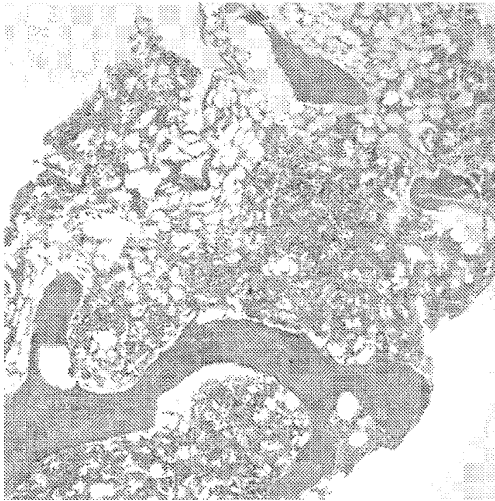
기준선이 20%를 초과한 개체(N = 22)에서 V617F 대립 유전자  
존재량에 대한 TG101348 의 효과\*



\*전체 집단 (N=48)에서 JAK2V617F 양성 대상체들의 하위집단.  
추적 조사에서 용량은 360 내지 680 mg/일 범위였다. 마지막 추적 조사 방문은 20 내지 72 주 (평균 24 주) 범위였다.

도면7

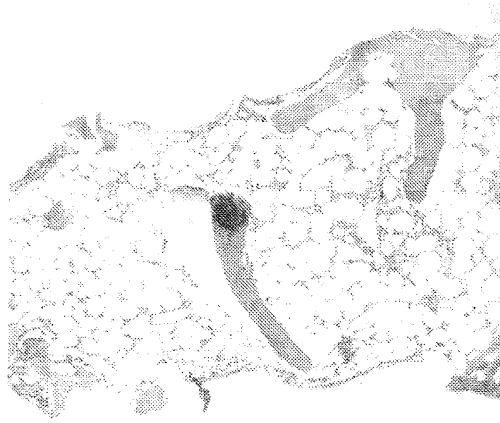
골수 세포충실도에 대한 효과



기준선: 60% 세포충실도

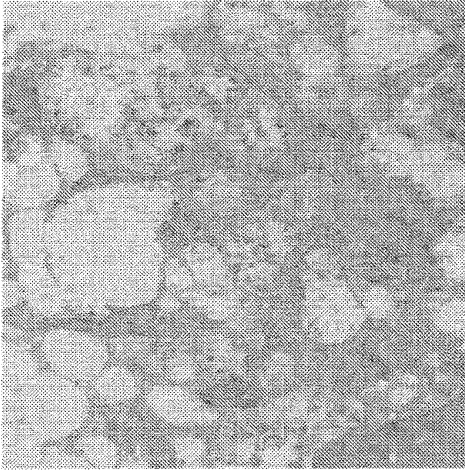
18 주기 이후: 5-10% 세포충실도

76세의 남성, V617F 음성 PMF; 시작 용량 30mg/일; 추적 조사에서의 용량 520mg/일.

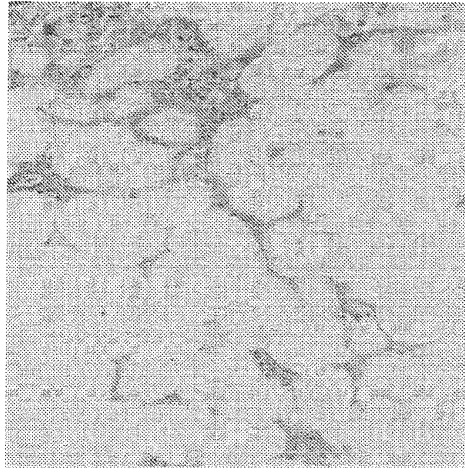


도면8

콜수 섬유화에 대한 효과



기준선: 3+



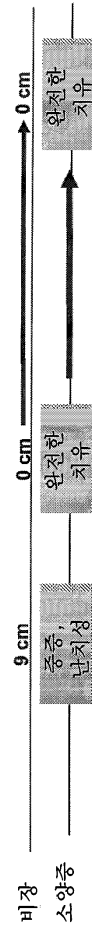
18 주기 이후: 0

56세의 남성, V617F 음성 PMF; 시작 용량 240mg/일; 추적 조사에서의 용량 440mg/일.

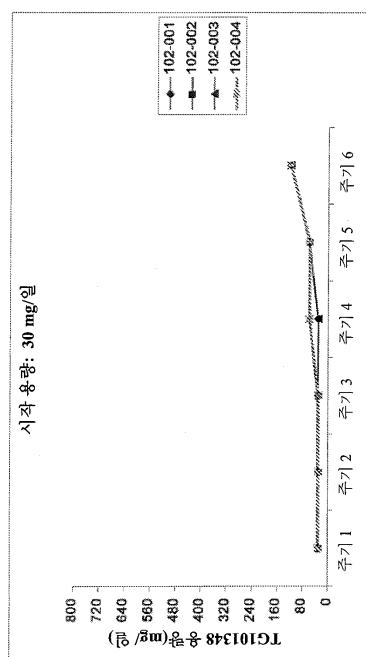
도면9

680mg/일로 시작한 JAK2V617F 양성 PMF 을 앓는 개체  
(TG101348)

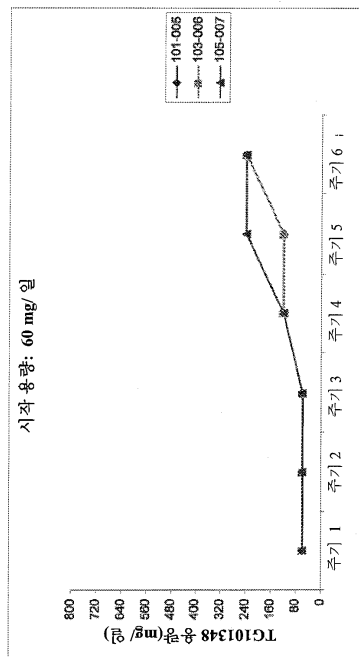
	일 -8	스크린 -1	C1D8 680mg	C2D1 680mg	C2D15 680mg	C3D1 360mg	C6D1 360mg	C9D1 360mg
Hgb (g/dL)	9	9	9.4	7.9**	9.2	8	9.6	10.9
WBC (X 10 <sup>9</sup> /L)	13.5	14.9	18.6	7.1	6.2	7.3	5.4	5.2
Meta	2	0	n/a	0	0	0	0	0
Myelo	10	6		0	0	0	0	1
Blasts	0	1		0	1	0	0	0
nuRBC	18	10		0	0	0	1	0
Plt (x 10 <sup>9</sup> /L)	577	546	731	289	183	183	192	212
LDH U/L	943	928	1001	581	529	479	455	444



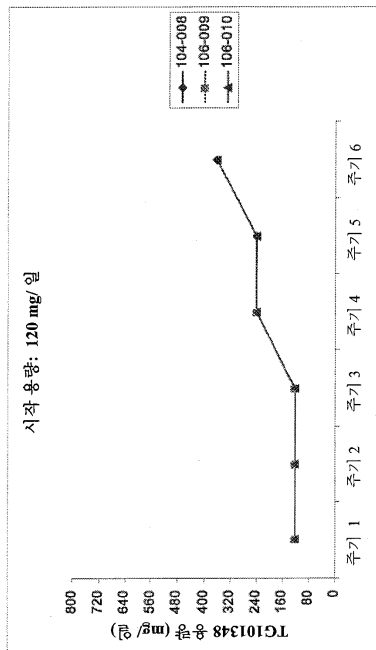
도면10a



도면10b

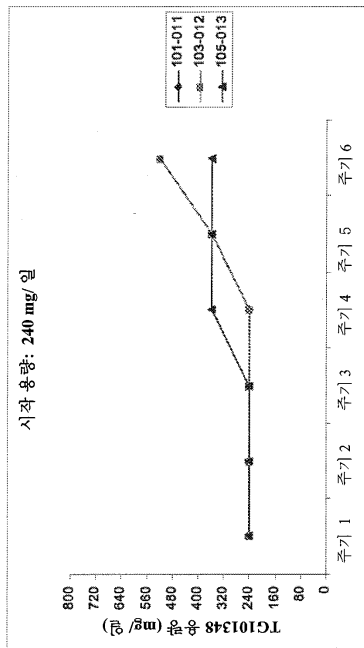


도면10c

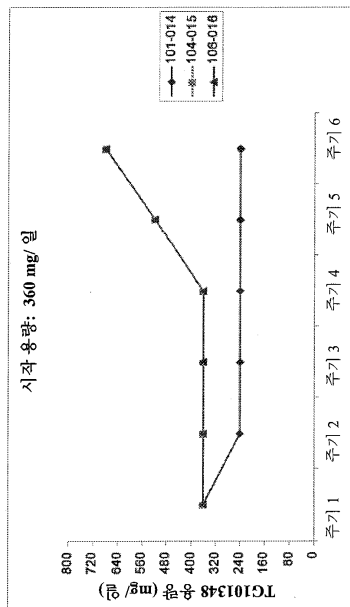




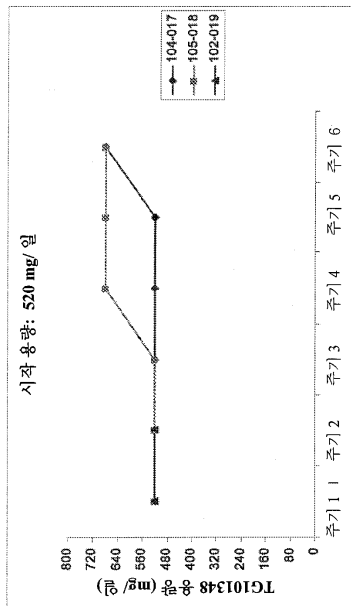
도면10d



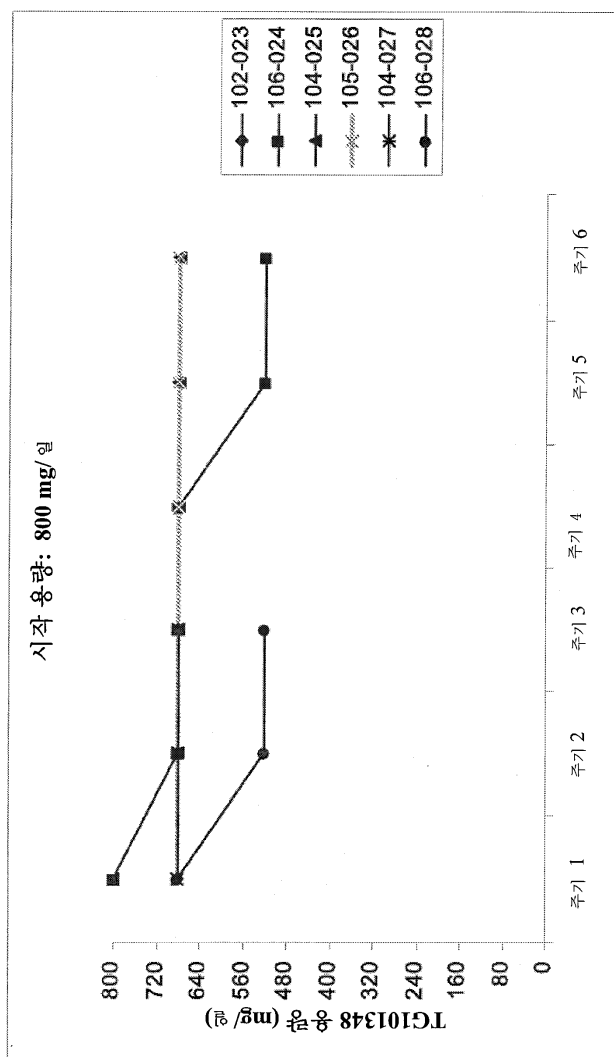
도면10e



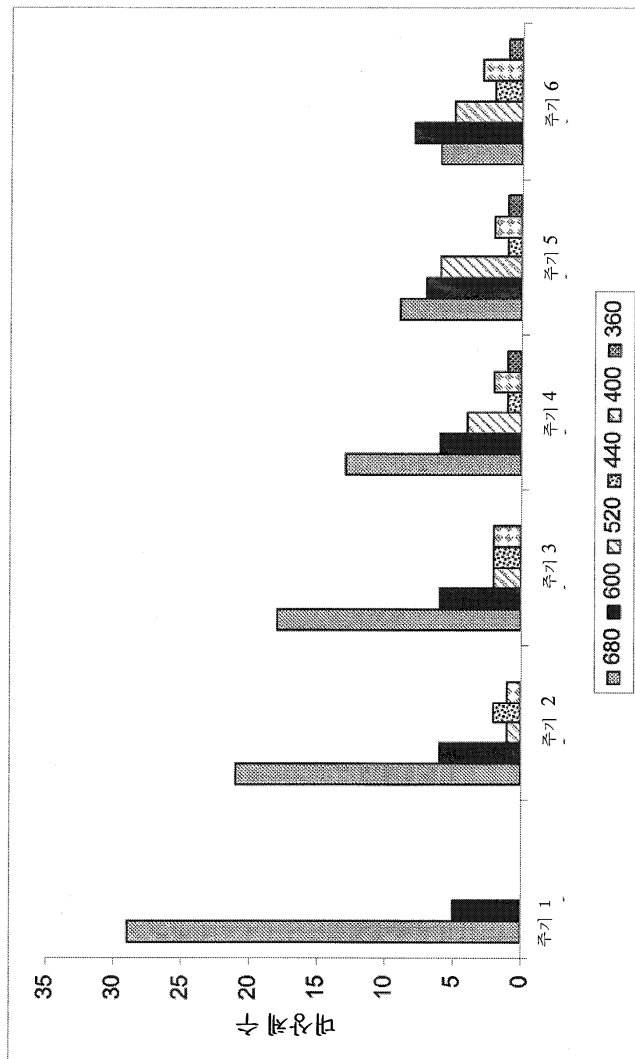
도면10f



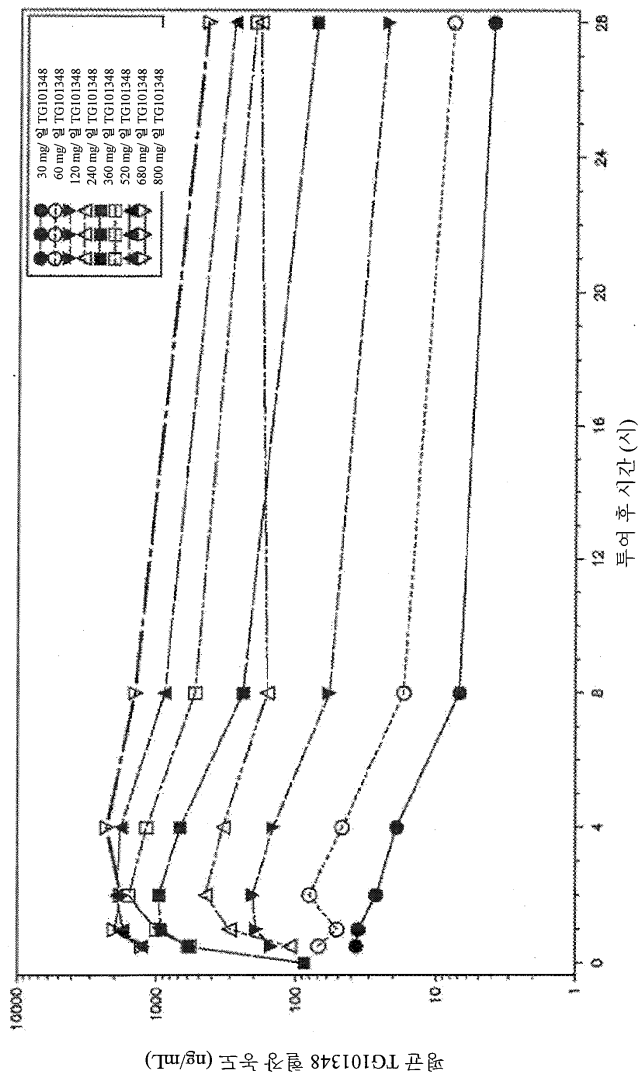
도면10g



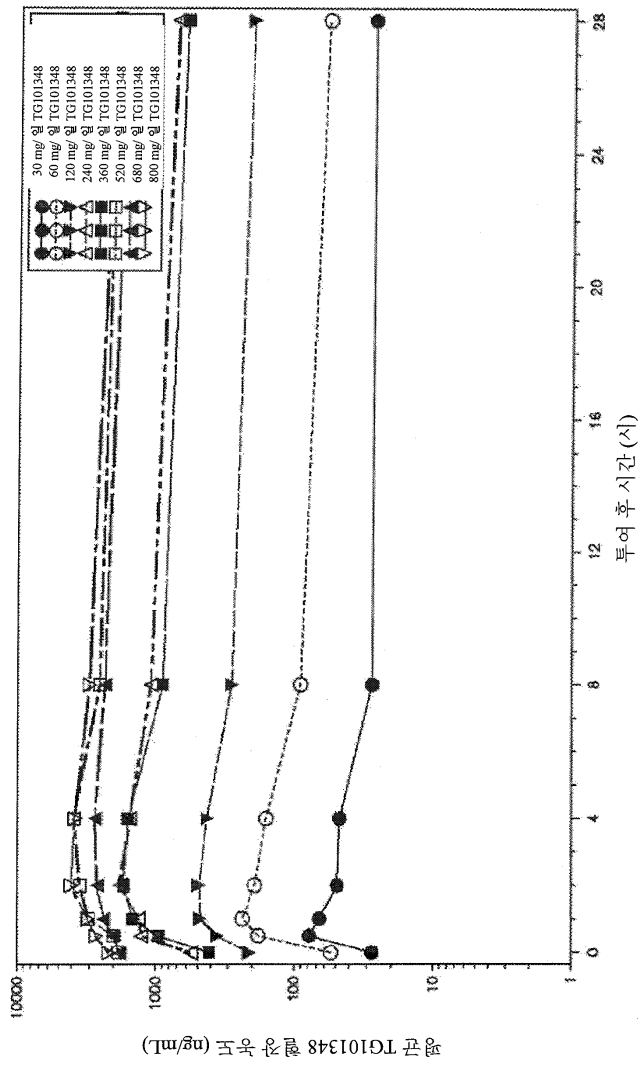
도면11



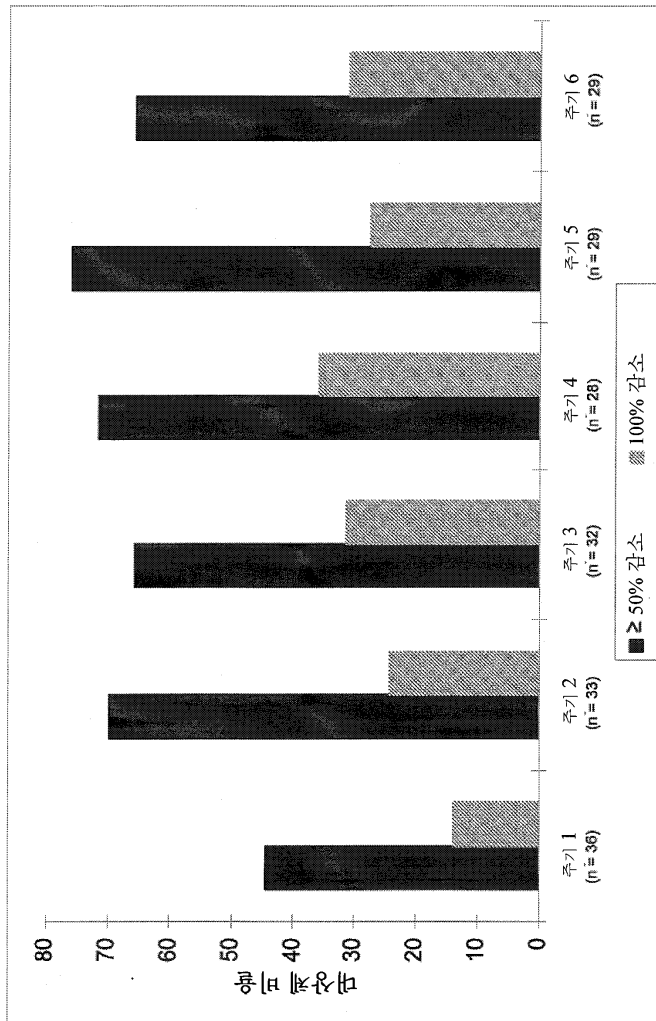
도면12a



도면12b

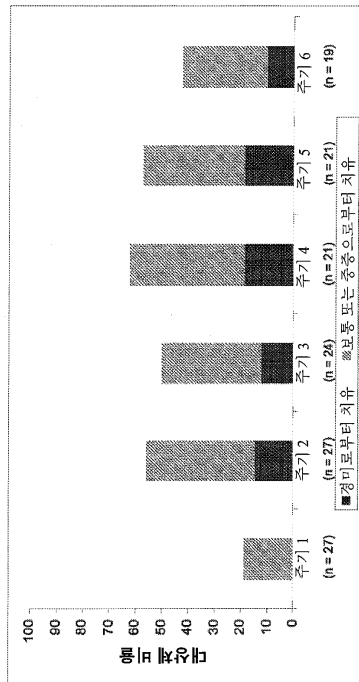


도면13

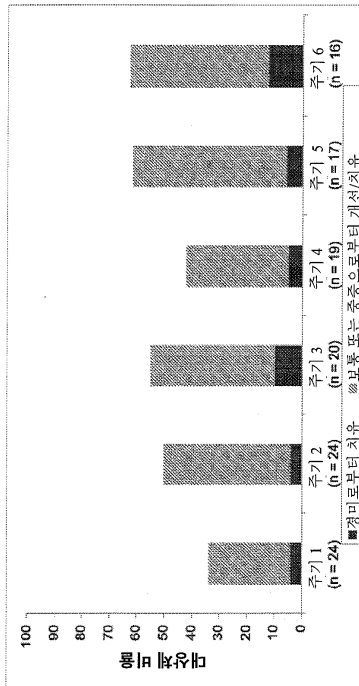




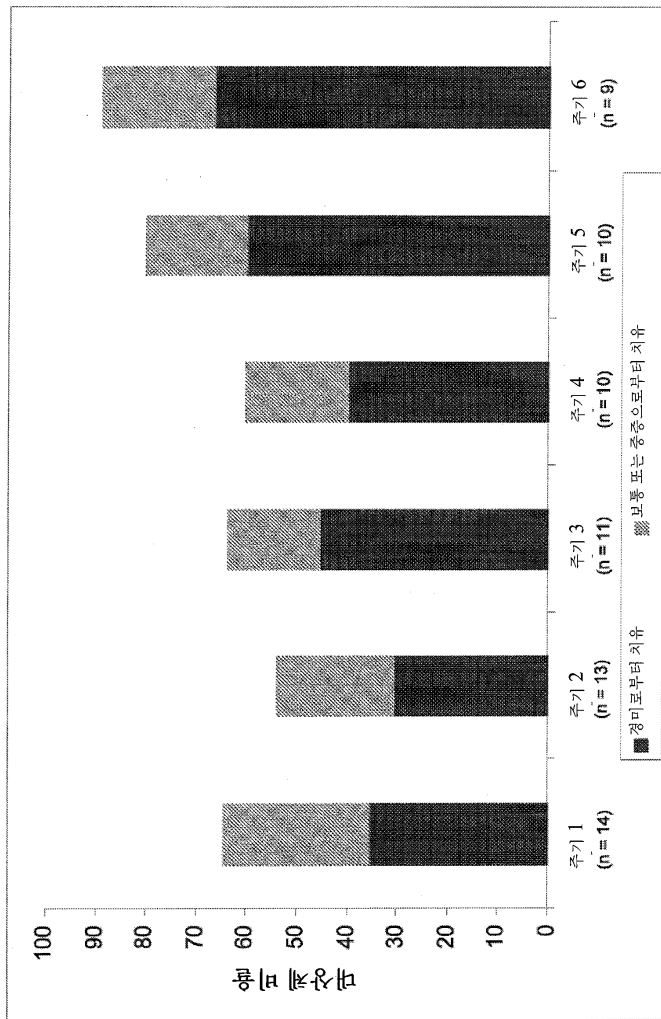
도면14a



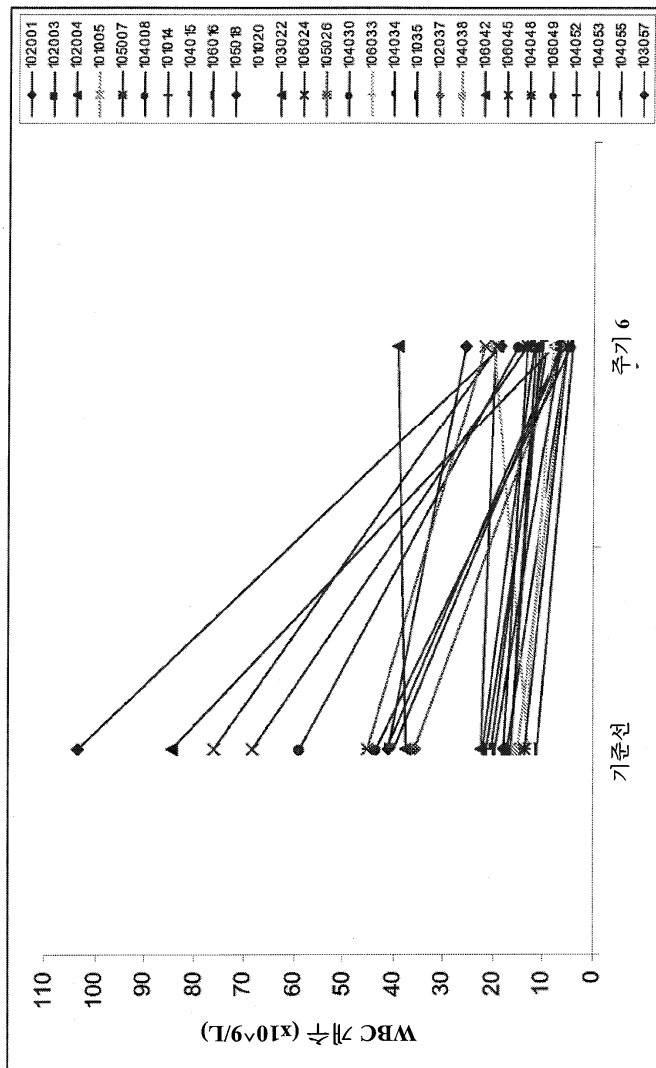
도면14b



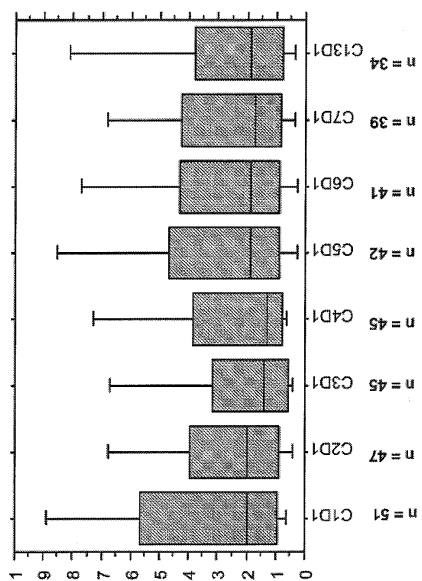
도면14c



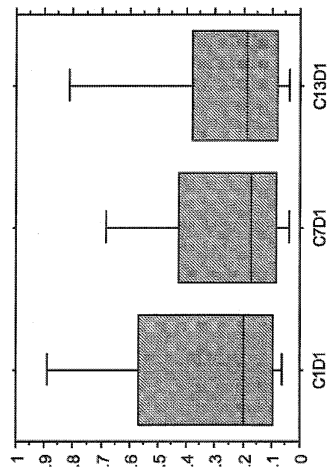
도면15



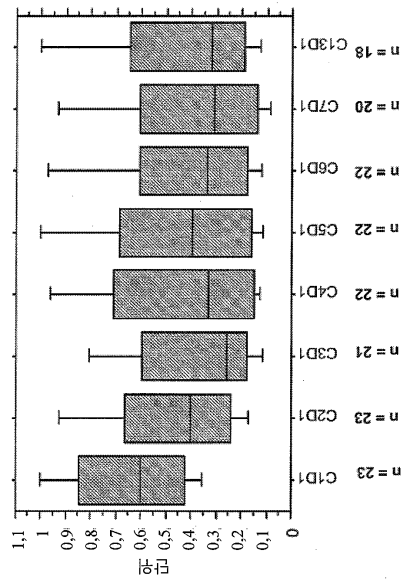
도면16a



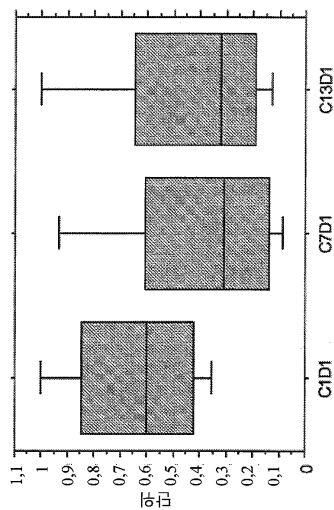
도면16b



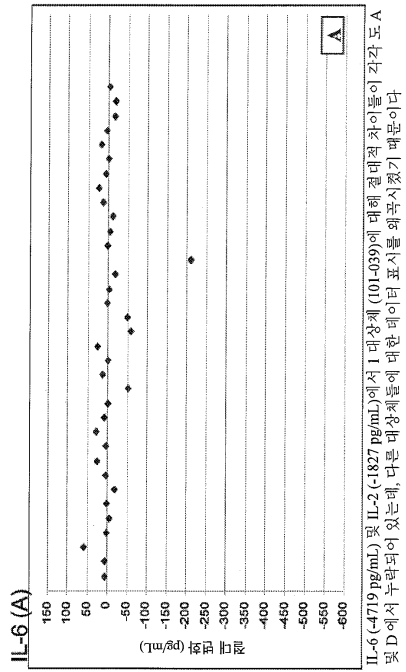
도면16c



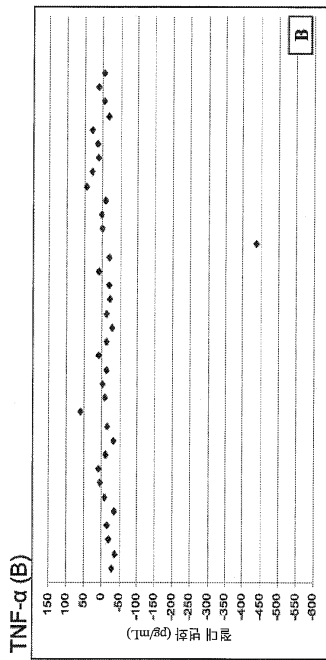
도면16d



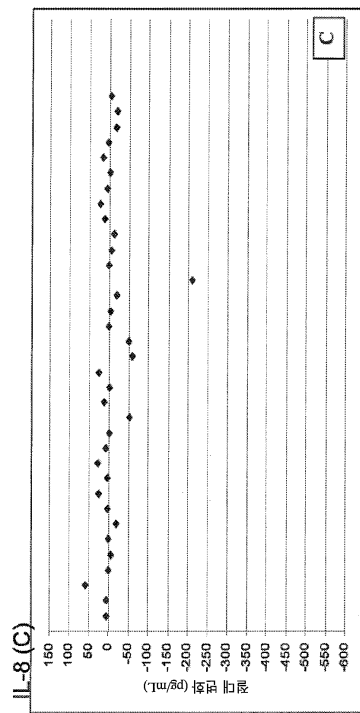
도면17a



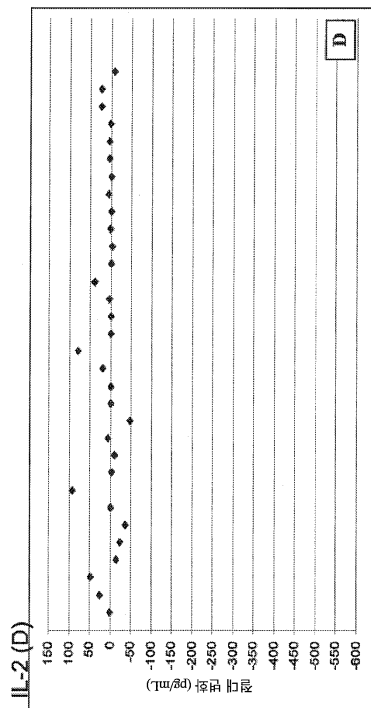
도면17b



도면17c



도면17d





도면18

