(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월10일
(11) 등록번호 10-2498693
(24) 등록일자 2023년02월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7006492
(22) 출원일자(국제) 2017년09월06일
심사청구일자 2020년09월01일
(85) 번역문제출일자 2019년03월05일
(65) 공개번호 10-2019-0045199
(43) 공개일자 2019년05월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/050202
(87) 국제공개번호 WO 2018/048847
국제공개일자 2018년03월15일
(30) 우선권주장
62/384,643 2016년09월07일 미국(US)
62/535,162 2017년07월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020160037195 A*
US20160089374 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴 86
르 라보레또레 쎄르비에르
프랑스 수레즈네스 세덱스 뤼 카노트 50 (우: 92284)
(72) 발명자
바트, 스리니바스, 에스.
미국 뉴저지주 08824 켄달 파크 자레드 블러바드 12
번사이드, 스콧
미국 노스 캐롤라이나주 28403 윌밍턴 도셋 플레이스 6132
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

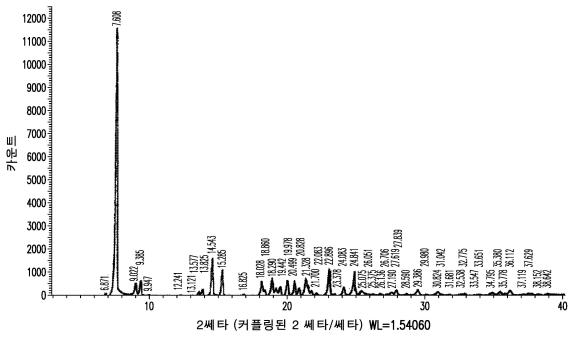
전체 청구항 수 : 총 33 항 심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **정제 조성물**

(57) 요 약

2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 정제가 본 명세서에 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 9/2059 (2013.01)
A61K 9/28 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
파리크, 다샨
미국 뉴저지주 08807 브릿지워터 브룸 드라이브 1605
구, 정-휘
미국 매사추세츠주 02468 와반 바릭 로드 217
알타프, 시에드
미국 매사추세츠주 02420 렉싱턴 로빈슨 로드 28

명 세 서

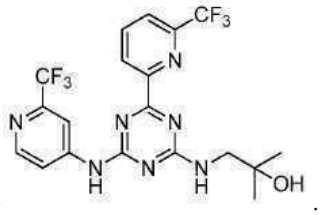
청구범위

청구항 1

활성 성분으로서 하기 식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염(화합물 1)과, 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 증식성 질환을 치료하기 위한 정제로서,

상기 화합물 1은 정제의 총 중량을 기준으로 20중량% 내지 30중량%의 양으로 존재하고, 상기 과립외 부형제는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 10중량% 내지 25중량%의 미세결정성 셀룰로스를 포함하는,

정제:



청구항 2

청구항 1에 있어서, 화합물 1은 상기 정제의 총 중량을 기준으로 20중량%, 25중량% 또는 30중량%의 양으로 존재하는, 정제.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 과립내 부형제는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 30중량% 내지 45중량%의 미세결정성 셀룰로스를 포함하는, 정제.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 과립내 부형제는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 34.50중량%, 44.50중량% 또는 39.50중량%의 미세결정성 셀룰로스를 포함하는, 정제.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 과립외 부형제는 상기 정제 부형제의 총 중량을 기준으로 20중량%의 미세결정성 셀룰로스를 포함하는, 정제.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립내 부형제는 결합제, 붕해제, 습윤제, 윤활제, 활택제 및 안정화제를 포함하는, 정제.

청구항 7

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립내 부형제는 미세결정성 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 나트륨 전분 글라이콜레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성 이산화규소 및 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트를 포함하는, 정제.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 과립내 미세결정성 셀룰로스는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 30중량% 내지 50중량%의 양으로 존재하고, 과립내 하이드록시프로필 셀룰로스는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 1.5중량% 내지 2.5중량%로 존재하고, 그리고 과립내 나트륨 전분 글라이콜레이트는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 5중량% 내지

7중량%의 양으로 존재하는, 정제.

청구항 9

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립내 부형제는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 34.5중량%, 44.5중량% 또는 39.5중량%의 미세결정성 셀룰로스, 상기 정제의 총 중량을 기준으로 2중량% 하이드록시프로필 셀룰로스, 및 상기 정제의 총 중량을 기준으로 6중량% 나트륨 전분 글라이콜레이트를 포함하는, 정제.

청구항 10

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립외 부형제는 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제 및 활택제를 포함하는, 정제.

청구항 11

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립외 부형제는 미세결정성 셀룰로스, 나트륨 전분 글라이콜레이트, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하는, 정제.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 과립외 미세결정성 셀룰로스는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 10중량% 내지 25중량%의 양으로 존재하고, 나트륨 전분 글라이콜레이트는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 1.5중량% 내지 3중량%의 양으로 존재하는, 정제.

청구항 13

청구항 11에 있어서, 상기 과립외 부형제는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 20중량%의 미세결정성 셀룰로스 및 상기 정제의 총 중량을 기준으로 2중량% 나트륨 전분 글라이콜레이트를 포함하는, 정제.

청구항 14

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제의 총 중량을 기준으로, a) 화합물 1을 20중량% 내지 30중량%의 양으로; b) 미세결정성 셀룰로스로부터 선택된 과립내 부형제를 34.5중량%, 44.5중량% 또는 39.5중량%의 양으로, 하이드록시프로필 셀룰로스를 2중량%의 양으로, 나트륨 전분 글라이콜레이트를 6중량%의 양으로; 그리고 c) 20중량%의 미세결정성 셀룰로스 및 2중량% 나트륨 전분 글라이콜레이트로부터 선택된 과립외 부형제를 포함하는, 정제.

청구항 15

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제는 25, 50, 100, 150, 또는 200 mg의 화합물 1을 포함하는, 정제.

청구항 16

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올인, 정제.

청구항 17

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트인, 정제.

청구항 18

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3인, 정제.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 화합물 1은 추가로, ≤ 10% 비정질 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트, 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 정제.

청구항 20

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제는 코팅 정제인, 정제.

청구항 21

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제는 화합물 1, 콜로이드성 이산화규소, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트, 산화철 황색, 스테아르산마그네슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 전분 글라이콜레이트, 탈크, 및 이산화티타늄을 포함하는, 정제.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올인, 정제.

청구항 23

청구항 21에 있어서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트인, 정제.

청구항 24

청구항 21에 있어서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3인, 정제.

청구항 25

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항의 정제를 제조하는 방법으로서, 화합물 1을 과립내 부형제 및 과립외 부형제와 블렌딩하고, 비드 매트 마감 펀치(bead matte finish punch)로 압축시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 과립내 부형제는 미세결정성 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 나트륨 전분 글라이콜레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성 이산화규소 및 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트로부터 선택되는, 방법.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 상기 과립외 부형제는 미세결정성 셀룰로스, 나트륨 전분 글라이콜레이트, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘으로부터 선택되는, 방법.

청구항 28

청구항 1에 있어서, 상기 증식성 질환은 암인, 정제.

청구항 29

청구항 1에 있어서, 상기 증식성 질환은 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 만성 골수단핵구성 백혈병, 림프종 및 골수증식성 신생물로부터 선택되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, 정제.

청구항 30

청구항 1에 있어서, 상기 증식성 질환은 급성 골수성 백혈병이되, 이는 IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징

으로 하는, 정제.

청구항 31

청구항 1에 있어서, 상기 증식성 질환은 재발한 또는 난치성 급성 골수성 백혈병이되, 이는 IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, 정제.

청구항 32

활성 성분으로서 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄 설포네이트, 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 정제로서,

활성 성분의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 20중량% 내지 30중량%이고,

과립내 부형제는 정제의 총 중량을 기준으로 30중량% 내지 50중량%의 미세결정성 셀룰로오스, 1.5중량% 내지 2.5중량%의 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 5중량% 내지 7중량%의 나트륨 전분 글라이콜레이트를 포함하고,

과립외 부형제는 정제의 총 중량을 기준으로 10중량% 내지 20중량%의 미세결정성 셀룰로오스를 포함하는,

정제.

청구항 33

정제의 총 중량을 기준으로, 25중량%의 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄 설포네이트; 39.50중량%의 미세결정성 셀룰로오스, 2중량%의 하이드록시프로필 셀룰로오스, 6중량%의 나트륨 전분 글라이콜레이트, 1중량% 나트륨 라우릴 셀페이트, 1중량%의 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트, 1.5중량%의 콜로이드성 이산화규소 및 0.75중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립내 부형제; 및 20중량%의 미세결정성 셀룰로오스, 2중량%의 나트륨 전분 글라이콜레이트, 0.5중량% 콜로이드성 이산화규소 및 0.75중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립외 부형제를 포함하는

정제.

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본원은 하기의 이점을 주장한다: U.S. 가출원 번호 62/384,643(2016년 9월 7일 출원) 및 미국 가출원 번호 62/535,162(2017년 7월 20일 출원) (이들 각각의 개시내용은 그것의 전체가 참고로 편입되어 있음).

[0003] **분야**

[0004] 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 정제 조성물이 본 명세서에 제

공된다. 특정 구현예에서, 정제는 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하기 위한 약제로서 사용된다.

배 경 기 술

[0005] 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 암을 포함하는 증식성 질환을 치료하는데 효과적인 것으로 보고되었다. *참고* US 공개 번호 US 2013/0190287; US 2016/0089374 및 WO 2015/017821.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 양호한 제조성, 용해, 안정성 및 생체이용률을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올을 포함하는 정제 제형을 개발할 필요가 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 활성제로서 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 (화합물 1)과, 하나 이상의 과립내 부형제 및 하나 이상의 과립외 부형제를 포함하는 정제 조성물이 본 명세서에 제공된다. 일 구현예에서, 정제 조성물은 활성제로서 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트와, 하나 이상의 과립내 부형제 및 하나 이상의 과립외 부형제를 포함한다. 일 구현예에서, 정제 조성물은 활성제로서 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트와, 하나 이상의 과립내 부형제 및 하나 이상의 과립외 부형제를 포함한다.

[0008] 특정 구현예에서, 정제 조성물에 사용된 활성제는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트 염의 고체 형태이다. 일 구현예에서, 정제 조성물은 활성제로서 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3, 하나 이상의 과립내 부형제 및 하나 이상의 과립외 부형제를 포함한다.

[0009] 일 구현예에서, 과립내 부형제는 희석제, 결합제, 용해도 증진제, 붕해제, 활택제 및 윤활제를 포함한다. 일 구현예에서, 과립외 부형제는 희석제, 붕해제, 활택제, 윤활제, 및 코팅제를 포함한다.

[0010] 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제는 화합물 1의 25 mg, 50 mg, 100 mg 및 150 mg 강도의 코팅 정제이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올의 25 mg, 50 mg, 100 mg 및 150 mg 강도의 코팅 정제이다.

[0011] 특정 구현예에서, 화합물 1을 포함하는 정제를 제조하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 특정 구현예에서, 방법은 블렌딩 화합물 1을 과립내 부형제 및 과립외 부형제과 블렌딩하고 압축 툴링으로 압출하는 것을 포함한다.

[0012] 일 구현예에서, 상기 방법은 사전-블렌딩 단계에서 화합물 1, 희석제, 결합제, 용해도 증진제, 붕해제 및 활택제을 포함하여 사전-블렌드를 얻는 단계, 상기 사전-블렌드를 윤활제와 혼합하여 윤활된 사전-블렌드를 얻는 단계, 건조 과립화하여 결속된 과립를 얻고, 그 다음 이를 희석제, 붕해제, 활택제 및 윤활제를 포함하는 과립외 부형제와 혼합하여 최종 블렌드를 얻는 단계를 포함한다. 최종 블렌드는 그 다음 압축 툴링으로 압축되어 정제를 얻는다. 특정 구현예에서, 정제는 코팅제로 코팅된다.

[0013] 특정 구현예에서, 약 15 내지 약 50% 화합물 1을 활성 성분으로서 포함하는 정제가 본 명세서에 제공된다. 특정 구현예에서, 정제의 총 중량을 기준으로 약 20, 25 또는 30중량 %의 화합물 1을 활성 성분으로서 포함하는 정제가 본 명세서에 제공된다.

[0014] 특정 구현예에서, 각각이 IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 혈액성 악성종양 또는 고형 종양을

치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 제공된 정제를 투여하는 것을 포함한다. 그와 같은 방법에서 사용하기 위한 화합물 1에 또한 본 명세서에 제공된다.

[0015] 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 림프종 (*예를 들면*, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL) 및 아구성 형질세포양 수지상 세포 신생물으로부터 선택되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 림프종 (*예를 들면*, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL), 아구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 및 골수증식성 신생물 (MPN)으로부터 선택되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 한다.

[0016] 일 구현예에서, 고형 종양은 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 및 담관암종으로부터 선택되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 한다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 화합물 1 형태 3의 X-선 분말 회절분석도 (XRPD)이다.

도 2은 화합물 1 형태 3의 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일이다.

도 3은 화합물 1 형태 3의 열적 중량측정 분석 (TGA) 프로파일이다.

도 4은 화합물 1 형태 3의 동적 증기 수착 (DVS) 프로파일이다.

도 5는 25 및 150 mg 정제를 제조하기 위한 공정 발달 계획을 설명한다.

도 6은 코팅 정제를 제조하기 위한 공정 흐름도를 제공한다.

도 7은 당해 분야에서 공지된 방법을 사용하여 달라붙음 및 펀치 필름화로 인한 정제 잔류물의 손실을 설명한다.

도 8은 당해 분야에서 공지된 방법으로 제조된 원형 정제의 크라운의 손실을 설명한다.

도 9는 당해 분야에서 공지된 방법으로 제조된 다형형 정제의 크라운의 손실을 설명한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 하기 설명에서 제시되거나 도면에서 설명된구성요소의 구성 및 배열의 세부사항은 비제한적인 구현예를 설명하는 것으로 의도된다. 본 발명을 실시하기 위한 다른 구현예 및 상이한 방식은 명시적으로 포함된다. 또한, 본 명세서에 사용된e 어법 및 용어는 설명하기 위한 것이고, 제한으로서 간주되어서는 안 된다. 본 명세서의 "포함하는(including)", "포함하는(comprising)", 또는 "가지고 있는" "함유하는", "수반하는", 및 이들의 변형의 사용은 이후에 열거된 항목 및 이의 등가물 뿐만 아니라 추가의 항목을 포함하는 것을 의미한다.

[0019] **정의**

[0020] 상기에 사용된 바와 같이, 그리고 발명의 설명의 전체에 걸쳐, 하기 용어들은, 달리 나타내지 않는 한, 하기 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다.

[0021] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 달리 명확히 명시되지 않는 한 복수 참조를 포함한다. 예를 들어, 용어 " 과립내 부형제"는 하나 이상의 과립내 부형제를 포함한다.

[0022] "화합물 1"은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 설명하는 것을 의미한다. 일 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 고체 형태를 포함하여 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올의 메실레이트 염으로도 공지된 메탄설포네이트 염이다.

[0023] 용어 "고체 형태"는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이의 메탄설포네이트 염의 결정 형태 또는 비정질 형태 또는 이들의 혼합물 을 지칭한다. 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피

리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 및 그것의 메탄설포네이트 염의 예시적인 고체 형태는 하기에 기재되어 있다: WO 2015/018060, WO 2015/017821 및 PCT/US2016/016335 (이들 각각은 전체적으로 참고로 편입되어 있음).

[0024] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "억제하다" 또는 "예방하다"는 양쪽 완전 및 부분 억제 및 예방을 포함한다. 억제제는 의도된 표적을 완전히 또는 부분적으로 억제시킬 수 있다.

[0025] 용어 "치료하다"는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 각각 특징으로 하는, 질병/장애 (즉, 암 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종, 또는 담관암종, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 림프종 (예를 들면, T-세포 림프종) 또는 골수증식성 종양 (MPN))의 발달 또는 진행을 감소, 억압, 쇠약, 감소, 정지, 또는 안정화시키고, 질병/장애 (즉, 고형 종양, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 림프종 (예를 들면, T-세포 림프종), 또는 골수증식성 종양 (MPN)으로부터 선택된 암)의 중증도를 감소시키는 것을 의미하거나, 또는 IDH2)의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 각각 특징으로 하는, 질병/장애 (즉, 암 예컨대 신경교종, 흑색종, 연골육종, 또는 담관암종, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 림프종 (예를 들면, T-세포 림프종) 또는 골수증식성 종양 (MPN))과 관련된 증상을 개선하고, 질병/장애 (즉, 고형 종양, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 림프종 (예를 들면, T-세포 림프종) 또는 골수증식성 종양 (MPN))으로부터 선택된 암)의 중증도를 감소시키는 것을 의미한다.

[0026] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 및 달리 명시되지 않는 한, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질병 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 개시, 재발 또는 확산의 예방을 지칭한다. 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 환자가, 질병 또는 장애의 중증도를 억제 또는 감소시키는, 특정된 질병 또는 장애 또는 이의 증상으로 고통받기 시작하기 전에 발생하는 작용을 고려한다.

[0027] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 및 달리 나타내지 않는 한, 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 질병 또는 장애로 이미 고통받고 있는 환자에서 특정된 질병 또는 장애의 재발 예방, 또는 질병 또는 장애로 고통받은 환자가 차도가 있는 시간 연장을 포괄한다. 상기 용어는 질병 또는 장애의 한계점, 발달 또는 지속기간의 조절, 또는 환자가 질병 또는 장애에 반응하는 방식의 변화를 포괄한다.

[0028] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 장애를 치료하기 위해 효과적인 화합물의 양, 또는 "치료적으로 유효량"은, 세포의 치료에서, 또는 그와 같은 치료의 부재 하에 예상된 것을 넘는 장애를 가진 대상체의 치유, 경감, 완화 또는 개선에서, 대상체에 단일 또는 다중 용량 투여시, 효과적인 화합물의 양을 지칭한다.

[0029] 용어 "대상체," "환자," "필요로 하는 대상체," 및 "필요로 하는 환자"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되고 본 명세서에서 기재된 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 본 명세서에서 기재된 하나 이상의 질병(예를 들면, AML)로 고통받는 생물 유기체를 지칭한다. 유기체의 비-제한 예는 인간, 다른 포유동물, 소과동물, 랫트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 암소, 사슴, 및 기타 비-포유류 동물을 포함한다. 구현예에서, 대상체는 인간이다. 인간 대상체는 약 1세 내지 약 100세의 연령일 수 있다. 구현예에서, 본 명세서에서 대상체는 치료받을 질병을 특징으로 할 수 있다 (예를 들면, "AML 대상체", "암 대상체", 또는 "백혈병 대상체").

[0030] "약학적으로 허용가능한 부형제"는 예를 들어 투여시 대상체에 의한 흡수 변형 또는 활성제의 안정성 변형에 의해 대상체에 활성제의 투여를 돕는 서브스턴스를 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 부형제는 전형적으로 환자에서 유의미한 독성학적 역효과를 갖지 않는다. 약학적으로 허용가능한 부형제의 예는, 예를 들어 벌크화제, 완충제, 결합제, 충전제, 붕괴제, 윤활제, 코팅제, 감미제, 방향제, 지방산 에스테르, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리딘, 및 착색제, 그리고 기타 동종을 포함한다. 종래 기술의 숙련가는 종래 기술에 공지된 다른 약학적 부형제가 본 발명에서 유용하고 예를 들어 하기에서 열거된 것을 포함하는 것을 인식할 것이다: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe R.C., Shesky P.J., and Quinn M.E., 6th Ed., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009). 용어 "벌크화제", 및 "완충제"는 종래 기술 내에 평이하고 일상적인 의미에 따라 사용된다.

[0031] 용어 "과립내 부형제"는 과립화에 앞서 제형에서 편입되는 구성요소, 즉, 과립 구조에서 내부적으로 위치하는 구성요소를 지칭한다.

[0032] 용어 "과립외 부형제"는 과립화 후 편입되는 구성요소, 즉 과립 구조에 외부적으로 위치하는 구성요소를 지칭한다.

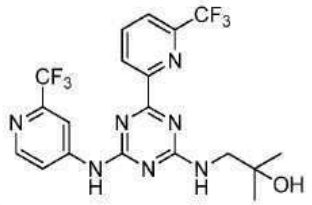
[0033] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "투여하다" 또는 "투여"는 신체 외부에 실재함에 따라 서브스턴스를 대상체에 물리적으로 전달하는 행위를 지칭한다. 투여는, 비제한적으로 경구, 국소, 점막, 주사, 피내, 정맥내, 근육내 전달 또는 본 명세서에서 기재된 또는 종래 기술에 공지된 다른 물리적 전달 방법을 포함하는, 치료제 전달을 위한 종래 기술에서 공지된 모든 형태 (*예를 들면*, 서방성 디바이스, 예컨대 대상체에 미니-삼투성 펌프의 이식; 리포좀성 제형; 구강; 설하; 구개; 치은; 코; 질; 직장; 내부-세동맥; 복강내; 심실내; 두개내; 또는 경피)를 포함한다.

[0034] 추가의 암 치료제에 관하여 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "공투여"는 추가의 암 치료제가, 본 명세서에서 제공된 조성물의 투여에 앞서, 투여와 동시에, 또는 투여 이후 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 그와 같은 조합 요법 치료에서, 제2 치료제(들)은 종래의 방법에 의해 투여된다.

[0035] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 거의, 또는 대략의 영역에서 대략적으로 의미한다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 제시된 수치 범위 위 및 아래 경계를 확대함으로써 범위를 변경한다. 일반적으로, 용어 "약"은 본 명세서에서 10%의 변동에 의해 언급된 값의 위 및 아래 수치를 변형시키는데 사용된다.

[0036] **1. 화합물**

[0037] 일 구현예에서, 본 명세서의 정제 조성물에서 사용되는 화합물 1은 하기 식을 갖는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 (화합물 1)이다:

[0038] 

[0039] 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트이다.

[0040] 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 고체 형태이다. 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 및 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 예시적인 고체 형태는 하기에 기재되어 있다: WO 2015/018060 및 WO 2015/017821 및 PCT/US2016/016335 (이들 각각은 전체적으로 참고로 편입되어 있음).

[0041] 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3이다.

[0042] 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 및 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 합성의 예시적인 방법은 하기에 기재되어 있다: US 공개 출원 US-2013/0190287 및 US 가출원 번호 62/201,546.2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 고체 형태의 합성의 예시적인 방법은 하기에 기재되어 있다: WO 2015/018060, WO 2015/017821 및 PCT/US2016/016335 (이들 각각은 전체적으로 참고로 편입되어 있음).

[0043] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 화합물 1을, 상기 정제의 총 중량을 기준으로 약 15% 내지 약 50중량 %로 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 화합물 1을, 상기 정제의 총 중량을 기준으로 약 15% 내지 약 40중량 %로 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 화합물 1을, 상기 정제의 총 중량을 기준으로 약 20%, 약 25% 또는 약 30중량 %로 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 화합물 1을, 상기 정제의 총 중량을 기준으로 약 20중량 %의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 화합물 1을, 상기 정제의 총 중량을 기준으로 약 25중량 %의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 화합물 1을, 상기 정제

의 총 중량을 기준으로 약 30중량 %의 양으로 포함한다.

[0044] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올을, 상기 정제의 총 중량을 기준으로 약 15% 내지 약 50중량 %로 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올을, 상기 정제의 총 중량을 기준으로 약 15% 내지 약 40중량 %으로 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올을, 상기 정제의 총 중량을 기준으로 약 20%, 약 25% 또는 약 30중량 %로 포함한다.

[0045] **2. 다형체 형태 3**

[0046] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3을 포함한다.

[0047] 일 구현예에서, 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3은 아세톤 중 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올의 용액을 메탄설폰산 (MSA)/아세톤 용액과 접촉시킴으로써 제조되었다.

[0048] 특정 구현예에서, 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3은 CuKa 방사선을 사용하여 수득된, 도 1에서 도시된 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴, 및 표 A에 나타낸 데이터를 특징으로 한다. 특정 구현예에서, 다형체는 표 A 에서 나타낸 바와 같이, 도 1로부터 취합 피크 중 하나 이상을 특징으로 한다. 예를 들어, 다형체는 표 A에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9 또는 10개를 특징으로 한다.

[0049] 표 A

각2-세타 º	강도%
7.5	100.0
9.0	16.5
9.3	27.2
14.5	48.5
15.2	17.2
18.0	17.0
18.8	32.6
19.9	18.7
21.3	19.3
24.8	33.8

[0050] 또 다른 구현예에서, 형태 3은 7.5, 9.3, 14.5, 18.8, 21.3, 및 24.8° 의 2Θ 각에서 확인된 피크를 특징으로 한다. 추가 구현예에서, 형태 3은 7.5, 14.5, 18.8, 및 24.8° 의 2Θ 각에서 확인된 피크를 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 형태 3은 7.5, 14.5, 및 24.8° 의 2Θ 각에서 확인된 피크를 특징으로 한다.

[0051] 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 2에서 도시된 시차 주사 열량측정 프로파일 (DSC)을 특징으로 한다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열 흐름을 플랏팅하고, 상기 온도 속도 변화는 약 10 ℃ /min이다. 프로파일은 약 213.4 ℃에서 용융물을 갖는 약 210.7 ℃의 개시 온도를 갖는 강한 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0052] 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 3에 나타낸 열적 중량측정 분석 (TGA)을 특징으로 한다. TGA 프로파일은 온도의 함수로서 샘플의 중량의 손실 퍼센트를 그래프로 나타내고, 상기 온도 속도 변화는 약 10 ℃ /min이다. 중량 감소는 온도가 약 21 ℃ 내지 196 ℃에서 변하는 바와 같이 샘플의 중량의 약 0.03% 및 온도가 약 196 ℃ 내지

241 ℃에서 변하는 바와 같이 샘플의 중량의 약 7.5%의 손실을 나타낸다.

[0053] 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 1과 유사한 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 2와 실질적으로 유사한 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일을 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 3과 실질적으로 유사한 열적 중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 특징으로 한다. 추가 구현예에서, 형태 3의 단일 결정형은 이 단락에서 열거된 특징 중 하나 이상을 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 4와 실질적으로 유사한 DYS 프로파일을 특징으로 한다.

[0054] **3. 과립내 부형제**

[0055] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제는 희석제, 결합제, 용해도 증진제, 붕해제, 활택제, 윤활제, 안정화제 및 pH 조정제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 과립내 부형제를 포함한다.

[0056] (a) 희석제

[0057] 희석제는 제형 성분 예컨대 활성 성분을 희석하고 제형에 적절한 양으로 조정하고, 일부 경우에, 안정성, 향상된 성형성, 및 기타 동종의 것을 부여하기 위해 사용된 부형제이다. 희석제는 또한 일명 충전제 또는 증량제이다. 희석제의 예는 락토스, 글루코스, 수크로스, 말토스 (바람직하게는 캔디 분말 (83% 이상의 말토스 함유)), 트레할로스, 당류 예컨대 락토스 및 푸룩토스, 당 알코올 예컨대 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 소르비톨, 및 에리트리톨, 및 결정성 셀룰로스를 포함한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제에 사용된 희석제는 미세결정성 셀룰로스 PH102이다.

[0058] 특정 구현예에서, 정제는 희석제를, 정제의 총 중량을 기준으로 약 30 내지 50중량 %의 양으로, 예컨대 예를 들면 정제의 총 중량을 기준으로 35 내지 45중량 %의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 정제는 희석제를, 정제의 총 중량을 기준으로 약 34.50, 39.50, 44.50 또는 45중량 %의 양으로 포함한다.

[0059] 특정 구현예에서, 정제는 미세결정성 셀룰로스를, 정제의 총 중량을 기준으로 약 30 내지 50중량 %의 양으로, 예컨대 예를 들면 정제의 총 중량을 기준으로 35 내지 45중량 %의 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 정제는 미세결정성 셀룰로스을 약 34.50, 39.50, 44.50 또는 45중량 %의 양으로 포함하고, 이 양은 정제의 총 중량을 기준으로 한다. 특정 구현예에서, 정제는 미세결정성 셀룰로스를 약 34.5중량 %의 양으로 포함하고, 이 양은 정제의 총 중량을 기준으로 한다. 특정 구현예에서, 정제는 미세결정성 셀룰로스를 약 39.50중량 %의 양으로 포함하고, 이 양은 정제의 총 중량을 기준으로 한다. 특정 구현예에서, 정제는 미세결정성 셀룰로스를 약 44.50중량 %의 양으로 포함하고, 이 양은 정제의 총 중량을 기준으로 한다. 특정 구현예에서, 정제는 미세결정성 셀룰로스를 약 45중량 %의 양으로 존포함하고, 이 양은 정제의 총 중량을 기준으로 한다.

[0060] (b) 결합제

[0061] 결합제는 정제를 형성한 후 품질을 유지하기 위해 점착성을 부여하는 부형제로서 분류된다. 본 명세서에 제공된 정제 중 결합제의 양은, 예를 들어, 결합제 (특성 예컨대 분자량, 용해도, 및 점도)의 유형, 다른 부형제의 유형 및 양, 복합체의 유형 및 양, 및 그것의 투약 형태 및 제형 단계 (과립화 방법 및 정제화 방법)를 기반으로 변한다.

[0062] 정제에서 유용한 결합제의 예는 하기를 포함한다: 하이드록시프로필 셀룰로스 (제품명:HPC-SSL, HPC-SL, HPC-L, METOLOSE SR, 클루셀-EF, 클루셀-LF, 클루셀-JF, 및 기타 동종의 것), 하이프로멜로스 (제품명:TC-5E, TC-5R, TC-5M, TC-5S, METOLOSE 65SH, 메토셀 F, 및 기타 동종의 것), 메틸 셀룰로스 (제품명:METOLOSE SM, 메토셀 A, 및 기타 동종의 것), 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 전분, 포비돈 (제품명:콜리돈, 플라스돈, 및 기타 동종의 것), 옥수수 전분, 감자 전분, 쌀 전분 및 젤라틴.

[0063] 일 구현예에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스 (KLUCEL™ EXF PHARM)이다.

[0064] 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제 중 결합제의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 5중량 % 이하이다. 일 구현예에서, 결합제는 약 1 내지 3중량 %이고, 또 다른 구현예에서, 결합제는 약 2중량 %이다.

[0065] 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제 중 하이드록시프로필 셀룰로스의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 5중량 % 이하이다. 일 구현예에서, 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 1 내지 3중량 %이고, 또 다른 구현예에서, 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 2중량 %이다.

[0066] c) 붕해제

[0067] 붕해제는 제제의 붕해를 향상시키기 위한 부형제이고, 더 상세하게는, 투여 후 신체에서 수분을 흡수시키고, 팽윤시켜서 활성 성분의 방출을 촉진시킴으로써 정제를 붕해시키기 위해 첨가될 붕해제이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제 중 붕해제의 양은, 정제의 붕해 및 용해가 감소되지 않도록 선택된다. 특정 구현예에서, 정제 중 붕해제의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 10중량 % 이하이다.

[0068] 붕해제의 예는 하기를 포함한다: 나트륨 전분 글라이콜레이트 (제품명:Primojel, 글리콜YS, EXPLOTAB, 및 기타 동종의 것), 나트륨 알기네이트, 카라멜로스, 카라멜로스 칼슘, 및 카라멜로스 나트륨, 글리세린 지방산 에스테르, 저-치환된 나트륨 카복시메틸 전분 및 부분적으로 사전젤라틴화된 전분 (제품명:LYCATAB C, PCS, Graflow, 전분 1500, 및 기타 동종의 것).

[0069] 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제 중 붕해제는 나트륨 전분 글라이콜레이트이다.

[0070] 일 구현예에서, 정제 중 붕해제의 양은 약 4-8중량 %이다. 일 구현예에서, 정제 중 붕해제의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 6중량 %이다.

[0071] 일 구현예에서, 정제 중 나트륨 전분 글라이콜레이트의 양은 약 4-8중량 %이다. 일 구현예에서, 정제 중 나트륨 전분 글라이콜레이트의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 6 중량%이다.

[0072] (d) 습윤제

[0073] 습윤제는 활성제의 가용화를 향상시키기 위한 부형제이다. 습윤제의 예는 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜을 포함한다. 일 구현예에서, 습윤제는 나트륨 라우릴 설페이트이다.

[0074] 특정 구현예에서, 정제 중 습윤제의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 3중량 % 이하이다. 일 구현예에서, 정제 중 습윤제의 양은 약 1-2중량 %이다. 일 구현예에서, 정제 중 습윤제의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 1중량 %이다.

[0075] 특정 구현예에서, 정제 중 나트륨 라우릴 설페이트의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 3중량 % 이하이다. 일 구현예에서, 정제 중 나트륨 라우릴 설페이트의 양은 약 1-2중량 %이다. 일 구현예에서, 정제 중 나트륨 라우릴 설페이트의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 1중량 %이다.

[0076] (e) 윤활제

[0077] 윤활제의 예는 스테아르산마그네슘, 칼슘 스테아레이트, 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 탈크, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 스테아르산을 포함한다. 일 구현예에서, 본 명세서의 정제 제형에 사용된 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.

[0078] 일 구현예에서, 정제 중 스테아르산마그네슘의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 2% 미만 또는 1중량 % 미만이다. 일 구현예에서, 정제 중 스테아르산마그네슘의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.75중량 %이다.

[0079] (f) 활택제

[0080] 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제에 사용된 활택제는 콜로이드성 이산화규소이다. 특정 구현예에서, 과립내 부형제 중 활택제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 1 내지 3중량 %의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 과립내 부형제 중활택제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.75중량 %의 양으로 존재하는 콜로이드성 이산화규소이다.

[0081] (g) 다른 부형제

[0082] 본 명세서에 제공된 정제는 약제학적으로 허용가능하고 부형제로서 사용되는 상기-언급된 부형제 외의 다양한 부형제를 함유할 수 있다. 다른 부형제의 예는, 비제한적으로, 용해도 증진제, 안정화제, pH 조정제, 코팅제 및 안료를 포함한다. 일 구현예에서, 다른 부형제는 용해도 증진제, 안정화제, 및 pH 조정제로부터 선택된다.

[0083] 명세서에 제공된 정제 중 이들 부형제의 양은, 정제로부터의 화합물 1의 용해가 부정적으로 영향을 받지 않도록 선택된다. 일 구현예에서, 이들 부형제의 총량은 정제의 총 중량을 기준으로 중량으로 약 5% 이하이거나, 일 구현예에서, 양은 중량으로 3% 이하이다.

[0084] 특정 구현예에서, 정제는 안정화제, 예컨대 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트를, 정제의 총 중량을 기준으로 3중량 % 미만의 양으로 포함한다. 일 구현예에서, 정제 중 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트의 양은 정제의 총 중량을 기준으로 약 1중량 %이다.

[0085] 특정 구현예에서, 정제는 코팅제, 예컨대 폴리비닐 알코올을 포함한다.

[0086] 특정 구현예에서, 정제는 안료, 예컨대 이산화티타늄을 포함한다.

[0087] **4. 과립외 부형제**

[0088] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제는 희석제, 붕해제, 활택제, 윤활제, 및 코팅제 로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 과립외 부형제를 포함한다.

[0089] (a) 희석제

[0090] 일 구현예에서, 과립외 부형제에 사용된 희석제는 미세결정성 셀룰로스 PH 102이다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 희석제는 약 5 내지 50중량 %의 양으로 존재하는데, 이 양은 정제의 총 중량을 기준으로 한다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 희석제는 약 5 내지 30중량 %의 양으로 존재하는데, 이 양은 정제의 총 중량을 기준으로 한다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 희석제는 약 5 내지 20중량 %의 양으로 존재하는데, 이 양은 정제의 총 중량을 기준으로 한다.

[0091] 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 희석제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 5 또는 50중량 %의 양으로 존재하는 미세결정성 셀룰로스이다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 희석제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 5 또는 25중량 %의 양으로 존재하는 미세결정성 셀룰로스이다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 희석제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 10 또는 25중량 %의 양으로 존재하는 미세결정성 셀룰로스이다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 희석제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 9.5 또는 20중량 %의 양으로 존재하는 미세결정성 셀룰로스이다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 희석제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 10 또는 20중량 %의 양으로 존재하는 미세결정성 셀룰로스이다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 희석제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 9.5 중량 %의 양으로 존재하는 미세결정성 셀룰로스이다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 희석제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 14.5 중량 %의 양으로 존재하는 미세결정성 셀룰로스이다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 희석제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 20중량 %의 양으로 존재하는 미세결정성 셀룰로스이다.

[0092] b) 붕해제

[0093] 일 구현예에서, 과립외 부형제에 사용된 붕해제는 나트륨 전분 글라이콜레이트이다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제에 사용된 붕해제는 약 1 내지 5중량 %의 양으로 존재하는데, 이 양은 정제의 총 중량을 기준으로 한다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제에 사용된 붕해제는 약 1 내지 3중량 %의 양으로 존재하는데, 이 양은 정제의 총 중량을 기준으로 한다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제에 사용된 붕해제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 2 중량 %의 양으로 존재하는 나트륨 전분 글라이콜레이트이다.

[0094] c) 활택제

[0095] 일 구현예에서, 과립외 부형제에 사용된 활택제는 콜로이드성 이산화규소이다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중활택제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 1 내지 3중량 %의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중활택제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.5중량 %의 양으로 존재하는 콜로이드성 이산화규소이다.

[0096] d) 윤활제

[0097] 일 구현예에서, 과립외 부형제에 사용된윤활제 는 스테아르산마그네슘이다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중 윤활제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 1 내지 3중량 %의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 과립외 부형제 중윤활제는 정제의 총 중량을 기준으로 약 0.75중량 % 양으로 존재하는 스테아르산마그네슘이다.

[0098] (f) 다른 부형제

[0099] 본 명세서에 제공된 정제는 약제학적으로 허용가능하고 부형제로서 사용된 상기-언급된 부형제 이외의 다양한 과립외 부형제를 함유할 수 있다. 다른 부형제의 예는, 비제한적으로, 착색제, 코팅제 및 풍미제를 포함한다.

[0100] 특정 구현예에서, 정제는 코팅 정제이다다. 특정 구현예에서, 코팅은 필름 코팅이다. 특정 구현예에서, 코팅제는 오파드라이 II이다. 특정 구현예에서, 코팅제는 폴리비닐 알코올을 포함한다.

[0101] **5. 제조 방법**

[0102] 정제를 얻기 위한 임의의 종래의 방법이 사용될 수 있고, 약전 예컨대 U.S. Pharmacopeia, 및 European Pharmacopoeia에 기재된 방법이 사용될 수 있다.

[0103] 특정 구현예에서, 정제를 제조하는 방법은 혼합, 롤러 압축, 최종 블렌딩, 압축 및 코팅의 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 방법은 25-300 mg 강도의 화합물 1의 코팅 정제를 제조하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 방법은 화합물 1의 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 또는 200 mg 강도의 코팅 정제를 제조하기 위한 것이다.

[0104] 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 방법은 25-300 mg 강도의 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올의 코팅 정제를 제조하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 방법은 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150mg 또는 200 mg 강도의 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올의 코팅 정제를 제조하기 위한 것이다.

[0105] 일 구현예에서, 정제를 제조하는 방법은 화합물 1을 과립내 부형제 및 과립외 부형제과 블렌딩하고 압축 툴링으로 압축하는 것을 포함한다.

[0106] 특정 구현예에서, 정제를 제조하는 방법은 하기 단계 중 하나 이상을 포함한다: 1) 사전-블렌딩, 2) 윤활, 3) 건조 과립화, 4) 밀링, 5) 최종 블렌딩, 6) 압축 및 7) 필름 코팅.

[0107] 일 구현예에서, 사전-블렌딩 단계는 화합물 1을, 희석제, 결합제, 용해도 증진제, 붕해제 및 활택제를 포함하는 과립내 성분과 혼합하여 사전-블렌드를 얻는 것을 포함한다.

[0108] 일 구현예에서, 사전-블렌드은 윤활제와 혼합되어 윤활된 사전-블렌드를 얻는다.

[0109] 일 구현예에서, 윤활된 사전-블렌드은 건조 과립화되어, 분쇄된 결속된 과립을 얻는다.

[0110] 일 구현예에서, 분쇄된 과립은 희석제, 붕해제, 활택제, 이어서 윤활제를 포함하는 과립외 부형제와 혼합되어 최종 블렌드를 얻는다. 최종 블렌드는 압축 성형되어 정제를 얻는다. 특정 구현예에서, 정제는 코팅제로 코팅된다.

[0111] 본 명세서에 제공된 정제를 제조하기 위한 공정에 사용된 설비의 예는 하기를 포함한다: 롤러 압밀기, 예컨대 Gerteis Minipactor®; 블렌더, 예컨대 PK Blender Drive, O'Hara Drive; 활면 롤러; 테이블탑/플로우 밸런스; 정제 프레스, 예컨대 Piccola 단일 층 정제 프레스; 툴링 예컨대, M340 높은 크로뮴 강철, 0.25" 라운드, 크로뮴 질화물 울트라 코트, 0.25" 라운드 (Natoli), 표준, 플레이 라운드 툴링, 6 mm (EC), 크로뮴 질화물-IBED 코팅된 툴링, 0.25" 라운드 (Beamalloy); 캘리퍼스; 붕해 장치; 마손도 테스터 및 경도 테스터.

[0112] 정제 성형에 적합한 임의의 정제화 조건이 can be 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 정제화 힘은, 정제가 제조 공정 동안에 손상되지 않도록 사용된다. 정제화 힘은 예를 들어, 일 구현예에서 약 1 kN 내지 약 40 kN, 또 다른 구현예에서 약 3 kN 내지 약 35 kN, 및 또 다른 구현예에서 약 5 kN 내지 약 32 kN일 수 있다. 일 구현예에서, 건조 과립화 단계에서의 롤러 힘은 약 2 내지 6 kN/cm이다. 일 구현예에서, 건조 과립화 단계에서의 롤러 힘은 약 3 kN/cm, 3.5 kN/cm 또는 5.2 kN/cm이다. 일 구현예에서, 압축 단계에서의 압축력은 약 9-10 kN, 10-11 kN, 10-12 kN, 12-13 kN, 12-18 kN, 14-18 kN, 15-18 kN 또는 18-19 kN이다.

[0113] 정제 성형에 적합한 임의의 정제 경도가 can be 사용될 수 있다. 정제 경도는, 예를 들어, 약 4 kp (킬로파운드) 내지 약 35 kp, 또는 약 4 kp 내지 약 32 kp일 수 있다. 일 구현예에서, 25 mg 정제에 대한 정제 경도는 약 4 kp 내지 약 10 kp이다. 일 구현예에서, 150 mg 정제에 대한 정제 경도는 약 12 kp 내지 약 20 kp이다.

[0114] 정제 성형에 적합한 임의의 정제 두께가 can be 사용될 수 있다. 정제 두께는 예를 들어, 약 1.5 mM 내지 약 7 mm일 수 있다. 일 구현예에서, 25 mg 정제에 대한 정제 두께는 약 2 mM 내지 약 4 mm이다. 일 구현예에서, 150 mg 정제에 대한 정제 두께는 약 4 mM 내지 약 6 mm이다.

[0115] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 정제 형성 동안 들러붙음 및/또는 펀치 필름화 쟁점을 감소시키거나 제거한다. 도 7은 당해 분야에서 공지된 방법에서 들러붙음 및 펀치 필름화로 인해 정제 제조의 5 내지 10 분 후의 정제 잔류물의 손실을 설명한다. 도 8은 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 제조된 원형 정제에서의 크라운의 손실을 설명한다. 도 9는 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 제조된 타원형 정제에서의 크라운의 손실을 설명한다.

[0116] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 화합물 1을 포함하는 정제의 형성 동안 들러붙음 및/또는 펀치 필름화로 인해 정제 표면으로부터 물질의 손상을 감소시키거나 제거한다.

[0117] 정제가 코팅될 때, 종래의 방법이 정제를 코팅하기 위해 사용될 수 있다. 코팅 방법의 예는 팬 코팅 및 딥 코팅을 포함한다. 코팅제는 적절한 양으로 단독으로 또는 2 이상의 조합으로 적절하게 첨가될 수 있다. 코팅 수준은, 필름이 정제 상에 형성될 수 있는 한, 제한되지 않는다. 코팅 수준은, 예를 들어, 정제 중량의 1중량 % 내지 5중량 %이다. 코팅 정제는 코팅 후에 건조될 수 있고, 그리고 임의의 약제학적으로 허용가능한 건조 방법이 may be 사용될 수 있다. 임의의 약제학적으로 허용가능한 코팅제가 may be 사용될 수 있다. 코팅제의 예는 하기를 포함한다: 제품명:오파드라이 및 오파드라이 II.

[0118] 본 명세서에 제공된 정제는 신속 분산 및 용해를 나타낸다. 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제에서, 화합물 1의 75 % 초과는 15-60 분 내에 용해된다. 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제에서, 화합물 1의 80 % 초과는 15-60 분 내에 용해된다. 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제에서, 화합물 1의 85 % 초과는 15-60 분 내에 용해된다. 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제에서, 화합물 1의 90 % 초과는 15-60 분 내에 용해된다. 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제에서, 화합물 1의 95 % 초과는 15-60 분 내에 용해된다. 특정 구현예에서, 용해 시험의 시작으로부터 15분 후의 용해 속도는 60% 이상, 70% 이상, 80% 또는 그 초과 또는 90% 또는 그 초과이다. 특정 구현예에서, 용해 시험의 시작으로부터 30분 후의 용해 속도는 60% 이상, 70% 이상, 80% 또는 그 초과 또는 90% 또는 그 초과이다. 특정 구현예에서, 용해 시험의 시작으로부터 45분 후의 용해 속도는 60% 이상, 70% 이상, 80% 또는 그 초과 또는 90% 또는 그 초과이다. 특정 구현예에서, 용해 시험의 시작으로부터 60분 후의 용해 속도는 60% 이상, 70% 이상, 80% 또는 그 초과 또는 90% 또는 그 초과이다.

[0119] 본 명세서에 제공된 정제는 저장 동안 양호한 안정성을 갖는다. 일 구현예에서, 정제의 용해는 가속화된 안정성 연구 하에서 최대 1-4 주 동안 감소되지 않는다. 특정 구현예에서, 가속화된 안정성 연구는 40-75°C의 온도에서 75%의 상대 습도에서 저장을 포함한다. 일 구현예에서, 정제의 용해는 종래의 패키징에서 최대 적어도 1 개월, 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월, 적어도 6 개월, 적어도 8 개월, 적어도 10 개월, 또는 적어도 12 개월 동안 감소되지 않는다.

[0120] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 비정질 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 및/또는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트를 포함한다. 일 구현예에서, 정제의 제조 시에 정제 조성물 중 비정질 함량은 ≤ 10%이다.

[0121] 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 정제 제형은 저장 시에 비정질 함량 (비정질 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 및 비정질 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트)의 약간의 증가는 보여주지 않는다.

[0122] **6. 예시적인 정제 제형**

[0123] 저장 동안에 원하는 안정성을 갖는, 본 명세서에 제공된 정제의 예는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 약 20-30 % 화합물 1; 약 30-45%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 6% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 1% 나트륨 라우릴 설페이트, 약 1% 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트, 약 1.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립내 부형제; 및 약 5-50%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 0.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립외 부형제를 포함하는 정제를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트이다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3이다.

[0124] 저장 동안에 원하는 안정성을 갖는, 본 명세서에 제공된 정제의 예는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 약 20-30 % 화합물 1; 약 30-45%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 6% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 1% 나트륨 라우릴 설페이트, 약 1% 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트, 약 1.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립내 부형제; 및 약 9-25%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 0.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립외 부형제를 포함하는 정제를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네

이트이다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3이다.

[0125] 일 구현예에서, 정제는 상기 정제의 총 중량을 기준으로 한 중량으로, 약 20% 내지 약 30%의 양의 화합물 1, 약 34.5%, 44.5% 및 약 39.5%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 하이드록시프로필 셀룰로스 및 6% 나트륨 전분 글라이콜레이트로부터 선택된 과립내 부형제, 및 약 20 %의 미세결정성 셀룰로스 및 약 2% 나트륨 전분 글라이콜레이트로부터 선택된 과립외 부형제를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트이다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3이다.

[0126] 일 구현예에서, 정제는 약 30 % 화합물 1; 약 45%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 6% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 1% 나트륨 라우릴 설페이트, 약 1% 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트, 약 1.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립내 부형제; 및 약 9.5%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 0.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립외 부형제를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트이다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3이다.

[0127] 일 구현예에서, 정제는 약 30 % 화합물 1; 약 34.50%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 6% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 1% 나트륨 라우릴 설페이트, 약 1% 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트, 약 1.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립내 부형제; 및 약 20%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 0.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립외 부형제를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트이다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3이다.

[0128] 일 구현예에서, 정제는 약 20 % 화합물 1; 약 44.50%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 6% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 1% 나트륨 라우릴 설페이트, 약 1% 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트, 약 1.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립내 부형제; 및 약 20%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 0.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립외 부형제를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트이다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3이다.

[0129] 일 구현예에서, 정제는 약 25 % 화합물 1; 약 39.50%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 6% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 1% 나트륨 라우릴 설페이트, 약 1% 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트, 약 1.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립내 부형제; 및 약 20%의 미세결정성 셀룰로스, 약 2% 나트륨 전분 글라이콜레이트, 약 0.5% 콜로이드성 이산화규소, 및 약 0.75% 스테아르산마그네슘을 포함하는 과립외 부형제를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트이다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3이다.

[0130] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제는 화합물 1, 콜로이드성 이산화규소, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트, 산화철 황색, 스테아르산마그네슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 전분 글라이콜레이트, 탈크, 및 이산화티타늄을 포

함한다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트이다. 일 구현예에서, 화합물 1은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 다형체 형태 3이다.

[0131] **7. 사용 방법**

[0132] 본 명세서에 제공된 정제 제형은 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종 (예를 들어, 신경아교종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종)) 또는 골수증식성 신생물 (MPN) 로부터 선택된 암을 치료하는데 유용하고, 질환의 중증도/장애 (즉, 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종 (예를 들어, 신경아교종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종) 또는 골수증식성 신생물 (MPN)로부터 선택된 암)을 줄이고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 한다.

[0133] 일 구현예에서, 질환 또는 병태를 치요 및 예방하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 화합물 1을 포함하는 정제 조성물의 투여를 포함하고, 상기 질환은 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종 (예를 들어, 신경아교종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 또는 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종))로부터 선택된 암이고, 질환의 중증도/장애 (즉, 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종 (예를 들어, 신경아교종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 또는 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종)로부터 선택된 암)을 줄이고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 한다.

[0134] 일 구현예에서, 새로 진단된 AML, 이전에 미치료된 AML, 골수이형성 증후군 (MDS)에서 발생하는 AML, 선행된 혈액성 장애 (AHD)에서 발생하는 AML 및 유전독성 손상에 대한 노출 후에 생기는 AML로부터 선택된 AML 을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 특정 구현예에서, 유전독성 손상은 방사선 및/또는 화학요법으로부터 생긴다. 일 구현예에서, 방사선 및/또는 화학요법로부터 생긴 유전독성 손상에 대한 노출 후에 생기는 AML) 을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 한다.

[0135] 일 구현예에서, IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 새로 진단된 AML 을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0136] 일 구현예에서, IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 이전에 미치료된 AML 을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0137] 일 구현예에서, IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 골수이형성 증후군 (MDS)에서 발생하는 AML 을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0138] 일 구현예에서, IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 선행된 혈액성 장애 (AHD)에서 발생하는 AML 을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0139] 일 구현예에서, IDH2의 변이 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 유전독성 손상에 대한 노출 후에 생기는 AML 을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0140] 일 구현예에서, 골수증식성 신생물 (MPN) 을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0141] 이러한 구현예의 일 양태에서, 돌연변이체 IDH2는 R140X 돌연변이를 갖는다. 이러한 구현예의 또 다른 양태에서, R140X 돌연변이는 R140Q 돌연변이이다. 이러한 구현예의 또 다른 양태에서, R140X 돌연변이는 R140W 돌연변이이다. 이러한 구현예의 또 다른 양태에서, R140X 돌연변이는 R140L 돌연변이이다. 이러한 구현예의 또 다른 양태에서, 돌연변이체 IDH2는 R172X 돌연변이를 갖는다. 이러한 구현예의 또 다른 양태에서, R172X 돌연변이는 R172K 돌연변이이다. 이러한 구현예의 또 다른 양태에서, R172X 돌연변이는 R172G 돌연변이이다. 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 또는 림프종 (예를 들면, T-세포 림프종)으로부터 선택된 암은 IDH2의 아미노산 140 및/또는 172에서 돌연변이 (예를 들면, 돌연변이에서 존재하는 변화된 아미노산)의 존재 및 특이적 성질을 결정하기 위해 세포 샘플을 서열분석함으로써 분석될 수 있다.

[0142] 이론에 의해 구속됨 없이, 출원인은 IDH2 돌연변이가 α-케토글루타레이트의 *R*(-)-2-하이드록시글루타레이트로의 NADPH-의존적 환원, 및 특히 IDH2의 R140Q 및/또는 R172K 돌연변이를 촉매화하기 위한 효소의 새로운 능력을 초래하는 IDH2의 돌연변이체 대립유전자가, 체내에서 그들의 세포성 성질 또는 위치와 무관하게, 본 명세서에서에서 기재된 암의 모든 유형의 서브세트를 특성규명한다고 믿는다. 따라서, 일 양태의 방법은, 그와 같은 활성 및 특히 IDH2 R140Q 및/또는 R172K 돌연변이를 부여하는 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 또는 림프종 (예를 들면, T-세포 림프종)으로부터 선택된 혈액암 또는 신경교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종 (예를 들면, 신경교종) 및 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AITL)로부터 선택된 고형 종양을 치료하는데 사용된다.

[0143] 일 구현예에서, 치료의 효능은 대상체에서 2HG의 수준을 측정함으로써 모니터링된다. 전형적으로 2HG의 수준은 치료에 앞서 측정되고, 여기서 상승된 수준은 신경교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종 (예를 들면, 신경교종), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AITL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 및 림프종 (예를 들면, T-세포 림프종)으로부터 선택된 암을 치료하기 위해 화합물 1의 용도로 표시된다. 일단 상승된 수준이 확립되면, 2HG의 수준은 효능을 확립하기 위한 치료의 종료의 과정 동안 교반하고/하거나 종료 이후 결정된다. 특정 구현예에서, 2HG의 수준은 치료의 종료의 과정 동안 교반하고/하거나 종료 이후 단지 결정된다. 치료의 과정 동안 그리고 치료 이후 2HG 수준의 감소는 효능을 나타낸다. 유사하게, 2HG 수준이 치료의 과정 동안 또는 치료 이후 상승되지 않는다는 결정은 효능을 나타낸다. 전형적으로, 이들 2HG 측정은 암 치료의 효능, 예컨대 종양 및/또는 기타 암-관련 병소의 수 및 크기에서 감소, 대상체의 일반 건강에서의 개선, 그리고 암 치료 효능과 관련되는 기타 바이오마커의 변경의 기타 널리-공지된 결정과 함께 이용될 것이다.

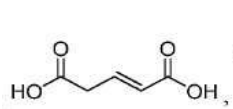
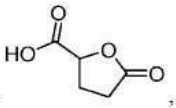
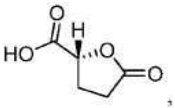
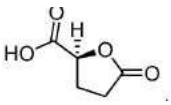
[0144] 2HG는 PCT 공개 번호 WO 2013/102431 및 US 공개 번호 US 2013/0190287 (이는 참고로 전체적으로 참고로 편입됨)의 방법에 의해, 또는 유사한 방법에 의해 샘플에서 검출될 수 있다.

[0145] 일 구현예에서 2HG은 직접적으로 평가된다.

[0146] 또 다른 구현예에서 분석 방법을 수행하는 공정에서 형성된 2HG의 유도체가 평가된.예로써 그와 같은 유도체는 MS 분석에서 형성된 유도체일 수 있다. 유도체는 염 부가물, *예를 들어,* Na 부가물, 수화 변이체, 또는 수화 변이체를 포함할 수 있고, 이는 또한, 예를 들어, MS 분석에서 형성된 바와 같이 염 부가물, 예를 들어, Na 부가물이다.

[0147] 또 다른 구현예에서 2HG의 대사 유도체가 평가된다. 그 예는 2HG, 예컨대 2HG, *예를 들어,* R-2HG와 관련될 글루타레이트 또는 글루타메이트의 존재의 결과로서 증강되거나 상승 또는 감소되는 종을 포함한다.

[0148] 예시적인 2HG 유도체는 탈수된 유도체 예컨대 아래에 제공된 화합물 또는 이의 염 부가물을 포함한다:

[0149]  ,  ,  , 및  .

[0150] 일 구현예에서 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종 (예를 들어, 신경아교종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 및 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종)로부터 선택된 암은, 상기 종양 세포의 적어도 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90%가 진단 또는 치료 시에 IDH2 돌연변이, 및 특히 IDH2 R140Q, R140W, 또는 R140L 및/또는 R172K 또는 R172G 돌연변이를 보유하고 있는 종양이다.

[0151] 일 구현예에서, 치료될 암은 AML이다. 일부 구현예에서, AML은 재발되고/거나 1차 난치성이다. 일부 구현예에서, AML은 재발되고/거나 난치성이다. 다른 구현예에서, AML은 이전에 미치료된다. 일 구현예에서, AML은 새로 진단된 AML이다.

[0152] 또 다른 구현예에서, 치료될 암은 과다 모세포 (하위유형 RAEB-1 또는 RAEB-2)를 가지고 있는 난치성 빈혈을 가지고 있는 MDS이다. 다른 구현예에서, MDS은 이전에 미치료된다. 일 구현예에서, MDS은 새로 진단된 MDS이다.

[0153] 또 다른 구현예에서, 치료될 암은 재발되고/거나 1차 난치성 CMML이다.

[0154] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 특징으로 하는 by the IDH2의 변이 대립유전자의 존재 및 FLT3 돌연변이 및/또는 NRAS 돌연변이의 부재를 특징으로 하는 혈액성 악성종양 을 치료하기 위한 것이다.

예시적인 방법은 하기에 기재되어 있다: US 2017/0157132 및 US 출원 번호 15/368,405 (이들 각각의 개시내용은 본 명세서에 참고로 전체적으로 편입되어 있음).

[0155] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 혈액성 악성종양을 치료하기 위한 것이고, 상기 종양은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재 및 FLT3 돌연변이의 부재를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 진전된 혈액성 악성종양이다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 AML이다. 일부 구현예에서, AML은 재발되고/거나 난치성이다.

[0156] 일 구현예에서, 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을, FLT3 경로를 표적으로 하는 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량과 함께 투여하여, 혈액성 악성종양을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 혈액성 악성종양은 IDH2의 변이 대립유전자 및 돌연변이체 FLT3, 예를 들어 FLT3-ITD 또는 FLT3-KDM의 존재를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 진전된 혈액성 악성종양이다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 AML이다. 일부 구현예에서, AML은 재발되고/거나 난치성이다.

[0157] 일 구현예에서, 혈액성 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL) 또는 아구성 형질세포양 수지상 세포 신생물을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재 및 FLT3 돌연변이의 부재를 특징으로 하고, 상기 방법은 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 진전된 혈액성 악성종양이다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 AML이다. 일부 구현예에서, AML은 재발되고/거나 난치성이다.

[0158] 일 구현예에서, 혈액성 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL) 또는 아구성 형질세포양 수지상 세포 신생물을 치료하는 방법이 제공되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자 및 돌연변이체 FLT3, 예를 들어 FLT3-ITD의 존재를 특징으로 하고, 상기 방법은 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을, FLT3 경로를 표적으로 하는 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량과 함께 투여하는 것을 포함한다. 예시적인 FLT3 억제제는 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 진전된 혈액성 악성종양이다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 AML이다. 일부 구현예에서, AML은 재발되고/거나 난치성이다.

[0159] 일 구현예에서, 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을 투여하여 고형 종양을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 고형 종양은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재 및 FLT3 돌연변이의 부재 를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고형 종양은 진전된 고형 종양이다. 일부 구현예에서, AML은 재발되고/거나 난치성이다.

[0160] 일 구현예에서, 대상체에게 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을, FLT3 경로를 표적으로 하는 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량과 함께 투여하여 고형 종양을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 고형 종양은 돌연변이체 IDH2 및 돌연변이체 FLT3, 예를 들어 FLT3-ITD의 존재를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고형 종양은 진전된 고형 종양이다.

[0161] 일 구현예에서, 고형 종양, 예컨대 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 또는 담관암종(예를 들어, 신경아교종), 또는 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL)을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재 및 FLT3 돌연변이의 부재를 특징으로 하고, 상기 방법은 대상체에게 본 명세서에서 제공된 정제 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0162] 일 구현예에서, 고형 종양, 예컨대 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 또는 담관암종 (예를 들어, 신경아교종), 또는 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL)을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자 및 돌연변이체 FLT3의 존재를 특징으로 하고, 상기 방법은 대상체에서 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을, FLT3 경로를 표적으로 하는 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량과 함께 투여하는 것을 포함한다. 예시적인 FLT3 억제제는 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다.

[0163] 일 구현예에서, 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을 투여하여 혈액성 악성종양을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 혈액성 악성종양은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재 및 NRAS 돌연변이의 부재 를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 진전된 혈액성 악성종양이다.

[0164] 일 구현예에서, 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을, RAS 경로를 표적으로 하는 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량과 함께 투여하여, 혈액성 악성종양을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 혈액성 악성종양은 IDH2의 변이 대립유전자 및 돌연변이체 NRAS의 존재 를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 진전

된 혈액성 악성종양이다.

[0165] 일 구현예에서, 혈액성 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL) 또는 아구성 형질세포양 수지상 세포 신생물을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재 및 NRAS 돌연변이의 부재를 특징으로 하고, 상기 방법은 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 진전된 혈액성 악성종양이다.

[0166] 일 구현예에서, 혈액성 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL) 또는 아구성 형질세포양 수지상 세포 신생물을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자 및 돌연변이체 NRAS의 존재를 특징으로 하고, 상기 방법은 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을, RAS 경로를 표적으로 하는 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량과 함께 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1을 포함하는 정제 조성물은 MEK 키나제 억제제의 치료적 유효량과 함께 상기 대상체에게 투여된다. 예시적인 MEK 키나제 억제제는 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다. 일 구현예에서, 혈액성 악성종양은 진전된 혈액성 악성종양이다.

[0167] 일 구현예에서, 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을 투여하여 고형 종양을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 고형 종양은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재 및 NRAS 돌연변이의 부재를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고형 종양은 진전된 고형 종양이다.

[0168] 일 구현예에서, 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을, RAS 경로를 표적으로 하는 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량과 함께 투여하여 고형 종양을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 고형 종양은 돌연변이체 IDH2 및 돌연변이체 NRAS의 존재 를 특징으로 한다. 일 구현예에서, 고형 종양은 진전된 고형 종양이다.

[0169] 일 구현예에서, 고형 종양, 예컨대 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 또는 담관암종(예를 들어, 신경아교종), 또는 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL) 을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자의 존재 및 NRAS 돌연변이의 부재를 특징으로 하고, 상기 방법은 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0170] 일 구현예에서, 고형 종양, 예컨대 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 또는 담관암종 (예를 들어, 신경아교종), 또는 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL) 을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 이들 각각은 IDH2의 변이 대립유전자 및 돌연변이체 NRAS의 존재를 특징으로 하고, 상기 방법은 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을, RAS 경로를 표적으로 하는 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0171] 일 구현예에서, 대상체에서 MPN을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을, JAK2 억제제의 치료적 유효량과 함께 투여하는 것을 포함하고, 상기 대상체는 IDH2의 변이 대립유전자 및 JAK2의 변이 대립유전자를 보유하고 있다. 예시적인 JAK2 억제제는 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다.

[0172] 특정 구현예에서, 대상체에서 고위험 MPN을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을, JAK2 억제제의 치료적 유효량과 함께 투여하는 것을 포함하고, 상기 대상체는 IDH2의 변이 대립유전자 및 JAK2의 변이 대립유전자를 보유하고 있다.

[0173] 일 구현예에서, 대상체에서 AML을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 화합물 1을 포함하는 정제 조성물을, JAK2 억제제의 치료적 유효량과 함께 투여하는 것을 포함하고, 상기 대상체는 IDH2의 변이 대립유전자 및 JAK2의 변이 대립유전자를 보유하고 있다. 일부 구현예에서, AML은 재발되고/거나 난치성이다.

[0174] 특정 구현예에서, IDH2의 변이 대립유전자는 mIDH2-R140 또는 mIDH2-R172이다.

[0175] 특정 구현예에서, IDH2의 변이 대립유전자는 mIDH2-R140Q, mIDH2-R140W, mIDH2-R140L, mIDH2-R172K, 또는 mIDH2-R172G이다.

[0176] 특정 구현예에서, JAK2의 변이 대립유전자는 mJAK2-V617F이다.

[0177] 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 조성물에 의한 치료 전 및/또는 후에, 본 방법은 추가로, 신경아교종, 흑색

종, 연골육종, 담관암종 (예를 들어, 신경아교종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종) 또는 MPN로부터 선택된 암의 성장, 크기, 중량, 침입, 단계 및/또는 다른 표현형을 평가하는 단계를 포함한다.

[0178] 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 조성물에 의한 치료 전 및/또는 후에, 본 방법은 추가로, 신경아교종, 흑색종, 연골육종, 담관암종 (예를 들어, 신경아교종), 혈관면역모세포 T-세포 림프종 (AITL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종) 또는 MPN로부터 선택된 암의 IDH2 유전자형을 평가하는 단계를 포함한다. 이는 당업계에서 통상적인 방법, 예컨대2HG의 존재, 분포 또는 수준의 DNA 서열분석, 면역 분석, 및/또는 평가에 의해 달성될 수 있다.

[0179] 일 구현예에서, 본 명세서에 제공된 조성물에 의한 치료 전 및/또는 후에, 본 방법은 추가로, 대상체에서 2HG 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 이는 분광 분석, *예를 들어,* 자기 공명-기반 분석, *예를 들어,* MRI 및/또는 MRS 측정, 체액, 예컨대 혈액, 혈장, 소변의 샘플 분석, 또는 척수 유체 분석에 의해, 또는 외과적 물질의 분석에 의해, *예를 들어,* 질량-분광법 (예를 들어 LC-MS, GC-MS)에 의해 달성될 수 있다.

[0180] 일 구현예에서 화합물 1 또는 화합물 1을 포함하는 정제 조성물은 상기에 기재된 방법 중 임의의 것에서 사용하기 위한 것이다.

[0181] **8. 병용 요법**

[0182] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 정제 조성물은 추가의 암 치료제 제제 또는 추가의 암 치료와 함께 사용된다. 예시적인 추가의 암 치료제 제제 및 추가의 암 치료는 하기에 기재되어 있다: US 2013/0190287, US 2017/0157132, WO 2017/066611, WO 2017/066599 및 US 출원 번호 15/368,405, (이들 각각의 개시내용은 그것의 전체가 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0183] 특정 구현예에서, 추가의 암 치료제 제제는 예를 들어, 화학요법, 표적 요법, 항체 요법, 면역요법, 및 호르몬 요법을 포함한다. 특정 구현예에서, 추가의 암 치료는, 예를 들어: 수술, 및 방사선 요법을 포함한다. 각각의 이들 치료제의 예는 아래에 제공된다.

[0184] 일부 구현예에서, 추가의 암 치료제 제제는 화학요법 제제이다. 암 요법에 사용된 화학치료제는, 예를 들어, 하기를 포함한다 항대사물질 (예를 들어, 엽산, 퓨린, 및 피리미딘 유도체), 알킬화제 (예를 들어, 질소 머스타드, 니트로소우레아, 백금, 알킬 설포네이트, 하이드라진, 트리아젠, 아지리딘, 스핀들 독, 세포독성 약물, 토포이소머라제 억제제 및 기타), 및 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈 (5-아자-데옥시시티딘), 제불라린, 이소티오시아네이트, 아자시티딘 (5-아자시티딘), 5-플루오로 -2'-데옥시시티딘, 5,6-디하이드로-5-아자시티딘 및 기타). 예시적인 제제는 하기를 포함한다: 아클라루비신, 악티노마이신, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미노프테린, 아미노레벌린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐라이드, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 아트라센탄, 벨로테칸, 벡사로텐, 벤다무스틴, 블레오마이신, 보르테조밉, 부설판, 캄프토테신, 카페시타빈, 카보플라틴, 카보쿠온, 카모푸르, 카무스틴, 셀레콕십, 클로르암부실, 클로르메틴, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 크리산타스파제, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈, 데메콜신, 도세탁셀, 독소루비신, 에파프록시랄, 엘레스클로몰, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에피루비신, 에스트라무스틴, 에토글루시드, 에토포시드, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실 (5FU), 포테무스틴, 젬시타빈, 글라이아델 이식물, 하이드록시카바마이드, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파마이드, 이리노테칸, 이로풀벤, 익사베필론, 라로탁셀, 류코보린, 리포좀 독소루비신, 리포좀 다우노루비신, 로니다민, 로무스틴, 루칸톤, 만노설판, 마소프로콜, 멜팔란, 메르캅토퓨린, 메스나, 메토트렉세이트, 메틸 아미노레벌리네이트, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토탄, 미토마이신, 미톡산트론, 네다플라틴, 니무스틴, 오블리메르센, 오마세탁신, 오르타탁셀, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페가스파르가스, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 피라루비신, 픽산트론, 플리카마이신, 포르피머 나트륨, 프레드니무스틴, 프로카바진, 랄티트렉세드, 라니무스틴, 루비테칸, 사파시타빈, 세무스틴, 시티마겐 세라데노벡, 스트라타플라틴, 스트렙토조신, 탈라포르핀, 테가푸르 우라실, 테모포르핀, 테모졸로마이드, 테니포시드, 테세탁셀, 테스토락톤, 테트라니트레이트, 티오테파, 티아조퓨린, 티오구아닌, 티피파르닙, 토포테칸, 트라벡테딘, 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 트라이플라틴, 트레티노인, 트레오설판, 트로포스파마이드, 우라무스틴, 발루비신, 베르테포르핀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈, 보리노스타트, 조루비신, 및 다른 세포증식억제성 또는 본 명세서에 기재된 세포독성 약물.

[0185] 일부 약물은 단독보다 함께가 더 좋게 작용하기 때문에, 2종 이상의 약물이 종종 동시에 주어진다. 종종, 2종 이상의 화학요법 제제는 병용 화학요법으로서 사용된다.

[0186] 일부 구현예에서, 추가의 암 치료제 제제는 분화 제제이다. 그와 같은 분화 제제는 하기를 포함한다: 레티노이드 (예컨대 올-트랜스-레틴산 (ATRA), 9-시스 레틴산, 13-시스-레틴산 (13-cRA) 및 4-하이드록시-펜레틴아미드 (4-HPR)); 삼산화 비소; 히스톤 탈아세틸화효소 억제제 HDACs (예컨대 아자시티딘 (비다자) 및 부티레이트 (예를 들어, 나트륨 페닐부티레이트)); 하이브리드 극성 화합물 (예컨대 헥사메틸렌 비스아세트아미드 ((HMBA)); 비타민 D; 및 사이토카인 (예컨대 G-CSF 및 GM-CSF를 포함하는 콜로니-자극 인자, 및 인터페론).

[0187] 일부 구현예에서 추가의 암 치료제 제제는 표적 요법 제제이다. 표적 요법은 암 세포의 탈조절된 단백질에 특이적인 제제의 사용을 구성한다. 소분자 표적 요법 약물은 일반적으로 암 세포 내의돌연변이된, 과발현된, 또는 달리 중요한 단백질 상의 효소적 도메인의 억제제이다. 두드러진 예는 티로신 키나제 억제제 예컨대 악시티닙, 보수티닙, 세디라닙, 다사티닙, 에를로티닙, 이마티닙, 게피티닙, 라파티닙, 레스타우르티닙, 닐로티닙, 세막사닙, 소라페닙, 수니티닙, 및 반데타닙, 및 또한 사이클린 의존적 키나제 억제제 예컨대 알보시딥 및 셀리시클립이다. 단클론성 항체 요법은, 치료제가 암 세포의 표면 상의 단백질에 특이적으로 결합하는 항체인 또 다른 전략이다. 그 예는 유방암에서 전형적으로 사용된 항 HER2/neu 항체 트라스투주맙 (HERCEPTIN®), 및 다양한 B 세포 악성종양에서 전형적으로 사용된 항 CD20 항체 리툭시맙 및 토시투모맙 을 포함한다. 다른 예시적인 항체는 세툭시맙, 파니투무맙, 트라스투주맙, 알렘투주맙, 베바시주맙, 에드레콜로맙, 및 젬투주맙을 포함한다. 예시적인 융합 단백질은 아플리베르셉트 및 데닐류킨 디프티톡스를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 요법은 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 바이구아나이드 예컨대 메트포르민 또는 펜포르민, 바람직하게는 펜포르민과 함께 사용될 수 있다.

[0188] 표적 요법은 또한 세포 표면 수용체 또는 종양을 둘러싸는 영향받은 세포외 기질에 결합할 수 있는 "원점 장치"로서 작은 펩타이드를 수반할 수 있다. 이들 펩타이드 (예를 들어, RGDs)에 부착된 방사선핵종은 결국, 핵종이 세포의 부근에서 썩는다면 암 세포를 결국 사멸시킬 것이다. 그와 같은 요법의 BEXXAR®를 포함한다.

[0189] 일부 구현예에서, 추가의 암 치료제 제제는 면역요법 제제이다. 암 면역요법은 종양과 싸우는 대상체 자신의 면역계를 유도하기 위해 설계된 치료 전략의 다양한 세트를 지칭한다. 종양에 대항하는 면역 반응을 생성하는 동시대의 방법은 표층 방광암에 대한 방광내 BCG 면역요법, 및 신장 세포 암종 및 흑색종 대상체에서 면역 반응을 유도하기 위한 인터페론 및 다른 사이토카인의 용도를 포함한다.

[0190] 동종이계 조혈 줄기 세포 이식이 면역요법의 형태인 것으로 간주될 수 있는 것은, 공여체의 면역 세포가 이식대 종양 효과에서 종양을 종종 공격할 것이기 때문이다. 일부 구현예에서, 면역요법 제제는 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물과 함께 사용될 수 있다.

[0191] 일부 구현예에서, 추가의 암 치료제 제제는 호르몬 요법 제제이다. 일부 암의 성장은 특정 호르몬을 제공하거나 차단함으로써 억제될 수 있다. 호르몬 감수성 종양의 일반적인 예는 특정 유형의 유방 및 전립선암을 포함한다. 에스트로겐 또는 테스토스테론의 제거 또는 차단은 종종 중요한 추가의 치료이다. 특정 암에서, 호르몬 효능제, 예컨대 프로제스토젠의 투여는 치료적으로 유익할 수 있다. 일부 구현예에서, 호르몬 요법 제제는 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물과 함께 사용될 수 있다.

[0192] 다른 가능한 추가의 치료 양식은 이마티닙, 유전자 요법, 펩타이드 및 수지상 세포 백신, 합성 클로로톡신, 및 방사선표지 약물 및 항체을 포함한다.

[0193] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 조성물은 AML 유도 및 폐조직경화 요법과 함께 AML의 치료에 사용된다. 일 구현예에서, AML 유도 요법은 사이타라빈과 다우노루비신의 조합물이다. 일 구현예에서, AML 유도 요법은 사이타라빈과 이다루비신의 조합물이다.

[0194] 일 구현예에서, AML 폐조직경화 요법은 사이타라빈이다. 일 구현예에서, AML 폐조직경화 요법은 미톡산트론과 에토포시드의 조합물이다.

[0195] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 조성물은 하나 이상의 DNA 탈메틸화제 와 함께 사용된다. 일 구현예에서, DNA 탈메틸화제는 시티딘 유사체이다. 특정 구현예에서, 시티딘 유사체는 아자시티딘 또는 5-아자-2'-데옥시시티딘 (데시타빈)이다. 특정 구현예에서, 시티딘 유사체는 아자시티딘이다. 특정 구현예에서, 시티딘 유사체는 5-아자-2'-데옥시시티딘 (데시타빈)이다. 특정 구현예에서, 시티딘 유사체는, 예를 들어 하기이다: 1-β-D-아라비노푸라노실시토신 (사이타라빈 또는 ara-C); 슈도이소-시티딘 (psi ICR); 5-플루오로-2'-데옥시시티딘 (FCdR); 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (젬시타빈); 5-아자-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘; 5-아자-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘; 1-β-D-리보푸라노실-2(1H)-피리미디논 (제불라린); 2',3'-디데옥시-5-플루오로-3'-티아시티딘 (엠트리바); 2'-사이클로시티딘 (안시타빈); 1-β-D-아라비노푸라노실-5-아자시토신

(파자라빈 또는 ara-AC); 6-아자시티딘 (6-아자-CR); 5,6-디하이드로-5-아자시티딘 (dH-아자-CR); N^4 펜틸옥시-카보닐-5' -데옥시-5-플루오로시티딘 (카페시타빈); N^4 옥타데실-사이타라빈; 또는 엘라이드산 사이타라빈.특정 구현예에서, 시티딘 유사체는 시티딘 또는 데옥시시티딘 및 기능적으로 모방체에 구조적으로 관련되고/거나 시티딘 또는 데옥시시티딘에 반대로 작용하는 임의의 화합물을 포함한다.

[0196] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 조성물은 아자시티딘과 함께 사용된다.

[0197] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 조성물은 FLT3 억제제 와 함께 사용된다. 일 구현예에서, FLT3 억제제는 퀴자르티닙 (AC220), 수니티닙 (SU11248), 소라페닙 (BAY 43-9006), 미도스타우린 (PKC412), 크레놀라닙 (CP-868596), PLX3397, E6201, AKN-028, 포나티닙 (AP24534), ASP2215, KW-2449, 파미티닙 및 DCC-2036으로부터 선택된다.

[0198] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 조성물은 MEK 키나제 억제제 와 함께 사용된다. 일 구현예에서, MEK 키나제는 트라메티닙, 셀루메티닙, 비니메티닙, PD-325901, 코비메티닙, CI-1040 및 PD035901으로부터 선택된다..

[0199] 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 조성물은 JAK 억제제와 함께 사용된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 조성물은 JAK2 억제제와 함께 사용된다. 일 구현예에서, JAK2 억제제는 INCB018424 (룩솔리티닙), TG101348, CYT387, AZD1480, SB1518 (파크리티닙), XL019, NCB0-16562, NVP-BSK805, R723, 하이드록시카바마이드, SAR302503, CP-690,550 (타소시티닙) 및 INCB16562으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 조성물은 룩솔리티닙 과 함께 사용된다.

[0200] **실시예**

[0201] 상기에 기재된 구현예는 단지 예시적인 것으로 의도되고 당해 분야의 숙련가는 일상적인 실험과정, 특정 화합물의 수많은 등가물, 물질, 및 절차를 사용하여 인식 또는 확인할 것이다. 모든 그와 같은 등가물은 청구된 요지의 범위 내에 있는 것으로 간주되고 첨부된 청구항들에 의해 포괄된다.

[0202] 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트 은 당해 분야에서 공지된 방법, 예를 들어, US 공개 번호 US-2013/0190287, US 가출원 번호 62/201,546, 국제 공보 번호 WO 2015/018060 및 WO 2015/017821 및 국제 출원 번호 PCT/US2016/016335에 의해 제조되었다.

[0203] **실시예 1: 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올의 합성**

[0204] ***실시예 1, 단계 1: 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카복실산***의 제조 디에틸 에테르 (4.32 L) 및 헥산 (5.40 L)을 N_2 분위기 하에서 반응 용기에 첨가하고, -75 ℃ 내지 -65 ℃으로 냉각시켰다. n-부틸 리튬 (1.6 M 헥산 중 3.78 L)을 N_2 분위기 하에서 -65 ℃ 미만에서 적가하고, 이어서 디메틸 아미노 에탄올 (327.45 g, 3.67 mol)을 적가하고 10분 후 2-트리플루오로메틸 피리딘 (360 g, 2.45 mol)을 적가했다. 반응을, 온도를 약 2.0-2.5시간 동안 -65 ℃ 미만으로 유지하면서 N_2 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 분쇄된 드라이아이스 상에 붓고, 그 다음 교반하면서 (약 1.0 내지 1.5 h) 0 내지 5 ℃의 온도로 상승시키고 이어서 물 (1.8 L)을 첨가했다. 반응 혼합물을 5-10 분 동안 교반하고 5-10 ℃로 가온되도록 했다. 6N HCl (900 mL)을, 혼합물이 pH 1.0 내지 2.0에 도달할 때까지 적가하고, 그 다음 혼합물을 10-20 분 동안 5-10 ℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 25-35 ℃에서 에틸 아세테이트로 희석하고, 그 다음 염수 용액으로 세정했다. 반응을 농축시키고 n-헵탄으로 린스하고 그 다음 건조시켜 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카복실산을 얻었다.

[0205] ***실시예 1, 단계 2: 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르의 제조.*** 메탄올을 질소 분위기 하에서 반응 용기에 첨가했다. 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카복실산 (150 g, 0.785 mol)을 첨가하고 주위 온도에서 용해시켰다. 아세틸 염화물 (67.78 g, 0.863 mol)을 45 ℃ 미만의 온도에서 적가했다. 반응 혼합물을 65-70 ℃에서 약 2-2.5 시간 동안 유지하고, 그 다음 35-45 ℃에서 진공 하에서 농축하고 25-35 ℃로 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 린스하고, 그 다음 염수 용액으로 린스했다. 혼합물을 35-45 ℃에서 진공 하에서 농축하고 25-35 ℃로 냉각시키고, 그 다음 n-헵탄으로 린스하고 35-45 ℃에서 진공 하에서 농축하고, 그 다음 탈기시켜 갈색 고체를 얻었고, 이것을 n-헵탄으로 린스하고 10-15 분 동안 25-35 ℃에서 교반했다. 현탁액을, 교반하면서 -40 내지 -30 ℃으로 냉각시키고, 여과하고 건조시켜 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 제공했다.

[0206] ***실시예 1, 단계 3: 6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1 H-1,3,5-트리아진-2,4-디온***의 제조. 1 L 무수 에탄올을 N_2 하에서 분위기 반응 용기에 충전하고 나트륨 금속 (11.2 g, 0.488 mol)을 N_2 분위기 하에서 50 ℃ 미만에서 나누어서 첨가했다. 반응을 교반된 5-10 분 동안, 그 다음 50-55 ℃로 가열시켰다. 건조된 뷰렛 (12.5 g, 0.122 mol)을 N_2 분위기 하에서 50-55 ℃ 온도에서 반응 용기에 첨가하고, 10-15분 동안 교반했다. 50-55 ℃를 유지하면서, 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 (50.0 g, 0.244 mol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 가열 환류하고 (75-80 ℃), 1.5-2 시간 동안 유지하고, 그 다음 35-40 ℃로 냉각시키고, 45-50 ℃에서 진공 하에서 농축시켰다. 물을 첨가하고 혼합물을 농축된 진공 하에서 그 다음 35-40 ℃로 냉각시키고, 더 많은 물을 첨가하고 혼합물을 0-5 ℃으로 냉각시켰다. pH을 6N HCl의 느린 첨가로7-8로 조정하고, 고체가 침전되었고, 이것을 원심분리하고 물로 린스하고 다시 원심분리했다. 6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-디온의 황백색 내지 밝은 갈색 고체를 8 내지 10시간 동안 50 ℃ 내지 60 ℃에서 600 mm/Hg 압력 하에서 진공 하에서 건조시켜서 6-(6- 트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-디온을 제공했다.

[0207] ***실시예 1, 단계 4: 2, 4-디클로로-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1, 3, 5-트리아진의 제조.*** $POCl_3$ (175.0 mL)은 20-35 ℃에서 반응 용기에 충전하고, 6-(6- 트리플루오로메틸-피리딘-2-일)- 1H-1,3,5-트리아진-2,4-디온 (35.0 g, 0.1355 mol)을 50 ℃ 미만에서 나누어서 첨가했다. 반응 혼합물을 N_2 가스로 퍼지하여 5-20 분 동안 탈가스했다. 인 오염화물 (112.86 g, 0.542 mol)을 50 ℃ 미만에서 교반하면서 첨가하고, 수득한 슬러리를 가열 환류하고 (105-110 ℃), 3-4 시간 동안 유지했다. 반응 혼합물을 50-55 ℃으로 냉각시키고, 55 ℃ 미만에서 농축하고, 그 다음 20-30 ℃으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 린스하고 에틸 아세테이트 층을 교반하면서 냉수 (온도 ~5 ℃)에 느리게 첨가하고 온도를 10 ℃ 미만으로 유지했다. 혼합물을 3-5 분 동안 10 내지 20 ℃의 온도에서 교반하고 에틸 아세테이트 층을 수집했다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 린스하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 물질을 2-3시간 동안 45 ℃ 미만에서 진공 하에서 건조시켜 2, 4-디클로로-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1, 3, 5-트리아진을 제공했다.

[0208] ***실시예 1, 단계 5: 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로 - 메틸)-피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민***의 제조. THF (135 mL) 및 2,4-디클로로-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1, 3, 5-트리아진 (27.0 g, 0.0915 mol)의 혼합물을 20-35 ℃에서 반응 용기에 첨가하고, 그 다음 4-아미노-2- (트리플루오로메틸)피리딘 (16.31 g, 0.1006 mol) 및 중탄산나트륨 (11.52 g, 0.1372 mol)을 첨가했다. 수득한 슬러리를 20-24시간 동안 가열 환류했다 (75-80 ℃). 반응을 30-40 ℃로 냉각시키고 THF을 45 ℃ 미만에서 감압 하에서 증발시켰다. 반응 혼합물을 20-35 ℃로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 린스하고, 에틸 아세테이트 층을 수집하고 0.5 N HCl 및 염수 용액으로 린스했다. 유기층을 진공 하에서 45 ℃ 미만에서 농축하고, 그 다음 디클로로메탄 및 헥산으로 린스하고, 여과하고 헥산으로 세정하고 5-6시간 동안 45-50 ℃에서 진공 하에서 건조시켜서 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로-메틸)-피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민을 제공했다.

[0209] ***실시예 1, 단계 6: 2-메틸-1-(4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(2-(트리플루오로메틸)-피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올의 제조.*** THF (290 mL), 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로-메틸) - 피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민 (29.0 g, 0.06893 mol), 중탄산나트륨 (8.68 g, 0.1033 mol), 및 1,1-디메틸아미노에탄올 (7.37 g, 0.08271 mol)을 20-35 ℃에서 반응 용기에 첨가했다. 수득한 슬러리를 16-20시간 동안 가열 환류했다 (75-80 ℃). 반응을 30-40 ℃로 냉각시키고 THF을 45 ℃ 미만에서 감압 하에서 증발시켰다. 반응 혼합물을 20-35 ℃로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 린스하고, 에틸 아세테이트 층을 수집했다. 유기층을 진공 하에서 45 ℃ 미만에서 농축하고 그 다음 디클로로메탄 및 헥산으로 린스하고, 여과하고 헥산으로 세정하고 8-10시간 동안 45-50 ℃에서 진공 하에서 건조시켜 2-메틸-1-(4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(2-(트리플루오로메틸) - 피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올을 제공했다.

[0210] **실시예 2: 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트의 합성:**

[0211] 아세톤 (435.0 mL) 및 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 (87.0 g, 0.184 mol)을 20-35 ℃에서 반응 용기에 첨가했다. 별개의 용기에서, 메탄설폰산을, 교반하면서 10 분에 걸쳐 차가운 (0-4 ℃) 아세톤 (191.4 mL)에 첨가하여

메탄 설폰산 용액을 제조했다. 마이크론 필터에 통과시키면서, 새롭게 제조된 메탄설폰산 용액을 반응 혼합물에 적가했다. 수득한 슬러리를 누체 필터를 사용하여 여과하고 아세톤으로 세정했다. 여과된 물질을, 진공을 사용하여 30-40분 동안 건조시켜서 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트를 제공했다.

[0212] **실시예 3: 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트 형태 3의 합성**

[0213] 형태 3에 대한 결정화를 하기 염 형성을 통해 달성했다: 1) 아세톤 (500 ml, 4.17 vol)을 결정장치에 충전하고, 그 다음 혼합물을 10분 동안 진탕시키고 (550 rpm), 2) 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 (120.0 g, 253.5 mmol)을 고체 충전기를 통해 45분에 걸쳐 결정장치로 충전하고, 3) 고체 충전기를 아세톤 (100 ml, 0.83 vol) 로 린스하고, 4) 반응을 교반하고 (550 rpm), 및 35 ℃로 가열시켜서 (10분 내에) 맑은 용액을 얻었고, 5) 제1 부분 (2%)의 MSA/아세톤 용액 (0.3 mol/L, 18.1 ml, 3.8 ml/min)을 5분에 걸쳐 피스톤 펌프를 통해 첨가하고, 그 다음 펌프 파이프라인을 아세톤 (5 ml, 0.04 vol)으로 세정하고, 6) 혼합물을, 용액이 맑게 남아 있도록 하면서 35 ℃에서 10 내지 15분 동안 에이징시키고, 7) 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트 종자 (실시예 2에서 생성된 2.4 g, 2 wt%)을 맑은 용액에 첨가하고, 8) 제2 부분 (49%)의 MSA/아세톤 용액 (0.3 mol/L, 444 ml, 3.7 ml/min)을 2시간에 걸쳐 첨가하고, 9) 혼합물을 에이징된 35 ℃에서 30분 동안, 10) 제3 부분 (49%)의 MSA/아세톤 용액 (0.3 mol/L, 444 ml, 7.4 ml/min)을 1 시간에 걸쳐 첨가하고, 11) 혼합물을 35 ℃에서 2시간 동안 에이징시키고, 12) 혼합물을 1시간 동안 20 ℃으로 냉각시키고, 13) 혼합물을 여과하고 케이크 아세톤 (240 ml 2회)으로 세정하고, 17) 및 30 ℃에서 진공 하에서 건조시켜서; 형태 3 결정을 제공했다.

[0214] **실시예 4: 코팅 정제의 제조**

[0215] 아래의 표 1은 코팅 정제의 제조에 사용된 부형제의 세부사항을 제공한다. 모든 부형제 준수하다 하기를 준수한다: USP/NF/Ph.Eur.모노그래프, 언급되거나 달리 요청되지 않으면.

표 1: 타당성 제조에 사용된 화합물 및 부형제

부형제	상업적 등급
2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트	N/A
미세결정성 셀룰로스 PH 102	Avicel PH 102
HPC-EXF	LH-11
하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트 (HPMC-AS)	AS-MF
나트륨 전분 글라이콜레이트	Primojel
콜로이드성 이산화규소	Cab-O-Sil
나트륨 라우릴 설페이트	n/a
스테아르산마그네슘 (비-소와)	n/a
오파드라이 II	오파드라이

[0216]

[0217] 아래 기재된 정제 제형은 하기를 하기 위해 제조 및 시험되었다:

[0218] 그들의 형태, 작제의 재료 및 표면 코팅/처리에 관하여 압축 공구세공의 상이한형태를 평가 및 비교;

[0219] 과립화 (롤러 압밀화 및 밀링) 및 압축 동안 공정 변수를 평가;

[0220] 과립내로 대 과립외로 사용된 윤활제 및 활택제 농축물에 관하여 제형 조성물을 평가; 그리고

[0221] 정제 해리 프로파일에서 코팅의 효과를 평가.

[0222] 정제 제형은 아래 기재된 바와 같이 3 그룹으로 분할된다. 도 5는 3 그룹에서 25 mg 및 150 mg 강도 정제의 실행가능성에 대하여 공정 발달 계획을 예시한다.

[0223] **그룹 1**

[0224] 그룹 1 (제형 0101 내지010 3)에서, 제형은 계기화된 10개 스테이션 Piccola 단층 정제 프레스에서 다양한 코팅 또는 처리의 툴링으로 25 mg 정제의 압축에 대하여 평가되었다. 하기의 툴링은 비교되었다:

[0225] Natoli제 질화크롬 울트라 코트 - 전해법에 의해 코팅됨;

[0226] Beamalloy Technologies, LLC에 의해 코팅된 질화크롬-IBED - 이온빔 향상된 증착법에 의해 코팅됨;

[0227] M340 강 - 고 크롬 함량 강; 및

[0228] 규격, 6mm 원형, 편평 표면.

[0229] 프레스는, 툴링에 따라, 최대 6개 압축 스테이션에 대하여 각각의 툴링 유형의 2 세트가 구비되었다. 규격, 6 mm 원형 펀치 (FD-304)로 운영은 단지 2개 스테이션으로 설정되었다. 설정 운영은 필름 형성의 임의의 종류에 대하여 펀치 표면의 간헐적 평가로 운영이 계속되었던 것에 따라 표적 정제 중량 및 경도를 달성하도록 수행되었다. 평가된 공정 변수는 하기이었다:

[0230] 사전-압축 평가:초기 프레스 "설정" 활동은 깨끗한 툴링으로 사전-압축을 이용하여 수행되었다. 운영은 펀치 표면의 간헐적 평가로 계속되었다.

[0231] 상승된 주요 압축:프레스 "설정"은 (적용가능하면) 사전-압축을 이용하여 수행되었지만; 그러나, 압축 세트의 최초 5 회전에 대하여 최대 하중 팁 등급 (툴링 도면에서 특정된 최대 포스의 NMT 10%)를 달성하는 주요 압축력은 사용되었다. 정제는 필름 형성에서 압축력의 영향을 평가하기 위해 정제 경도에 관하여 설명 이상으로 고의로 압축되었다. 5 회전 후, 주요 압축력은 감소되어 표적 정제 경도를 달성하였다. 운영은 펀치 표면의 간헐적 평가로 계속되었다.

[0232] 상승된 주요 압축 w/o 사전-압축:상기 공정과 유사한 실험은 임의의 사전-압축력의 사용 없이 반복되었다.

[0233] 표 2 (배치 번호 25 mg 0101 내지 25 mg 0301)에서 열거된 바와 같이 상이한 제형 배치는 생산되어 스테아르산마그네슘 및/또는 콜로이드성 이산화규소의 과립내 및 과립외 조성물에 소수의 조정의 효과를 결정하였다.

[0234] **그룹 2**

[0235] 그룹 2에서, 제형 0104-0106은 하기 툴링으로 평가되었다:

[0236] 규격 6mm 원형, 편평 툴링 (25 mg 강도);

[0237] 0.624" x 0.3268" 캡슐-형상 편평 (150 mg 강도); 및

[0238] 0.624" x 0.3268" IBED-처리 (150 mg 강도).

[0239] 사전-압축력은 제형 4 및 5에서 최대 75% 증가되어 펀치 필름화 및 고착화에서 효과를 결정하였다.

[0240] 그룹 2에서, 제형은 부형제 조성물에서 변화로 롤러 압축되었다. 과립외 조성물에서, MCC PH102는 감소되었고, 반면에 스테아르산마그네슘 양은 증가되어 윤활을 증가시켰다. 압축력의 비교는 또한 2개의 스크린 크기 (0.8 및 1.25 mm)를 가진 제형 4에서 시험되어 입자 크기 분포에서 효과를 결정하였다.

[0241] **그룹 3**

[0242] 그룹 3 (제형 0107 내지 0110)에서, 더 많은 과립외 MCC PH102를 가진 제형은, 감소된 약물 장입 또는 과립내 MCC PH102와, 비교되었다. 150 mg 강도 정제는 하기 툴링을 사용하여 압축되었다:

[0243] Natoli제 0.624" x 0.3268" 캡슐-형상, 비드 블라스팅된 펀치;

[0244] Elizabeth Carbide제 0.643" x 0.337" 캡슐-형상, 편평 (또한 약칭 EC);

[0245] EC제 0.643" x 0.337" 캡슐-형상, 편평; 및

[0246] EC제 0.643" x 0.337" 캡슐-형상, 비드 블라스팅된 펀치

[0247] 제형 0110은 주요 압축력을 증가시킴으로써 가공되었고, 샘플은 수집되어 정제 해리에서 효과를 결정하였다.

[0248] 표 2는 (0101-0110로서 지정된) 제형 0101-0110용 코팅된 정제에 대하여 조성을 요약한다. 표 3은 다양한 시험 및 각 관찰 동안 연구된 툴링 및 공정 변수의 요약을 제공한다.

표 2: 코팅 정제용 조성물

번호	성분	배치수										
		25 mg 0101	그룹 1 25 mg 0102	25 mg 0103	5 mg 0104	그룹 2 25 mg 0105	25 mg 0106	5 mg 0107	그룹 3 25 mg 0108	25 mg 0109	25 mg 0110
과립내 (% w/w)											
1	2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-([2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	20.0	30.0	20.0
2	미세결정성 셀룰로스 PH 102	40.0	40.0	40.0	45.0	45.0	55.5	45.0	44.5	34.5	44.5
3	하이드록시프로필 셀룰로스 (EXF)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
4	나트륨 전분 글라이콜레이트	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
5	나트륨 라우릴 설페이트	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
6	하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트 (HPMC AS_MF)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
7	콜로이드성 이산화규소	1.5	1.5	0.75	1.5	1.5	0.75	1.5	1.5	1.5	1.5
8	스테아르산마그네슘	0.75	0.25	0.25	0.75	0.25	1.0	0.75	0.75	0.75	0.75
과립외 (% w/w)											
9	미세결정성 셀룰로스 PH 102	14.5	14.5	14.5	9.5	9.5	-	9.5	20.0	20.0	20.0
10	나트륨 전분 글라이콜레이트	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
11	콜로이드성 이산화규소	0.5	0.5	1.25	0.5	0.5	-	0.5	0.5	0.5	0.5
12	스테아르산마그네슘	0.75	1.25	1.25	0.75	1.25	1.25	0.75	0.75	0.75	0.75

[0249]

[0250]

표 3. 타당성 시험 동안 연구된 툴링 및 공정 파라미터의 요약

배치 번호	압축 툴링	롤러 힘 (kN/cm)	과립기 스크린 (mm)	사전-압축력 (%)	압축력 (kN)	취출력 (N)	관찰 (압축)
25mg 0101	0.25 "라운드 (fd-302 High Chrome, fd-303 Ultracoat 및 IBED 코팅된)	5.2	0.8	0-50	10-12		펀치 표면 상에서 관찰된 필름화 (IBED>Ultracoat>High Chrome)
25mg 0101-A	0.25" 라운드 (fd-302 High Chrome, fd-303 Ultracoat 및 IBED 코팅된)	5.2	0.8	0	11.4-12.4		
25mg 0102	0.25" 라운드 (fd-302 High Chrome, fd-303 Ultracoat 및 IBED 코팅된)	5.2 (0-8 min)	0.8	0-100	10.4-11.2		
25mg 0102-A	6 mm 라운드 FD-304 (EC 툴링)	3.0	0.8	0	10.3-11.1	75.9 - 78.2 KN	35 min에서 15 RPM에서 45 RPM로 증가된 프레스 속도. 관찰된 필름화 또는 캡핑 없음
25mg 0103	0.25 mm 라운드 (fd-302 High Chrome, fd-303 Ultracoat 및 IBED 코팅된)	5.2	0.8	N/A	10.8-11.4		15 rpm에서 45분 실행 시간.
25mg 0104	Fd-304 EC 6mm 라운드 -또한 시험된 아이소메트릭 및 fd-302 High Chrome	3.0	0.8	N/A	10.5-16		50 rpm에서 45분 후 필름화 없는 Elizabeth 툴링에 대해, 3-4 캡핑된 정제는 50 rpm에서 실행하면서 발견되었다. Natoli High Chrome 및 아이소메트릭 툴링에 대해, 필름화 및 캡핑 관측 EC High Chrome은 50 rpm에서 44분 동안 실행되었다.툴링 엣지에 대한 라이트 필름화.정제는 둔탁한 것으로 보였다.
25mg 0104A	Fd-304 EC 6mm 라운드	3.0	1.0	N/A	9.5		50 rpm에서 15분 후에 관측된 캡핑
25mg 0105A	6 mm 라운드 FD-304 (EC) 0.624 x .3268 Natoli-IBED	3.0	0.8	NA	9.1		Natoli-IBED 툴링으로 5분 운영내 관찰된 필름화.중단된 운영.

등록특허 10-2498693

[0251]

배치 번호	압축 툴링	툴러 힘 (kN/cm)	과립기 스크린 (mm)	사전-압축력 (%)	압축력 (kN)	취출력 (N)	관찰 (압축)
25mg 0105B	0.624 x .3268 EC 0.624 x .3268 Natoli-IBED	3.0	1.0	75	15-18.1		EC로 관찰된 캡핑 및 소수 필름화.Natoli 툴링으로 관찰된 중량 필름화.
25mg 0106	0.6240 x 0.3268 Natoli 비드 블라스트	3.0	1.0				
25mg 0107		3.0	1.0	0-50	14-18.7		15 분후 관찰된 필름화. 50% 사전-압축에서 캡핑 성향.
25mg 0107 B	EC 툴링 0.643 x .337 정규 마감 0.029" 및 0.034" 오목	3	1.0		17-18	NA	양쪽 툴링에 대하여 ~10-15 분에서 캡핑 없음.0.029"에 비교된 0.034" 오목 툴링으로 관찰된 극소수 필름화.
25mg 0108	0.643 x .337 (정규) 0.643 x .337 (비드 매트 마감)	3.5	1.25	25	19	NA	툴링의 양쪽 세트에 대하여 관찰된 필름화 또는 캡핑 없음
25mg 0109	0.643 x .337 (정규) 0.643 x .337 (비드 매트 마감)	3.5	1.25	N/A	18.2-19.2	182-190	매트 마감에서 필름화 없음. 정규 마감용 모서리에서 관찰된 극소수 필름화.
25mg 0109	0.6240 x 0.3268 Natoli 비드 블라스트	3.5	1.25	N/A	17-19		관찰된 캡핑
25mg 0110 (205 DL)	EC - 31796-AR2:0.643 x .337 (정규) 0.643 x .337 (비드 매트 마감)	3.5	1.25	30-50	18	NA	압축 스피드 40 rpm, 관찰된 필름화 또는 캡핑 없음.

* DL (약물 장입)은 특정되지 않는 한 30%이다

등록특허 10-2498693

[0252] 표 4는 펀치 표면에서 툴링 유형 및 효과의 비교를 제공한다:

표 4

	툴링 유형	필름화	캡핑	툴링 형태
25mg 정제	규격, 편평 원형 툴링 6mm EC (세트 #: FD-304)	++	++	원형
	Beamalloy에 의해 코팅된 질화크롬-IBED, 0.25" 원형 (세트#: FD-305)	+++	+++	원형
	M340 고 크롬 강, 0.25" 원형 (세트#: FD-302)	+	+	원형
	Natoli제 질화크롬 울트라 코트, 0.25" 원형 (세트#: FD-303)	++	없음	원형
150mg 정제	Beamalloy에 의해 코팅된 질화크롬-IBED, 0.624" x 0.3268"	+++	+++	캡슐
	규격, 편평 0.643" x 0.337" 캡슐 툴링 EC	+	없음	캡슐
	Natoli에 의해 블라스팅된 비드, 0.643" x 0.337" 캡슐 툴링	++	++	캡슐
	규격, 편평 0.643" x 0.337" 캡슐 툴링 EC #31803	++	없음	캡슐
	비드 매트 마감, 0.643" x 0.337" 캡슐 툴링	없음	없음	캡슐

[0253]

[0254] 제조 공정을 개요하는 일반 공정 순서도는 도 6에서 제공된다. 공정에서 사용된 장비의 요약은 표 5에서 제공된다.

표 5: 장비 목록

공정	설비
압밀	게르테이스 미니팩터 평활 롤러
	진동 밀
	PK 블렌드 드라이브
	오하라 드라이브
	8 qt.V-쉘
	16 qt.V-쉘
	32 qt.V-쉘
	평활 롤러
	테이블탑/플로어 밸런스
압축	피콜라 단층 정제 프레스
	M340 고 크롬 강, 0.25" 원형
	질화크롬 울트라 코트, 0.25" 원형 (Natoli)
	규격, 편평 원형 툴링, 6mm (EC)
	질화크롬-IBED 코팅된 툴링, 0.25" 원형 (Beamalloy)
	캘리퍼
	테이블탑/플로어 밸런스
	붕괴 도구
	마손도 시험기
	경도 시험기
코팅	오하라 랩 코트 I
	12" 코팅 팬
	카프라모 믹서
	연동 펌프
	적외선 온도계
	테이블탑/플로어 밸런스

[0255]

[0256] 완전한 제조 공정은 아래 요약된다.

[0257] 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트는 미세결정성 셀룰로오스의 일 부분과 백 혼합되었고 #20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝되었고 V-쉘에 이동되었다. 다른 과립내 부형제는, #30 메쉬 스크린을 통해 스크리닝되었고 V-쉘에 이동되었던, 스테아르산마그네슘을 제외하고, #20 메쉬 스크린을 통해 수동으로 스크리닝되었다. 이러한 혼합물은 25 RPM에서 12분 30초 동안 블렌딩되었다. 30# 메쉬 스크린을 통해 미리 스크리닝된 스테아르산마그네슘은 상기 혼합물에 첨가되었고 블렌딩은 3분 더 25 RPM에서 계속되었다.

[0258] 이러한 블렌드는 평활 롤러를 사용하여 게르테이스 미니팩터를 사용하여 압축되었고 (건조 과립화되었고) 0.8 mm 과립기 스크린을 사용하여 밀링되었다.

[0259] 밀링된 과립은 최종 블렌딩용 적당한 크기 V-쉘에 이동되었다. 괴립외 부형제는 과립화 수율을 위하여 중량 조정되었고 밀링된 과립에 첨가되었다. 최종 블렌딩은 12분 30초 동안 25 RPM에서 수행되었다. 스테아르산마그네슘의 과립외 부분은 최종 블렌드에 첨가되었고 윤활 블렌딩은 3분 동안 25 RPM에서 수행되었다.

[0260] 최종 윤활된 블렌드는 그 다음 피콜라 정제 프레스를 사용하여 압축되었다.

[0261] 코어 정제는 외관, 중량 변화, 경도, 두께, 붕괴, 마손도에 대하여 평가되었다.

[0262] 코팅은 18% w/w 고형 함량을 함유하는 Opadry II의 수성 서스펜션을 사용하는 12" 코팅 팬에서 랩 코트 I내 선택된 배치로부터 코어 정제에서 수행되었다.

[0263] 사전-블렌드 및 최종 블렌드 과립 샘플은 물리적 시험 (외관, 입자 크기, 벌크 및 탭 밀도, 유동 특성)을 위해 수집되었다. 리본 샘플은 리본 밀도 측정을 위해 수집되었다. 정제의 샘플은 분석 시험을 위해 수집되었다.

[0264] 아래의 표 6은 과립화 및 압축 단계에서 수행된 시험의 요약을 제공한다:

표 6

공정 단계	배치 설명	시험 시험 설명	샘플 크기	위치
윤활	윤활 블렌드후	유동 특성 벌크 및 탭 밀도 입자 크기 (체 분석)	120 g (벌크 및 탭 밀도) 20 g - PSD	사전블렌드, 과립화 및 최종 블렌드
압축	미코팅 정제 코어	공정중 시험 (중량, 두께, 경도, 마손도)	25-40 정제/ 압축 프로파일	데이터 시트에서 지침에 따라
코팅	근사치 3-5% 중량 증가	용해, 외관	10-20 정제	벌크 코팅 정제

[0265]

[0266] 표 7, 8 및 9는 25 mg 및 150 mg 강도 정제 제형 0101-0110에 대한 공정중 시험의 결과는 제공한다.

표 7: 25 mg 압축 시행에 대한 공정중 시험 (제형 0101 내지 0105A)

배치 #		25 mg 0101		0101A	25 mg 0201	0201A	25 mg 0301	25 mg 0401	401A	25 mg 0501A
압축력 (kN)		10-10.8	12	10.5-11.0	11.4-12.2	10.4-11.2	10.3-11.1	10.8-11.4	10.5	9.5	9.1
사전압축 (%)		오프	50	100	오프	오프	오프	오프	오프	오프	오프
프레스 속도 (rpm)		15	15	15	15	15 -> 30	15 -> 45	15 -> 40	30 -> 50	50	30
Avg.Tab.Wt. (mg)		101.8	100.7	101.7	100.8	101.2	101.1	100.7	100.4	98.9	101.4
Ind.Tab.Wt. (mg)	최소	100	100	100	99	99	99	100	98.4	97.3	99.6
	최대.	104	103	103	101	104	102	102	101.1	100.2	104.2
	평균	101.8	101.0	101.7	102	101.3	101.2	101.1	100.4	98.9	101.7
	RSD%	1.01	1.14	0.93	1.04	1.48	1.02	0.87	0.77	0.96	1.28
경도 (kp)	최소	4.6	6.2	5.8	6.6	6.7	8.5	6.9	7.7	6.5	6.5
	최대.	5.7	7.2	6.7	7.7	7.9	9.4	8.3	8.2	7.4	8.2
	평균	5.11	6.64	6.24	7.20	7.15	8.88	7.57	8.0	6.96	7.76
두께 (mm)	최소	3.13	3.10	3.08	3.08	3.06	2.85	3.09	2.91	2.85	2.90
	최대.	3.20	3.17	3.15	3.11	3.16	2.9	3.15	2.95	2.95	2.95
	평균	3.17	3.13	3.13	3.09	3.11	2.88	3.12	2.9255	2.898	2.93
마손도 (%)		1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
붕해 (mm: ss)		n/a	01: 30	n/a	01: 45	01: 20	n/a	n/a	n/a	02:05	01: 48
사용된 툴링 유형		FD-302, 303, 305			FD-302, 303, 305	FD-304	FD-302, 303, 305	FD-304			FD-304

[0267]

표 8: 150 mg 압축 시험에 대한 공정중 시험 (제형 0104 내지 0108)

배치 #		25 mg (0104)		0104B	25 mg (0501B)	25 mg (0701)			0701A	0701B			25 mg (0801)	
압축력 (kN)		16	13	15	18.1	14	18	15	15.6	17	18		19	
사전압축 (%)		75%	오프	75%	75% -> 50%	오프	25	오프	25	25			25	
프레스 속도 (rpm)		30	30	30	30	30	30	50	30	30	50		40	
Avg.Tab.Wt. (mg)		602.5	600.0	598.3	n/a	598.4	n/a	601.5	600.95	607.12	598.69		596.99	594.68
Ind.Tab.Wt. (mg)	최소	599.3	n/a	592.4	598	594.8		597.4	597.1	600.7	596.0		589.0	586.1
	최대.	614.6		605.5	602	600.7		604.0	606.5	616.9	603.9		605.8	599.6
	평균	602.9		598.3	n/a	598.2		601.5	601.29	607.35	598.73		596.99	594.97
	RSD%	0.73		0.69		0.31		0.33	0.49	0.98	0.44		0.88	0.70
경도 (kp)	최소	13.3		n/a	14.5	13.3	17.5	14.8	14.3	14.3	13.2		15.3	15.4
	최대.	16.9			15.0	16.5	20.0	17.4	15.6	16.6	14.5		18.4	18.5
	평균	15.45		14.8	n/a	15.44	18.91	15.87	14.93	15.46	13.92		17.46	17.29
두께 (mm)	최소	4.98		5.50		4.89	4.78	4.91	4.63	4.73	4.72		4.73	4.60
	최대.	5.03		5.58		4.93	4.84	4.98	4.67	4.79	4.74		4.77	4.66
	평균	4.99		5.527		4.906	4.811	4.938	4.64	4.76	4.732		4.75	4.634
마손도 (%)		0.0, 0.43 @ 12 min	0.0, 0.66% @12 min	n/a	0.1, 0.5 @ 12min	0.3	n/a	0.3	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0
붕해 (mm: ss)		n/a	n/a	n/a	n/a	n/a			n/a	n/a			n/a	

[0268]

[0269]

배치 #	25 mg (0104)	0104B	25 mg (0501B)	25 mg (0701)	0701A	0701B	25 mg (0801)
사용된 틀링	0.624x0.3268 Beamalloy	0.624 x0.32 68 Beama lloy	0.624x0.3268 Be amalloy, EC	0.624x0.3268 비드 무광	0.643x0.337 EC	0.643x0.337 EC	0.643x0.337 EC, 비드 무광

표 9: 150 mg 압축 시행에 대한 공정중 시험 (제형 0109 내지 0110)

배치 #		25 mg 0109		0109B	25 mg 0110	
압축력 (kN)		18.2	19.2	18.5-19	18	
사전압축 (%)		오프		오프	오프	
프레스 속도 (rpm)		30	40	32.5	40	
Avg.Tab.Wt. (mg)		598.8	599.1	599.87	605.45	605.6
Ind.Tab.Wt. (mg)	최소	593.8	594.2	598.8	598.3	597.9
	최대.	602.6	602.2	607.9	609.4	609.6
	평균	598.7	599.1	604.07	605.33	605.41
	RSD%	0.49	0.41	0.56	0.65	0.63
경도 (kp)	최소	16.5	15.3	13.3	15.5	14.9
	최대.	18.0	17.5	17.5	17.6	16.7
	평균	16.94	16.71	15.79	16.61	16.02
두께 (mm)	최소	4.60	4.62	4.61	4.69	4.70
	최대.	4.64	4.66	4.64	4.71	4.72
	평균	4.62	4.63	4.626	4.704	4.712
마손도 (%)		0.0	n/a	0.0	0.0	0.0
붕해 (mm: ss)		n/a			02: 10	02:06
사용된 툴링 유형		0.643x0.337 EC, 비드 무광		0.643x0.337 비드 무광	0.643x0.337 EC, 비드 무광	

[0270]

[0271] 아래의 표 10은 코팅 단계 동안 공정 파라미터를 제공한다.

표 10.

파라미터	정제		
	배치		
	25 mg 0102	25 mg 0109	25 mg 0110
코팅 팬 크기, 메쉬 팬, 인치	12	12	12
팬 부하, kg	1.1	1.0	1.0
팬 속도, rpm 범위: 5-25*	20	17	17-18
분무화하는 공기, psi 범위: 5-25*	25	18	18
패턴 공기, psi 범위: 5-15*	25	25	25
공급 공기 용적 범위, cfm 범위: 145-175	150-154	150-154	150-154
건 내지 베드 거리, 인치 범위: 4-6 인치	4.5	4.5	4.5
코팅 동안 유입구 공기 온도, ℃ 범위: 50-70℃	55.3- 66.4	56.1- 65.2	58.3- 65.2
코팅 동안 배기 공기 온도, ℃ 범위 : 42 -54℃	45.1 - 46.1	45.3 - 45.4	45.3- 46.0
분무 속도, g/min 표적: 6g / min	7.4 - 8.2	7.6	7.3 - 8.3
총 분무 시간 (hh: mm: ss)	0: 45:00	0: 33:00	0: 34:00
분무된 코팅 현탁액의 양, g	344.7	250.8	272.0
건조 후의 코팅 정제 중량 증가 (%w/w) (평균)	4.1	4.0	4.1

[0272]

[0273] 아래의 표 A는 예시적인 정제 제형을 제공한다.

표 A

성분		30 % 약물 부하 중량 조성물 (%) "제형 2"	30% 약물 부하 중량 조성물 (%) "제형 2" 변형됨	20% 약물 부하 중량 조성물 (%)	25 % 약물 부하 중량 조성물(%) "제형 3"
부분내	2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-([2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노] 프로판-2-올 메탄설포네이트	30.00	30.00	20.00	25.00
	미세결정성 셀룰로스 (Avicel Type PH-102)	45.00	34.50	44.50	39.50
	하이드록시프로필 셀룰로스 (클루셀 EXF PHARM)	2.00	2.00	2.00	2.00
	나트륨 전분 글라이콜레이트	6.00	6.00	6.00	6.00
	나트륨 라우릴 설페이트	1.00	1.00	1.00	1.00
	하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트	1.00	1.00	1.00	1.00
	콜로이드성 이산화규소 (Cab-o-Sil M5P)	1.50	1.50	1.50	1.50
	스테아르산마그네슘 (Vegetabile Grade, Hyqual)	0.75	0.75	0.75	0.75
	총 과립내	87.25	76.75	76.75	76.75
부분외	미세결정성 셀룰로스 (Avicel Type PH-102)	9.50	20.00	20.00	20.00
	나트륨 전분 글라이콜레이트	2.00	2.00	2.00	2.00
	콜로이드성 이산화규소 (Cab-o-Sil M5P)	0.50	0.50	0.50	0.50
	스테아르산마그네슘 (HyQual®),	0.75	0.75	0.75	0.75
	총 과립외	12.75	23.25	23.25	23.25
	총	100.00	100.00	100.00	100.00

[0274]

[0275] **실시예 5**

[0276] 25 mg 및 150 mg 강도 정제의 입자 크기 분포 및 용해 프로파일에 대한 롤러 압축력의 효과가 연구되었다.

[0277] 입자 크기 분포에 대한 롤러 압축력의 효과는 표 11-12에서 제공된다. 용해 프로파일에 대한 압축력의 효과는 표 13-15에서 제공된다.

표 11: 입자 크기 분포에 대한 롤러 압축력의 효과
(25 mg 0104/과립기 스크린 1.25 mm)

시험	방법	결과*					
			% 유지율				
		체#/	압축력 (kN/cm)				
			1.5 kN	2.0 kN	2.5 kN	3.0 kN	4.0 kN	5.0 kN
입자 크기 분포	USP<786> SOP LAB 2018	20	9.5	12.8	18.3	19.3	23.5	27.3
		35	8.0	10.3	14.2	15.6	18.7	25.8
		60	9.4	12.0	13.7	12.6	13.7	14.2
		100	16.9	16.9	14.8	13.8	12.9	10.6
		140	12.3	11.5	10.3	9.0	8.2	6.2
		200	10.3	9.6	8.7	8.1	7.2	5.2
		팬	33.5	26.9	20.0	21.5	15.8	10.6

표 12: 입자 크기 분포에 대한 롤러 압축력의 효과
(25 mg 0104/과립기 스크린 0.8 mm)

시험	방법	결과			
			% 유지율		
		체#/	압축력 (kN/cm)		
			2.5 kN	4.0 kN	5.0 kN
입자 크기 분포	USP<786> SOP LAB 2018	20	0.1	0.3	0.3
		35	7.9	12.3	16.1
		60	17.2	24.2	28.0
		100	20.3	19.3	19.3
		140	12.7	11.3	10.5
		200	11.1	9.5	8.4
		팬	30.8	23.0	17.5

[0278]

표 13: 용해 프로파일에 대한 압축력 (경도)의 효과
25 mg 0110, 경도 15 kp

용기 번호	용해 %						
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
1	76	90	96	99	100	101	101
2	76	91	95	99	99	100	100
3	77	92	96	101	102	103	104
평균	76	91	96	100	100	101	102
SD	0.6	1.0	0.6	1.2	1.5	1.5	2.1
%RSD	0.8	1.1	0.6	1.2	1.5	1.5	2.0
Min	76	90	95	99	99	100	100
최대	77	92	96	101	102	103	104

표 14: 용해 프로파일에 대한 압축력 (경도)의 효과
25 mg 0110, 경도 17 kp

용기 번호	용해 %						
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
1	64	80	92	99	102	103	103
2	78	93	98	101	102	103	103
3	74	91	95	99	99	100	100
평균	72	88	95	100	101	102	102
SD	7.2	7.0	3.0	1.2	1.7	1.7	1.7
%RSD	10.0	8.0	3.2	1.2	1.7	1.7	1.7
Min	64	80	92	99	99	100	100
최대	78	93	98	101	102	103	103

표 15: 용해 프로파일에 대한 압축력 (경도)의 효과
25 mg 0110, 경도 18 kp

용기 번호	용해 %						
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
1	64	81	92	99	101	101	102
2	66	88	95	100	101	102	103
3	59	82	92	98	100	101	101
평균	63	84	93	99	101	101	102
SD	3.6	3.8	1.7	1.0	0.6	0.6	1.1
%RSD	5.7	4.5	1.9	1.0	0.6	0.6	1.1
Min	59	81	92	98	100	101	101
최대	66	88	95	100	101	102	103

[0279]

[0280] 표 13-15의 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 주요 시행 압축력의 증가는 초기 시점 (0 내지 30 분)에서만 정제 용해 속도 낮추고, 30 분을 경과해도 변함이 없었다.

[0281] **실시예 6:용해 프로파일에 대한 코팅의 효과**

[0282] 코팅 정제는 용해 시험을 거쳤다. 용해 프로파일에 대한 코팅의 효과는 제공된 in 아래의 표 16에 제공된다:

표 16: 용해 프로파일에 대한 코팅의 효과: 25 mg 0110

용기 번호	용해 %						
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
1	55	80	86	94	98	98	100
2	53	80	87	92	96	99	102
3	64	84	91	96	99	100	101
평균	57	81	88	94	98	99	101
SD	5.9	2.3	2.6	2.0	1.5	1.0	1.0
%RSD	10.2	2.8	3.0	2.1	1.6	1.0	1.0
Min	53	80	86	92	96	98	100
최대	64	84	91	96	99	100	102

[0283]

[0284] 표 16의 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 코팅은 주로 초기 시점 (5분 및 10 min)에서 용해 프로파일에 영향을 주는 것으로 보이고, 상기 용해된 약물의 퍼센트는 동일한 배치로부터 미코팅 정제와 비교하여 약간 적었다. 그러나, 15분 내지 60 min의 전체 용해 프로파일은 영향을 받지 않은 채로 있었고, 90% 초과의 약물이 30분 내에 용해되었다.

[0285] **실시예 7: 약물 서브스턴스 형태 변화 연구**

[0286] 약물 서브스턴스 로트는 실온에서 최대 18 개월 동안 대표적인 상업적 벌크 패키징에서 저장되었다. 형태 변화 약물 서브스턴스 로트에 대해 검출되지 않았다.

[0287] 표 17의 정제 제형은 약물 서브스턴스 형태변화를 결정하기 위한 연구에서 사용되었다:

표 17

제형 성분	% 중량/중량			
	제형 1a	제형 1b	제형 2	제형 3
mg	5 및 10	50 및 200	50 및 100	50, 100, 150, 및 200
CC-90007 메탄설포네이트	6	40	30	25
미세결정성 셀룰로스	80	44.5	54.5	59.5
하이드록시프로필 셀룰로스	2	2	2	2
나트륨 전분 글라이콜레이트	8	8	8	8
나트륨 라우릴 설페이트	1	1	1	1
하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트	1	1	1	1
콜로이드성 이산화규소	1	2	2	2
스테아르산마그네슘	1	1.5	1.5	1.5
총 코어 정제	100	100	100	100
필름 코트	NA	NA	NA	4.0[2]
총 퍼센트	100	100	100	104.0
총 정제 중량 (mg)	100/200	150/600	200/400	249.6/499.2 / 748.8/998.4

[0288]

[0289] 표 17의 제형에서, 결정성 유리 염기는 XRPD를 사용하여 검출되지 않았다. 비정질 함량 (유리 염기 및 메탄설포네이트 염)은 ssNMR를 사용하여 검출되었다. 제조 시간에서의 총 비정질 함량은 ≤ 10%인 것으로 기대되었다.

[0290] 25 ℃/60% RH에서의 24개월 저장 후, 제형 1b는 비정질 함량의 증가를 나타내지 않았고, 결정성 유리 염기는 표 18에서 기재된 바와 같이 검출되지 않았다.

표 18

강도	시간(개월)	비정질 함량(%)	결정성 유리 염기
50 mg	9	≤ 10	미검출
	24	≤ 10	
200 mg	24	≤ 10	

[0291]

[0292] 25 ℃/60% RH에서 12개월 저장 후, 제형 2 및 3의 비정질 함량인 증가된 것으로 보이지 않았고, 결정성 유리 염기는 표 19 및 25 각각에서 기재된 바와 같이 검출되지 않았다.

표 19: - 제형 2: 미코팅 정제

강도	시간(개월)	비정질 함량(%)	결정성 유리 염기
25 mg	초기	≤ 10	미검출
25 mg	6	≤ 10	
	9	≤ 10	
25 mg	9	≤ 10	
	12		
50 mg	9	≤ 10	
50 mg	6	≤ 10	
	9	≤ 10	
100 mg	6	≤ 10	
	9	≤ 10	
150 mg	6	≤ 10	
	9	≤ 10	

표 20: 제형 3 - 황색 코팅 정제

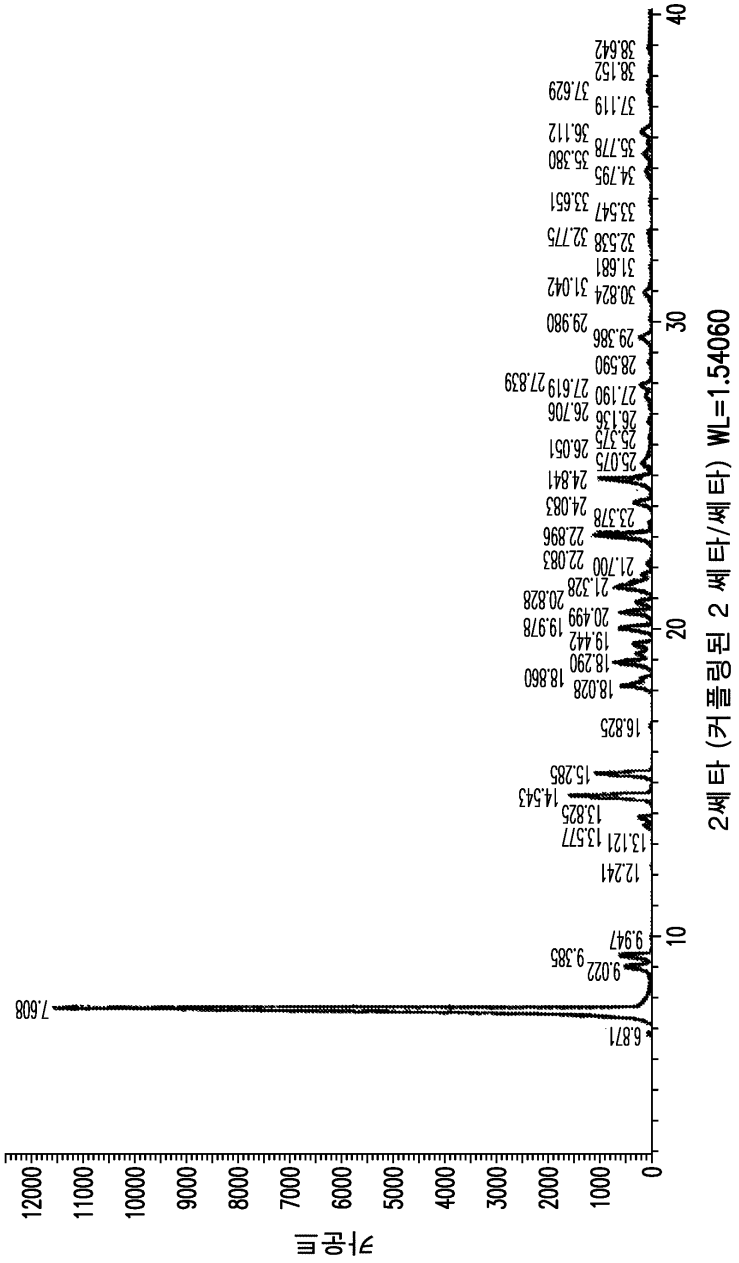
강도	시간(개월)	비정질 함량(%)	결정성 유리 염기
50 mg	6	≤ 10	미검출
150 mg	6	≤ 10	
200 mg	3	≤ 10	
	6		

[0293]

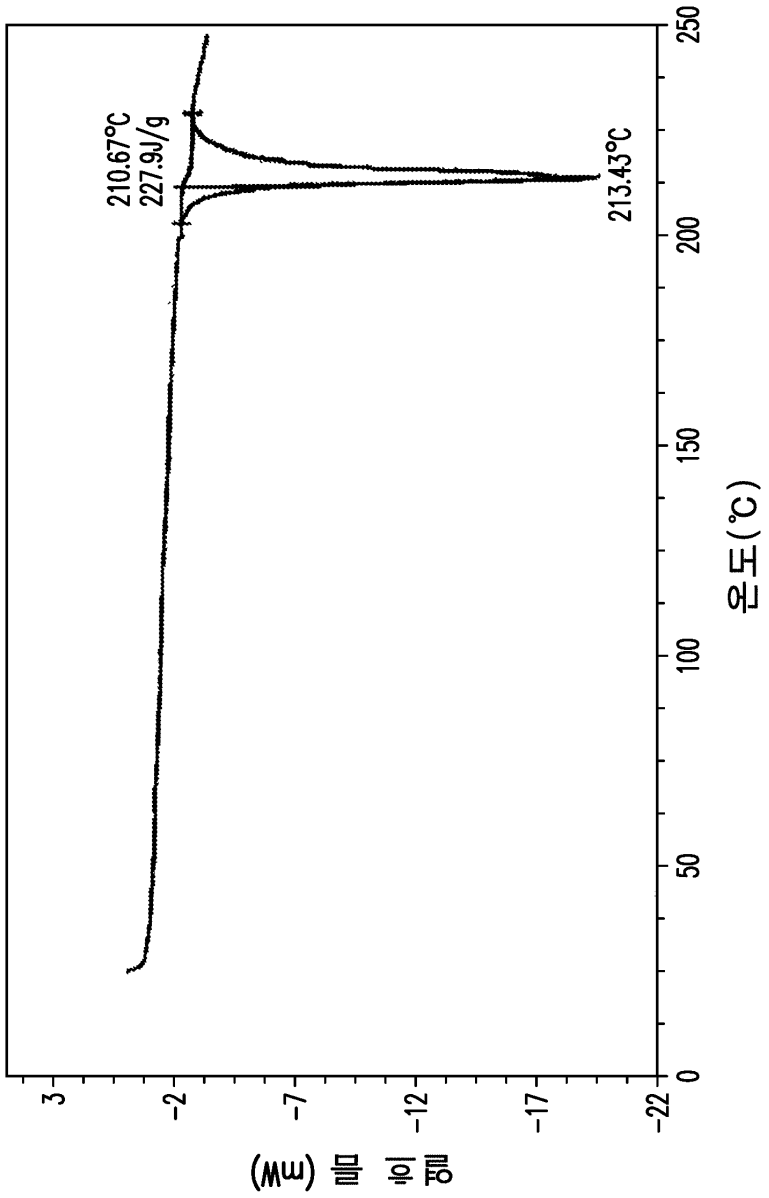
[0294] 상기 제시된 예는 청구된 구현예의 제조 및 사용 방법의 완전한 개시 및 기재를 종래 기술의 숙련가에 주어지도록 제공되고, 본 명세서에서 개시되는 것의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 종래 기술의 숙련가에 명백한 변형은 하기 청구항들의 범위 내에 있도록 의도된다. 본 명세서에서 인용된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 각각의 그와 같은 공보, 특허 또는 특허 출원이 참고로 본 명세서에서 편입되도록 구체적으로 그리고 개별적으로 표시되는 것처럼 참고로 본 명세서에서 편입된다.

도면

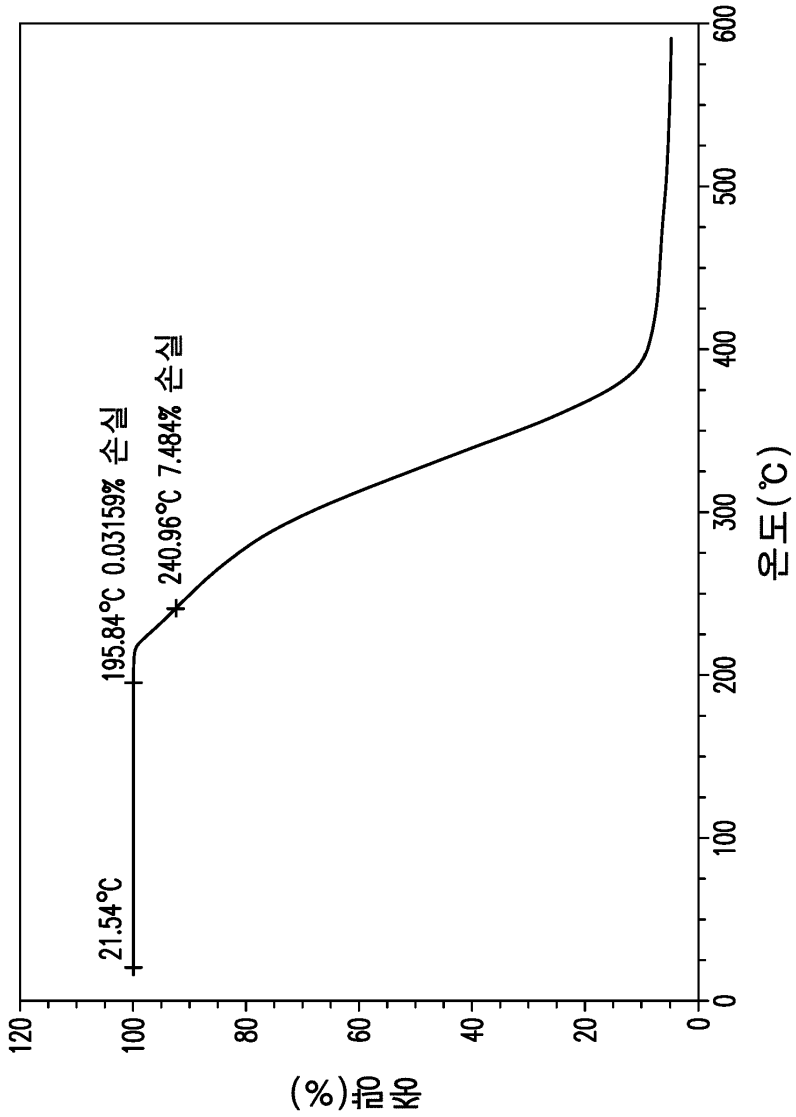
도면1


카운트
2쎄타 (커플링된 2 쎄타/쎄타) WL=1.54060
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
11000
12000
10
20
30
40
6.871
7.608
9.022
9.385
9.947
12.241
13.121
13.577
13.825
14.543
15.285
16.825
18.028
18.290
18.860
19.442
19.978
20.499
20.828
21.328
22.083
21.700
22.896
23.378
24.083
24.841
25.075
25.375
26.051
26.136
26.706
27.190
27.619
27.839
28.590
29.386
29.980
30.824
31.042
31.681
32.538
32.775
33.547
33.651
34.795
35.380
35.778
36.112
37.119
37.629
38.152
38.642

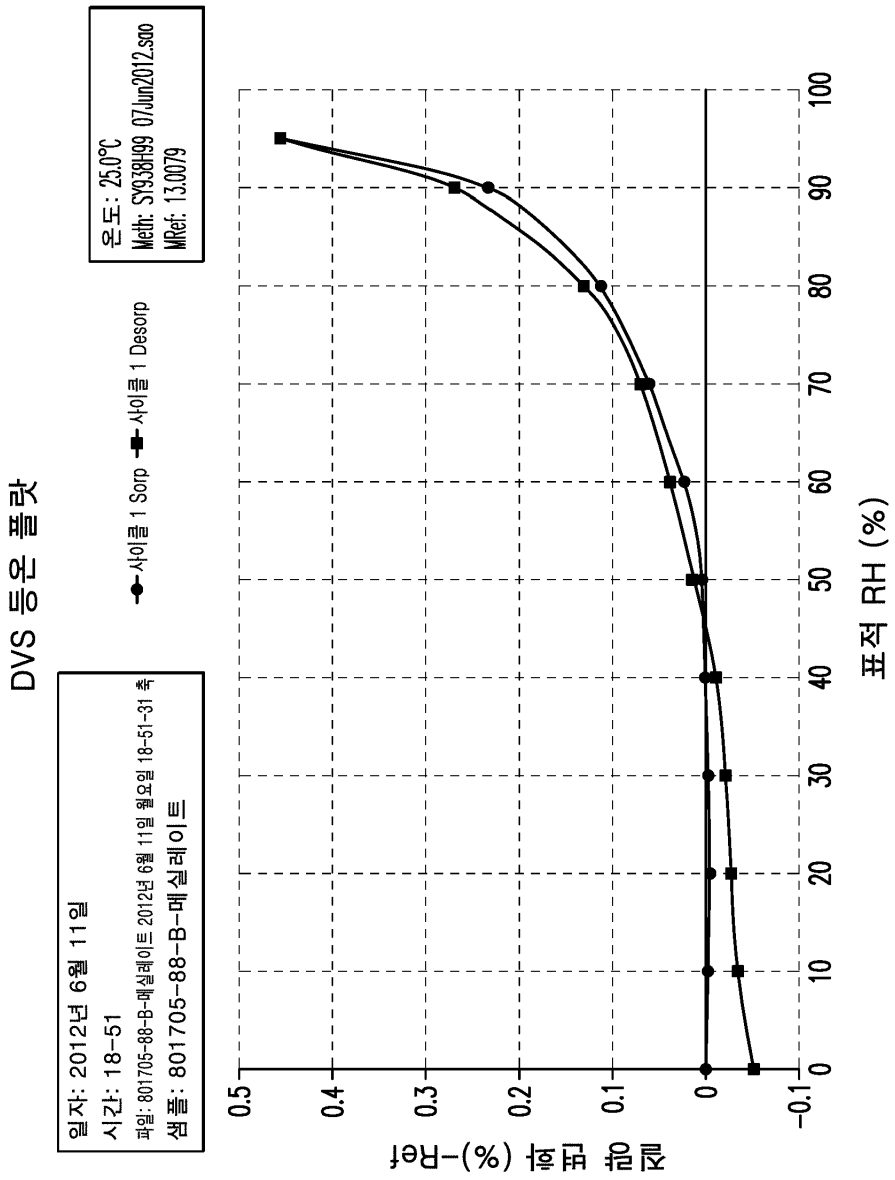
도면2



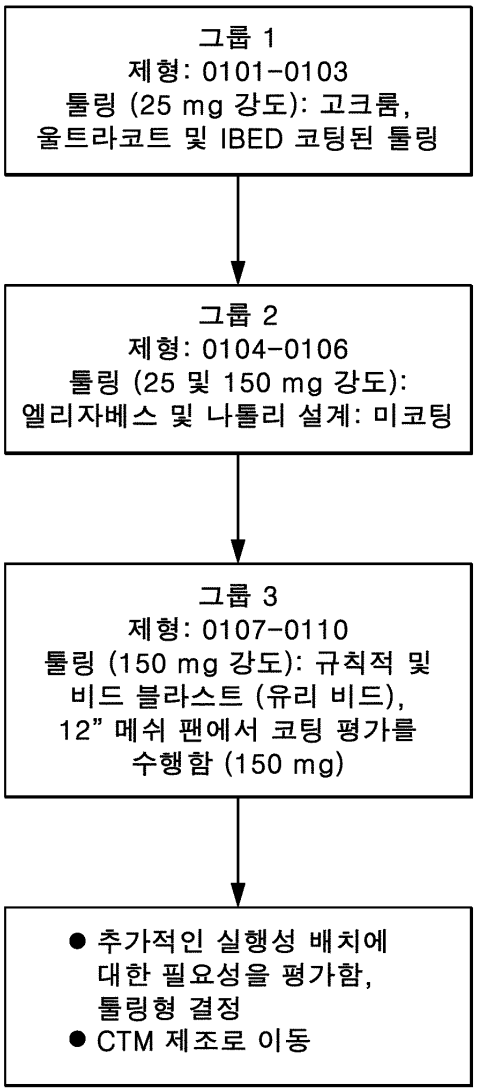
도면3


21.54℃
195.84℃ 0.03159% 손실
240.96℃ 7.484% 손실
120
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
600
온도(℃)
(%)

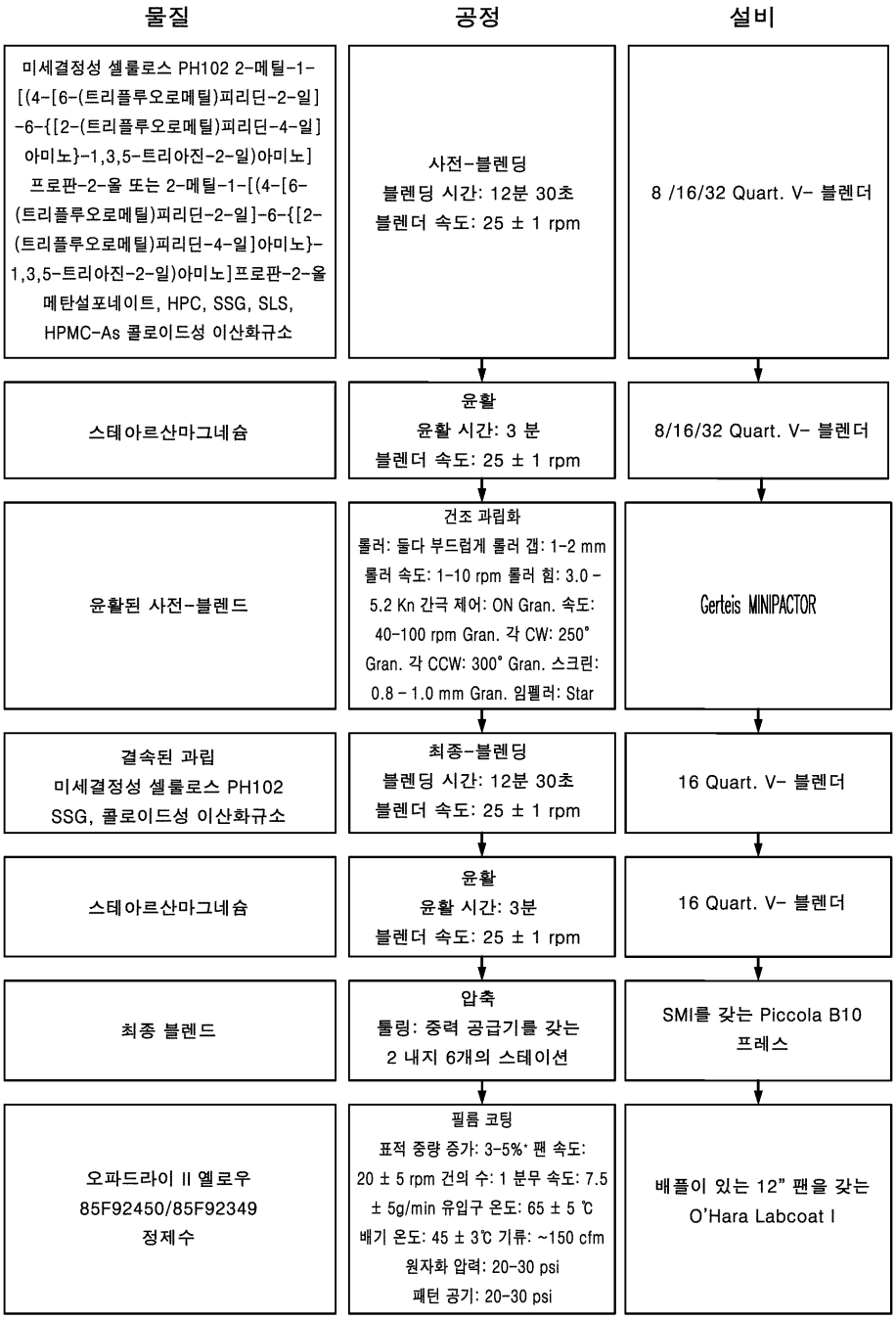
도면4


DVS 등온 플랏
일자: 2012년 6월 11일
시간: 18-51
파일: 801705-88-B-메실레이트 2012년 6월 11일 월요일 18-51-31 측
샘플: 801705-88-B-메실레이트
사이클 1 Sorp
사이클 1 Desorp
온도: 25.0°C
Meth: SY938H99 07Jun2012.sao
MRef: 13.0079
질량 변화 (%)-Ref
표적 RH (%)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
-0.1
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

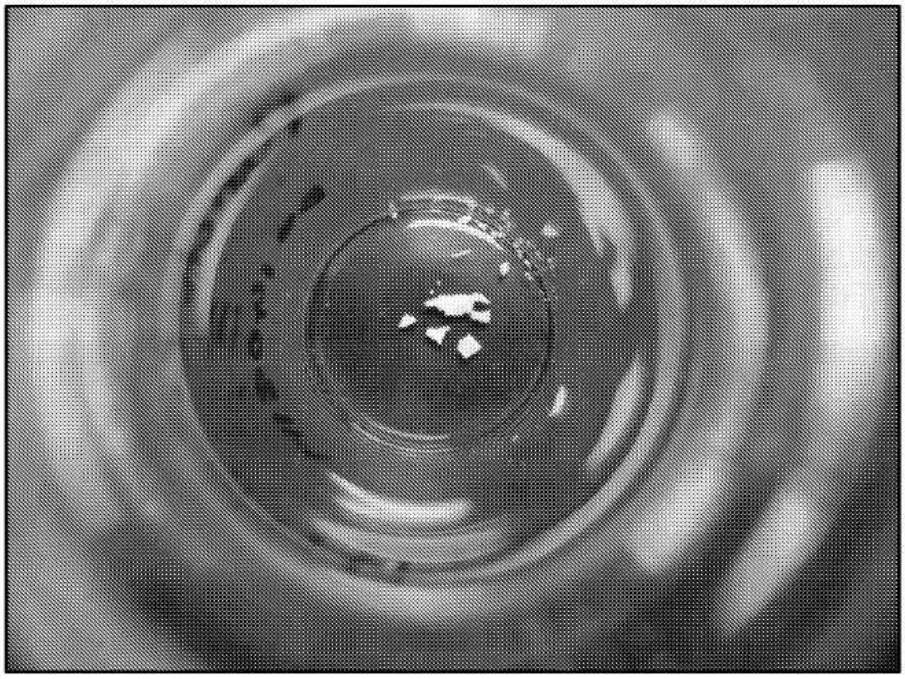
도면5


그룹 1
제형: 0101-0103
툴링 (25 mg 강도): 고크룸,
울트라코트 및 IBED 코팅된 툴링
그룹 2
제형: 0104-0106
툴링 (25 및 150 mg 강도):
엘리자베스 및 나톨리 설계: 미코팅
그룹 3
제형: 0107-0110
툴링 (150 mg 강도): 규칙적 및
비드 블라스트 (유리 비드),
12” 메쉬 팬에서 코팅 평가를
수행함 (150 mg)
● 추가적인 실행성 배치에
대한 필요성을 평가함,
툴링형 결정
● CTM 제조로 이동

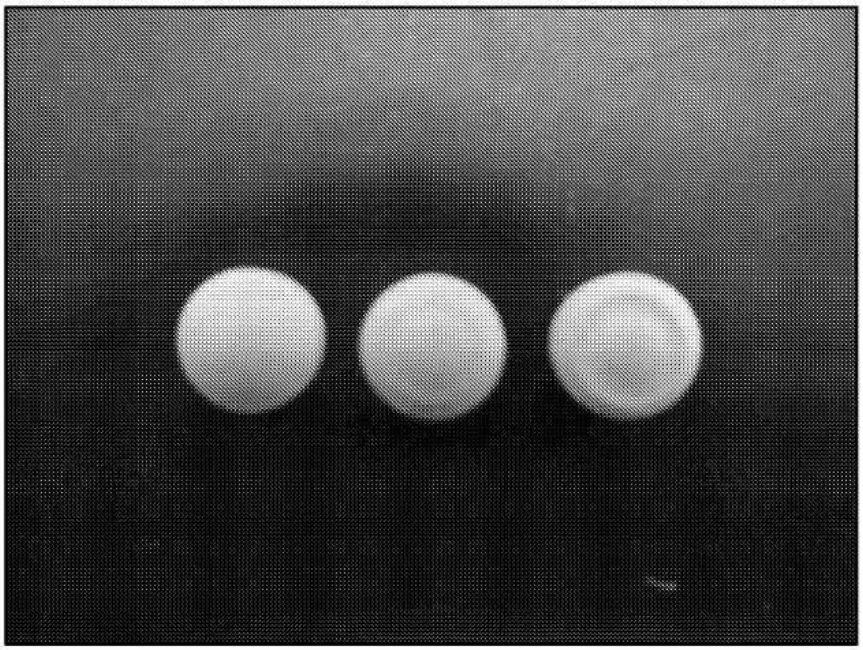
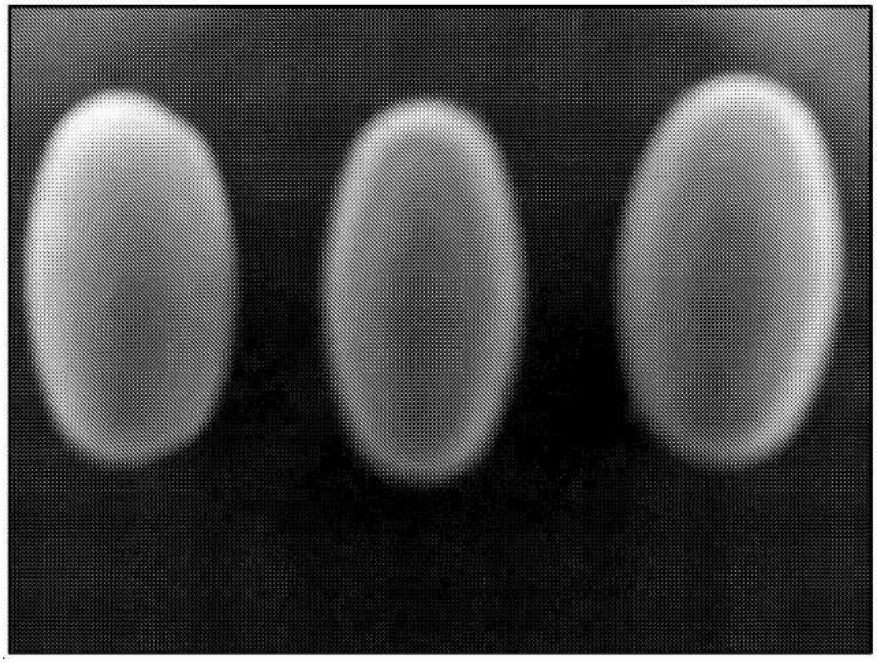
도면6


물질
공정
설비
미세결정성 셀룰로스 PH102 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 또는 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트, HPC, SSG, SLS, HPMC-As 콜로이드성 이산화규소
사전-블렌딩
블렌딩 시간: 12분 30초
블렌더 속도: 25 ± 1 rpm
8 /16/32 Quart. V- 블렌더
스테아르산마그네슘
윤활
윤활 시간: 3 분
블렌더 속도: 25 ± 1 rpm
8/16/32 Quart. V- 블렌더
윤활된 사전-블렌드
건조 과립화
롤러: 둘다 부드럽게 롤러 갭: 1-2 mm 롤러 속도: 1-10 rpm 롤러 힘: 3.0 - 5.2 Kn 간극 제어: ON Gran. 속도: 40-100 rpm Gran. 각 CW: 250° Gran. 각 CCW: 300° Gran. 스크린: 0.8 - 1.0 mm Gran. 임펠러: Star
Gerteis MINIPACTOR
결속된 과립
미세결정성 셀룰로스 PH102
SSG, 콜로이드성 이산화규소
최종-블렌딩
블렌딩 시간: 12분 30초
블렌더 속도: 25 ± 1 rpm
16 Quart. V- 블렌더
스테아르산마그네슘
윤활
윤활 시간: 3분
블렌더 속도: 25 ± 1 rpm
16 Quart. V- 블렌더
최종 블렌드
압축
툴링: 중력 공급기를 갖는 2 내지 6개의 스테이션
SMI를 갖는 Piccola B10 프레스
오파드라이 II 옐로우
85F92450/85F92349
정제수
필름 코팅
표적 중량 증가: 3-5%' 팬 속도: 20 ± 5 rpm 건의 수: 1 분무 속도: 7.5 ± 5g/min 유입구 온도: 65 ± 5 ℃ 배기 온도: 45 ± 3℃ 기류: ~150 cfm 원자화 압력: 20-30 psi 패턴 공기: 20-30 psi
배플이 있는 12" 팬을 갖는 O'Hara Labcoat I

도면7



도면8



도면9