



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월03일
(11) 등록번호 10-2790127
(24) 등록일자 2025년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/496 (2024.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7036949
(22) 출원일자(국제) 2019년05월30일
심사청구일자 2022년05월18일
(85) 번역문제출일자 2020년12월22일
(65) 공개번호 10-2021-0015875
(43) 공개일자 2021년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/034726
(87) 국제공개번호 WO 2019/232257
국제공개일자 2019년12월05일
(30) 우선권주장
62/679,619 2018년06월01일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02004054498 A1*
Journal of Clinical Oncology, 35(7), Suppl.
1, 139. 2017.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
비온드스프링 파마수티컬스, 인코포레이티드.
미국 뉴저지 07932 플로럼 파크 캠퍼스 드라이브
100
(72) 발명자
황, 란
미국 10005 뉴욕 뉴욕 39 플로어 리버티 스트리트
28
로이드, 조지, 케네스
미국 10005 뉴욕 뉴욕 39 플로어 리버티 스트리트
28
(74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 16 항

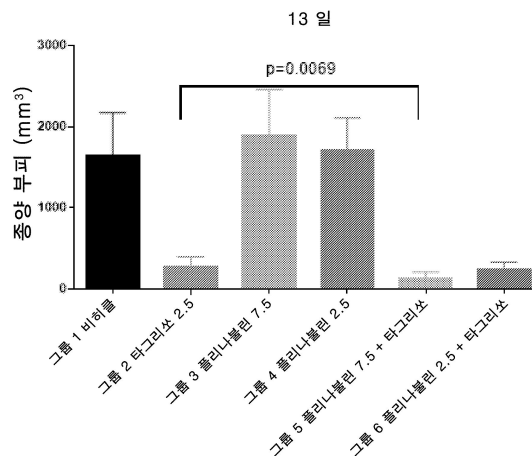
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 EGFR 돌연변이와 관련된 암을 치료하는 조성물 및 방법

(57) 요약

본원에는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 단백질의 돌연변이체 형태의 발현을 특징으로 하는 암 또는 종양을 치료하기 위한 플리나블린 및 이의 용도로서, 플리나블린을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 발명이 개시된다.

대표도 - 도2c



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

오시머티닙과 조합하여 사용되는, 플리나블린을 포함하는, 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 단백질의 돌연변이체 형태의 발현을 특징으로 하는 암 또는 종양 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 암 또는 종양이 편평상피 세포암, 비소세포 폐암, 교아종, 두경부의 상피성 종양, 폐의 편평상피 암종, 결장암, 자궁내막 암종, 다발성 골수종, 및 간세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 3

오시머티닙과 조합하여 사용되는, 플리나블린을 포함하는, EGFR 단백질의 돌연변이체 형태를 발현하는 세포의 증식 억제용 약제학적 조성물.

청구항 4

오시머티닙과 조합하여 사용되는, 플리나블린을 포함하는, EGFR 단백질의 돌연변이체 형태의 발현을 특징으로 하는 암 또는 종양의 진행 억제용 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 EGFR 단백질의 돌연변이체 형태가 G719, L858, L861, T790, T854, D761, 엑손 19, 및 엑손 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 돌연변이를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 EGFR 단백질의 돌연변이체 형태가 G719S, G719C, G719A, L858R, L861Q, T854A, 및 D761Y 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 EGFR 단백질의 돌연변이체 형태가 아미노산 치환 T790M을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 종양이 전이성 EGFR T790M 돌연변이-양성 종양인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오시머티닙이 플리나블린의 투여 전에, 투여와 동시에, 또는 투여 후에 투여되도록 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 오시머티닙이 하루에 약 80 mg의 용량으로 경구 투여되도록 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 플리나블린이 2.5 내지 40 mg/mm² 범위의 용량으로 투여되도록 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 플리나블린 및 오시머티닙이 상이한 일정으로 투여되도록 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 플리나블린 및 오시머티닙이 동일한 일정으로 투여되도록 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 14

플리나블린 및 오시머티닙을 포함하는, 암 또는 종양 치료용 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 암 또는 종양이 EGFR 단백질의 돌연변이체 형태의 발현을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 암 또는 종양이 편평상피 세포암, 비소세포 폐암, 교아종, 두경부의 상피성 종양, 폐의 편평상피 암종, 결장암, 자궁내막 암종, 다발성 골수종, 및 간세포 암종으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권 출원에 대한 참조에 의한 결합

[0002] 본 출원은 2018년 6월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/679,619호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 그 문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명은 화학 및 의학 분야에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 표피 성장 인자 수용체와 관련된 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 티로신 잔기에 대한 단백질의 인산화 반응을 촉매화할 수 있는 효소를 티로신 키나제라고 부른다. 다수의 막횡단 수용체는 티로신 키나제 활성을 갖는 도메인을 함유하고 수용체 티로신 키나제(RTK)로 분류된다. RTK의 이러한 패밀리의 여러 구성원이 있으며, 이 중 클래스 I은 erbB 패밀리, 예를 들어 표피 성장 인자 수용체(EGFR), erbB2, erbB3 및 erbB4를 포함한다. EGFR 티로신 키나제 도메인은 다양한 리간드를 외부 도메인에 결합함으로써 활성화된다.

[0005] 수용체 티로신 키나제의 erbB 패밀리는 종양 세포의 증식 및 생존을 구동하는 데 빈번하게 수반되는 것으로 알려져 있다. 이것이 발생할 수 있는 하나의 메커니즘은 예를 들어 유전자 증폭의 결과로서 단백질 수준에서 수용체의 과발현이다. 이는 선암종을 포함한 비소세포 폐암(NSCLS) 뿐만 아니라 폐의 다른 암과 같은 가장 흔한 인간 암에서 관찰되었다. EGFR은 매우 다양한 상피성 암에 걸쳐 현저하게 과발현되며 일부 면역조직화학 연구는 EGFR 발현이 나쁜 예후와 관련되어 있음을 입증하였다. EGFR 관련 암을 치료할 수 있는 약물을 개발할 필요가 있다.

[선행기술문헌]

[특허문헌]

미국 특허 제7,064,201호

미국 특허 제7,919,497호

국제 특허 공보 제WO 1987-05297호

국제 특허 공보 제WO 2004-054498A호

[비특허문헌]

Journal of Clinical Oncology, 35(7), Suppl. 1, 139 (2017)

발명의 내용

[0006] 일부 구현에는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 단백질의 돌연변이체 형태의 발현을 특징으로 하는 암 또는 종양을 치료하는 방법으로서, 플리나블린(plinabulin)을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, EGFR 단백질의 돌연변이체 형태의 발현을 특징으로 하는 암 또는 종양을 치료하는 방법은 유효량의 플리나블린을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0007] 일부 구현에는 EGFR 돌연변이를 갖는 세포 또는 EGFR 단백질의 돌연변이체 형태를 발현하는 세포의 증식을 억제하는 방법으로서, 세포를 플리나블린과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 세포의 증식을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0008] 일부 구현에는 대상체에서 EGFR 단백질의 돌연변이체 형태의 발현을 특징으로 하는 암의 진행을 억제하는 방법으로서, 플리나블린을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다.

[0009] 일부 구현에는 암 또는 종양을 치료하는 방법으로서, 플리나블린 및 오시머티닙(osimertinib)을 이를 필요로 하는 대상체에 공동 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다.

[0010] 일부 구현에는 플리나블린 및 오시머티닙을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 6 개의 시험된 그룹에서 종양 크기 변화를 도시한다.

도 2a는 6 일째에 종양 크기 변화를 도시하고; 도 2b는 9 일째에 종양 크기 변화를 도시하고; 도 2c는 13 일째에 종양 크기 변화를 도시하고; 도 2d는 EGFR 돌연변이체 마우스에서 24 일째에 플리나블린 용량 반응 곡선을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 플리나블린, (3Z,6Z)-3-벤질리덴-6-{{[5-(2-메틸-2-프로판일)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌}-2,5-피페라진디온은 친

연 화합물 페닐라히스틴의 합성 유사체이다. 플리나블린은 미국 특허 제7,064,201호 및 제7,919,497호에 상세히 기재된 방법 및 절차에 따라 용이하게 제조될 수 있으며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현에는 종양발생 EGFR 돌연변이와 관련된 암을 치료하기 위한 플리나블린의 용도에 관한 것이다. 일부 구현에는 대상체에서 EGFR 단백질의 돌연변이체 형태를 발현하는 것을 특징으로 하는 암을 치료하기 위한 플리나블린의 용도에 관한 것이다. 일부 구현에는 EGFR 돌연변이를 갖는 세포의 증식을 억제하기 위한 플리나블린의 용도에 관한 것이다. 일부 구현에는 EGFR 돌연변이를 갖는 세포에서 세포자멸사를 유도하기 위한 플리나블린의 용도에 관한 것이다. 일부 구현에는 대상체에서 EGFR 단백질의 돌연변이체 형태를 발현하는 것을 특징으로 하는 암의 진행을 억제하기 위한 플리나블린의 용도에 관한 것이다.

[0013] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 모든 특허, 출원, 공개된 출원, 및 다른 간행물은 그 전문이 참조로 포함된다. 본원의 용어에 대해 복수의 정의가 있는 경우에, 달리 언급되지 않는 한 이 섹션의 정의가 우선한다.

[0014] 본원에 사용된 바와 같은 "대상체"는 인간 또는 비인간 포유동물, 예를 들어, 개, 고양이, 마우스, 래트, 소, 양, 돼지, 염소, 비인간 영장류 또는 조류, 예를 들어, 닭, 뿐만 아니라 임의의 다른 척추동물 또는 무척추동물을 의미한다.

[0015] 용어 "포유동물"은 일반적인 생물학적 의미로 사용된다. 따라서, 구체적으로 시미안(침팬지, 유인원, 원숭이) 및 인간을 포함한 영장류, 소, 말, 양, 염소, 돼지, 토끼, 개, 고양이, 설치류, 래트, 마우스 기니아 피그 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0016] 본원에 사용된 바와 같은 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상의 발병 가능성을 어느 정도 완화시키거나, 또는 감소시키는 데 효과적인 치료제의 양을 지칭하며, 질환 또는 병태의 치료를 포함한다.

[0017] 본원에 사용된 바와 같은 "치료하다", "치료", 또는 "치료하는"은 화합물 또는 약제학적 조성물을 예방적 및/또는 치료적 목적을 위해 대상체에 투여하는 것을 지칭한다. 용어 "예방적 치료"는 질환 또는 병태의 증상을 아직 나타내지 않지만 특정 질환 또는 병태에 걸리기 쉽거나, 또는 달리 걸릴 위험이 있는 대상체를 치료하는 것을 지칭하며, 이에 의해 치료는 환자에게서 질환 또는 병태가 발생할 가능성을 감소시킨다. 용어 "치료적 치료"는 이미 질환 또는 병태를 앓고 있는 대상체에 치료제를 투여하는 것을 지칭한다.

[0018] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 화학물의 생물학적 효과 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 약제학적 용도에 바람직하지 않은 염을 지칭한다. 많은 경우에, 본원에 개시된 화합물은 아미노 및/또는 카르복실기 또는 이와 유사한 기의 존재로 인해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기 산 및 유기 산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 산은 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 툴루엔 술폰산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염은 또한 무기 및 유기 염기를 사용하여 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 함유하는 염기를 포함하며; 특히 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이 바람직하다. 일부 구현예에서, 무기 염기를 갖는 본원에 개시된 화합물의 처리는 화합물로부터 불안정한 수소의 손실을 초래하여 Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} 및 Ca^{2+} 등과 같은 무기 양이온을 포함하는 염 형태를 제공한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는 예를 들어 1차, 2차, 및 3차 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한 치환된 아민, 구체적으로 에컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 및 에탄올아민을 포함한다. 많은 이러한 염은 1987년 9월 11일에 공개된 WO 87/05297, Johnston et al(그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이 당업계에서 알려져 있다.

[0019] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 향균제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적으로 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 약제의 사용은 당업계에서 널리 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 약제가 활성 구성성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 치료적 조성물에서의 사용이 고려된다. 게다가, 당업계에 통상적으로 사용되는 것과 같은 다양한 애주번트(adjutant)가 포함될 수 있다. 약제학적 조성물에 다양한 성분을 포함하는 것에 대한 고려는 예를 들어, Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of

Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press에 기재되어 있으며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0020] 약제학적 조성물 및 투여
- [0021] 일부 구현예는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 단백질의 돌연변이체 형태의 발현을 특징으로 하는 암 또는 종양을 치료하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 조성물은 플리나블린을 포함한다.
- [0022] 일부 구현예는 플리나블린 및 오시머티닙을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0023] 일부 구현예에서, 플리나블린을 포함하는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 희석제는 콜리포르(Kolliphor) HS 15®(폴리에틸렌 글리콜 (15)-하이드록시스테아레이트)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 희석제는 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 희석제는 콜리포르 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 희석제는 콜리포르 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있으며, 여기서 희석제의 총 중량을 기준으로 콜리포르는 약 40 중량%이고 프로필렌 글리콜은 약 60 중량%이다. 일부 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0024] 표준 약제학적 제형 기술을 사용하여 전문이 본원에 참조로 포함된 Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)에 개시된 것들과 같이 본원에 기재된 약제학적 조성물을 제조할 수 있다. 따라서, 일부 구현예는 (a) 안전하고 치료 유효량의 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0025] 다른 구현예는 플리나블린 및 추가의 치료제를 별개의 조성물 또는 동일한 조성물로 공동 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 (a) 안전하고 치료 유효량의 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이의 조합을 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 (a) 안전하고 치료 유효량의 추가의 치료제 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이의 조합을 포함하는 제2 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 구현예는 (a) 안전하고 치료 유효량의 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; (b) 안전하고 치료 유효량의 추가의 치료제; 및 (c) 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0026] 하기 또는 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 투여는 경구, 설하, 협측, 피하, 정맥내, 비강내, 국소, 경피, 피부내, 복강내, 근육내, 폐내, 질, 직장, 또는 안구내를 포함하나 이에 제한되지 않는 유사한 유틸리티를 제공하는 약제에 대해 허용되는 임의의 투여 방식을 통해 이루어질 수 있다. 경구 및 비경구 투여는 바람직한 구현예의 대상인 적응증을 치료하는 데 통상적이다.
- [0027] 약제학적으로 허용되는 담체 또는 이의 성분으로서 제공될 수 있는 물질의 일부 예는 락토스, 글루코스 및 수크로스, 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 메틸 셀룰로스, 및 이의 유도체; 분말화 트라가칸트(tragacanth); 맥아; 젤라틴; 활석; 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 고체 윤활제; 칼슘 스페이트; 땅콩유, 면실유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마의 기름과 같은 식물성 기름; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 알긴산; TWEENS와 같은 유화제; 나트륨 라우릴 술페이트와 같은 습윤제; 착색제; 향미제; 정제화제, 안정화제; 산화방지제; 방부제; 무발열성 물; 등장성 염수; 및 포스페이트 완충 용액이다.
- [0028] 본원에 기재된 조성물은 바람직하게는 단위 투여 형태로 제공된다. 본원에 사용된 바와 같이, "단위 투여 형태"는 우수한 의료 관행에 따라, 단일 용량으로 동물, 바람직하게는 포유동물 대상체에 투여하기에 적합한 양의 화합물 또는 조성물을 함유하는 조성물이다. 그러나 단일 또는 단위 투여 형태의 제조는 투여 형태가 하루에 1 회 또는 요법 과정 당 1 회 투여된다는 것을 의미하지 않는다. 이러한 투여 형태는 하루에 1 회, 2 회, 3 회 이상 투여되는 것으로 고려되고 일정 기간에 걸쳐(예를 들어, 약 30 분 내지 약 2-6 시간) 주입으로 투여되거나, 또는 연속 주입으로 투여될 수 있고, 단일 투여가 구체적으로 제외되지 않지만, 요법 과정 동안 1 회 초과로 주어질 수 있다. 당업자는 제형이 전체 요법 과정을 구체적으로 고려하지 않으며 이러한 결정이 제형보다는 치료 분야의 숙련자에게 남겨진다는 것을 인정할 것이다.
- [0029] 상기 기재된 바와 같이 유용한 조성물은 투여를 위한 다양한 경로, 예를 들어 경구, 설하, 협측, 비강, 직장, 국소(경피 및 피내 포함), 안구, 대뇌내, 두개내, 척추강내, 동맥내, 정맥내, 근육내, 또는 다른 비경구 투여 경로에 대해 임의의 다양한 적합한 형태일 수 있다. 당업자는 경구 및 비강 조성물이 흡입에 의해 투여되고 이용가능한 방법론을 사용하여 제조된 조성물을 포함한다는 것을 인식할 것이다. 원하는 특정 투여 경로에 따라,

당업계에 널리 알려진 다양한 약제학적으로 허용되는 담체가 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 예를 들어 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 하이드로트로피(hydrotropy), 표면 활성제, 및 캡슐화 물질을 포함한다. 화합물 또는 조성물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는 임의적인 약제학적 활성 물질이 포함될 수 있다. 화합물 또는 조성물과 함께 이용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량 당 투여를 위한 실질적인 양의 물질을 제공하기에 충분하다. 본원에 기재된 방법에 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 하기 참고문헌에 기재되어 있으며, 모두 본원에 참조로 포함된다: Modern Pharmaceuticals, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); 및 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

- [0030] 정제, 캡슐(예를 들어, 액체 겔 캡슐 및 고체 겔 캡슐), 과립 및 벌크 분말과 같은 이러한 고체 형태를 포함하는 다양한 경구 투여 형태가 사용될 수 있다. 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 향미제, 유동성 유도제, 및 용용제를 함유하는 정제는 압축, 정제 분쇄, 장용성 코팅, 당 코팅, 필름 코팅, 또는 다중 압착될 수 있다. 액체 경구 투여 형태는 적합한 용매, 방부제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 용용제, 착색제 및 향미제를 함유하는 수용액, 에멀전, 현탁액, 비발포성 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 현탁액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다.
- [0031] 경구 투여를 위한 단위 투여 형태의 제조에 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 당업계에 널리 알려져 있다. 정제는 전형적으로 칼슘 카르보네이트, 나트륨 카르보네이트, 만니톨, 락토스 및 셀룰로스와 같은 불활성 희석제; 전분, 젤라틴 및 수크로스와 같은 결합제; 전분, 알긴산 및 크로스카멜로스와 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 활석과 같은 윤활제로 통상적인 약제학적으로 상용성인 애쉴버트를 포함한다. 실리콘 디옥사이드와 같은 활택제를 사용하여 분말 혼합물의 유동 특성을 개선시킬 수 있다. FD&C 염료와 같은 착색제는 외관을 위해 첨가될 수 있다. 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트, 및 과일 향과 같은 감미제 및 향미제는 저작성 정제에 유용한 애쉴버트이다. 캡슐은 전형적으로 상기 개시된 하나 이상의 고체 희석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은 맛, 비용, 및 저장 안정성과 같은 2차 고려사항에 따르며, 이는 중요하지 않고, 당업자에 의해 용이하게 이루어질 수 있다.
- [0032] 경구 조성물은 또한 액체 용액, 에멀전, 현탁액 등을 포함한다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 당업계에 널리 알려져 있다. 시럽, 엘릭시르(elixir), 에멀전 및 현탁액에 대한 담체의 전형적인 성분은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 수크로스, 소르비톨 및 물을 포함한다. 현탁액의 경우, 전형적인 현탁제는 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, AVICEL RC-591, 트라가칸트 및 나트륨 알기네이트를 포함하고; 전형적인 습윤제는 레시틴 및 폴리소르베이트 80을 포함하고; 전형적인 방부제는 메틸 파라벤 및 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 경구 액체 조성물은 또한 상기 개시된 감미제, 향미제 및 착색제와 같은 하나 이상의 성분을 함유할 수 있다.
- [0033] 이러한 조성물은 또한 전형적으로 pH 또는 시간-의존적 코팅을 사용한 통상적인 방법에 의해 코팅될 수 있어서, 대상 조성물이 원하는 국소 적용 부근에 위장관에서, 또는 원하는 작용을 연장하기 위해 다양한 시간에 방출되도록 한다. 이러한 투여 형태는 전형적으로 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, 유드라짓(Eudragit) 코팅, 왁스 및 셸락(shellac) 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0034] 본원에 기재된 조성물은 임의적으로 다른 약물 활성제를 포함할 수 있다.
- [0035] 대상 화합물의 전신 전달을 달성하는 데 유용한 다른 조성물은 설하, 협측 및 비강 투여 형태를 포함한다. 이러한 조성물은 전형적으로 수크로스, 소르비톨 및 만니톨과 같은 가용성 충전제 물질; 및 아카시아, 미세결정질 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스와 같은 결합제 중 하나 이상을 포함한다. 상기 개시된 활택제, 윤활제, 감미제, 착색제, 산화방지제 및 향미제가 또한 포함될 수 있다.
- [0036] 국소 안과 용도를 위해 제형화된 액체 조성물은 전형적으로 눈에 투여될 수 있도록 제형화된다. 편안함이 가능한 한 많이 최대화될 수 있지만, 때때로 제형 고려사항(예를 들어 약물 안정성)은 보다 적은 최적의 편안함을 필요하게 만들 수 있다. 편안함이 최대화될 수 없는 경우에, 액체는 국소 안과 용도를 위해 환자에게 허용가능하도록 제형화될 수 있다. 추가로, 안과적으로 허용되는 액체는 단일 사용을 위해 포장될 수 있거나 또는 다중 사용 시 오염을 방지하기 위해 방부제를 함유할 수 있다.
- [0037] 안과 적용을 위해, 용액 및 약제는 종종 주요 비히클로서 생리 식염수를 사용하여 제조된다. 안과 용액은 바람직하게는 적절한 완충 시스템을 사용하여 편안한 pH로 유지될 수 있다. 제형은 또한 통상적인 약제학적으로 허

용되는 방부제, 안정화제 및 계면활성제를 함유할 수 있다.

- [0038] 본원에 개시된 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 방부제는 벤즈알코늄 클로라이드, PHMB, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐수은, 아세테이트 및 페닐수은 니트레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 유용한 계면활성제는 예를 들어 Tween 80이다. 마찬가지로, 다양한 유용한 비히클이 본원에 개시된 안과 제제에 사용될 수 있다. 이들 비히클은 폴리비닐 알코올, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴록사머, 카르복시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 정제수를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0039] 긴장성 조정제가 필요에 따라 또는 편리하게 첨가될 수 있다. 이들은 염, 특히 나트륨 클로라이드, 칼륨 클로라이드, 만니톨 및 글리세린, 또는 임의의 다른 적합한 안과적으로 허용되는 긴장성 조정제를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0040] 생성된 제제가 안과적으로 허용되는 한 pH를 조정하기 위한 다양한 완충제 및 수단이 사용될 수 있다. 많은 조성물의 경우, pH는 4 내지 9일 것이다. 따라서, 완충제는 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제 및 보레이트 완충제를 포함한다. 필요에 따라 이들 제형의 pH를 조정하기 위해 산 또는 염기가 사용될 수 있다.
- [0041] 안과적으로 허용되는 산화방지제는 나트륨 메타비술파이트, 나트륨 티오술파이트, 아세틸시스테인, 부틸화 하이드록시아니솔 및 부틸화 하이드록시톨루엔을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0042] 안과 제제에 포함될 수 있는 다른 부형제 성분은 킬레이트제이다. 유용한 킬레이트제는 에테데이트 디나트륨 (EDTA)이지만, 다른 킬레이트제가 또한 대신에 또는 결합하여 사용될 수 있다.
- [0043] 국소 사용을 위해, 본원에 개시된 조성물을 함유하는 크림, 연고, 젤, 용액 또는 현탁액 등이 이용된다. 국소 제형은 일반적으로 약제학적 담체, 공용매, 유화제, 경피흡수 촉진제, 방부제 시스템, 및 연화제로 구성될 수 있다.
- [0044] 정맥내 투여를 위해, 본원에 기재된 조성물은 염수 또는 텍스트로스 용액과 같은 약제학적으로 허용되는 희석액에 용해되거나 또는 분산될 수 있다. 원하는 pH를 달성하기 위해 NaOH, 나트륨 카르보네이트, 나트륨 아세테이트, HCl, 및 시트르산을 포함하나 이에 제한되지 않는 적합한 부형제가 포함될 수 있다. 다양한 구현예에서, 최종 조성물의 pH는 2 내지 8, 또는 바람직하게는 4 내지 7의 범위이다. 산화방지 부형제는 나트륨 비술파이트, 아세톤 나트륨 비술파이트, 나트륨 포름알데히드, 술폭실레이트, 티오우레아, 및 EDTA를 포함할 수 있다. 최종 정맥내 조성물에서 발견되는 적합한 부형제의 다른 비제한적인 예는 나트륨 또는 칼륨 포스페이트, 시트르산, 타르타르산, 젤라틴, 및 텍스트로스, 만니톨, 및 텍스트란과 같은 탄수화물을 포함할 수 있다. 추가로 허용되는 부형제는 Powell, et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, *PDA J Pharm Sci and Tech* **1998**, 52 238-311 및 Nema et al., *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions*, *PDA J Pharm Sci and Tech* **2011**, 65 287-332에 기재되어 있으며, 둘 다 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 정균성 또는 정진균성 용액을 달성하기 위해 페닐수은 니트레이트, 티메로살, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 페놀, 크레졸, 및 클로로부탄올을 포함하나 이에 제한되지 않는 항미생물제가 또한 포함될 수 있다.
- [0045] 정맥내 투여를 위한 조성물은 투여 직전에 멸균수, 염수 또는 물 중 텍스트로스와 같은 적합한 희석제를 사용하여 재구성되는 하나 이상의 고체 형태로 간병인에게 제공될 수 있다. 다른 구현예에서, 조성물은 비경구로 투여할 준비가 된 용액 중에 제공된다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 투여 전에 추가로 희석되는 용액 중에 제공된다. 본원에 기재된 화합물 및 또 다른 약제를 조합하여 투여하는 것을 포함하는 구현예에서, 조합물은 혼합물로 간병인에게 제공될 수 있거나, 또는 간병인은 투여 전에 2 개의 약제를 혼합할 수 있거나, 또는 2 개의 약제는 별도로 투여될 수 있다.
- [0046] 본원에 기재된 활성 화합물의 실제 용량은 특정 화합물, 및 치료될 병태에 따라 다르며; 적절한 용량의 선택은 당업자의 지식 내에 있다. 일부 구현예에서, 플리나볼린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약 5 mg/m² 내지 약 150 mg/m²의 체표면적, 약 5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 체표면적, 약 10 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 체표면적, 약 10 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 체표면적, 약 10 mg/m² 내지 약 50 mg/m²의 체표면적, 약 10 mg/m² 내지 약 40 mg/m²의 체표면적, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m²의 체표면적, 약 13.5 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 체표면적, 약 13.5 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 체표면적, 약 13.5 mg/m² 내지 약 50 mg/m²의 체표면적, 약 13.5 mg/m² 내지 약

40 mg/m²의 체표면적, 약 13.5 mg/m² 내지 약 30 mg/m²의 체표면적, 약 15 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 체표면적, 약 15 mg/m² 내지 약 50 mg/m²의 체표면적, 또는 약 15 mg/m² 내지 약 30 mg/m²의 체표면적일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나블린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약 13.5 mg/m² 내지 약 30 mg/m²의 체표면적일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나블린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약 2 mg/m², 약 5 mg/m², 약 10 mg/m², 약 12.5 mg/m², 약 13.5 mg/m², 약 15 mg/m², 약 17.5 mg/m², 약 20 mg/m², 약 22.5 mg/m², 약 25 mg/m², 약 27.5 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 또는 약 100 mg/m²의 체표면적일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나블린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약 2 mg/m² 내지 약 40 mg/m² 또는 5 mg/m² 내지 약 35 mg/m²일 수 있다.

[0047] 일부 구현예에서, 플리나블린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 5 mg 내지 300 mg, 약 5 mg 내지 약 300 mg, 5 mg 내지 200 mg, 약 5 mg 내지 약 200 mg, 7.5 mg 내지 200 mg, 약 7.5 mg 내지 약 200 mg, 10 mg 내지 100 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 15 mg 내지 약 100 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 30 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 15 mg 내지 약 80 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, 약 30 mg 내지 약 80 mg, 약 40 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 15 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 또는 약 40 mg 내지 약 60 mg일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나블린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 20 mg 내지 60 mg, 27 mg 내지 60 mg, 20 mg 내지 45 mg, 또는 27 mg 내지 45 mg일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나블린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 27 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 45 mg, 또는 약 27 mg 내지 약 45 mg일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나블린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 13.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150mg, 또는 200 mg일 수 있거나, 또는 약 5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 13.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150mg, 또는 200 mg일 수 있다.

[0048] 투여 기간은 종양이 제어 하에 남아있고 레지멘이 임상적으로 허용되는 한 수주 치료 주기일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나블린 또는 다른 치료제의 단일 투여량은 1 주에 1 회, 바람직하게는 3 주(21 일) 치료 주기의 1 일 및 8 일에 각각 1 회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나블린 또는 다른 치료제의 단일 투여량은 1 주에 1 회, 1 주에 2 회, 주 당 3 회, 주 당 4 회, 주 당 5 회, 주 당 6 회, 또는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 또는 5 주 치료 주기 동안 매일 투여될 수 있다. 투여는 치료 주기에서 매주 동일하거나 또는 상이한 날에 있을 수 있다.

[0049] 치료 방법

[0050] 일부 구현예는 플리나블린을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 단백질의 돌연변이체 형태의 발현을 특징으로 하는 암 또는 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 투여 단계는 유효량의 플리나블린을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예는 플리나블린 및 오시머티닙을 이를 필요로 하는 대상체에 공동 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 암 또는 종양은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 단백질의 돌연변이체 형태의 발현을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 암 또는 종양은 하기로부터 선택된다: 편평상피 세포암, 비소세포 폐암, 교아종, 두경부의 상피성 종양, 폐의 편평상피 암종, 간세포 암종, 결장암, 자궁내막 암종, 다발성 골수종, 및 간세포 암종으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암 또는 종양은 전이성 결장직장암(CRC); 유방암; NSCLC(ALK-양성); 신세포 암종(RCC); 갑상선암; 전이성 수질암; NSCLC(크리조티닙(crizotinib) 내성 후 ALK-양성); BRAF 돌연변이를 동반한 흑색종; NSCLC(ALK-양성 또는 ROS1-양성); BRAF 돌연변이를 동반한 흑색종 및 NSCLC; 췌장암; 유방암(ER2-음성); 췌장 기원의 진행성 신경내분비 종양(PNET)(절제불가능한 국부적으로 진행성 또는 전이성); 신장 혈관근지방종; 뇌실막하 거대 세포 성장세포종; 외투 세포 림프종; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 발덴스트림 마크로글로블린혈증; 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML); 아세포발증(BC)에서(Ph+ CML); 가속기(AP)에서(Ph+ CML); 만성기(CP)에서(Ph+ CML); 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL); PDGFR(혈소판 유래 성장 인자 수용체) 유전자 재배열과 관련된 골수이형성/골수증식성 질환(MDS/MPD); D816V c-Kit 돌연변이가 없는 공격성 전신 비만세포증(ASM); FIP1L1-PDGFR α 융합 키나제를 갖는 과호산구성 증후군(HES) 및/또는 만성 호산구성 백혈병(CEL)(CHIC2 대립유전자 결실의 돌연변이성 분석 또는 FISH 증명); 절제불가능한 재발성 및/또는 전이성 용기성 피부섬유육종(DFSP); 전이성 악성 위장

관 간질 종양(GIST); MDS/MDP; 급성 골수성 백혈병; 비만세포증; 비만 세포 백혈병; HER+ 유방암; 특발성 폐섬유증(IPF); 유방암(ER+ 및 HER2+); 연조직 육종; 골수섬유증; 진성다혈구증; 신장 이식; 림프관 평활근중증; 분화된 갑상선암; 간세포 암종; 췌장 신경내분비 종양; 진행된 RCC; 흑색종; 갑상선 수질암; 다발성 골수종, 또는 이의 임의의 조합. 일부 구현예에서 암은 BRAFV600E 돌연변이를 동반한 흑색종이다. 일부 구현예에서, 암은 NSCLC이다. 일부 구현예에서, 암은 수용체(EGFR) T790M 돌연변이 양성 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 구현예에서, 암은 다발성 골수종이다.

- [0051] 일부 구현예에서, 상기 및 본원의 다른 곳에 기재된 치료제는 FDA 승인된 검사에 의해 검출된 바와 같이, 제피티닙(gefitinib), 에를로티닙(erlotinib), 및/또는 오시머티닙을 포함하나 이에 제한되지 않는, EGFR TKI 요법 시 또는 이후 진행된 전이성 표피 성장 인자 수용체(EGFR) T790M 돌연변이 양성 비소세포 폐암(NSCLC) 환자를 위한 것이다.
- [0052] 일부 구현예는 세포를 플리나블린과 접촉시키는 단계를 포함하는, 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 돌연변이를 갖는 세포 또는 EGFR 단백질의 돌연변이체 형태를 발현하는 세포의 증식을 억제하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 세포는 암 세포이다. 일부 구현예에서, 접촉 단계는 플리나블린을 세포를 갖는 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 접촉 단계는 유효량의 플리나블린을 세포를 갖는 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0053] 일부 구현예는 플리나블린을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 EGFR 단백질의 돌연변이체 형태의 발현을 특징으로 하는 암의 진행을 억제하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 투여 단계는 유효량의 플리나블린을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0054] 본원에 기재된 일부 구현예에서, EGFR 단백질의 돌연변이체 형태는 G719, L858, L861, T790, T854, D761, 엑손 19, 및 엑손 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 엑손 19에서의 돌연변이는 엑손 19에서의 결실 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 엑손 20에서의 돌연변이는 엑손 20에서의 삽입 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, EGFR 단백질의 돌연변이체 형태는 G719S, G719C, G719A, L858R, L861Q, T854A, 및 D761Y로 이루어진 하나 이상의 위치로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, EGFR 단백질의 돌연변이체 형태는 아미노산 치환 T790M을 포함한다.
- [0055] 일부 구현예에서, 상기 또는 본원의 다른 곳에 기재된 방법은 대상체가 EGFR 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 또는 본원의 다른 곳에 기재된 방법은 대상체가 전이성 EGFR T790M 돌연변이-양성 종양을 갖는지 여부를 확인하는 것을 포함한다.
- [0056] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 하나 이상의 추가 활성 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 하나 이상의 추가적인 활성제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 활성제는 추가적인 화학치료제이다. 일부 구현예에서, 추가적인 화학치료제는 오시머티닙이다. 일부 구현예에서, 추가적인 화학치료제는 티로신 키나제 억제제이다. 일부 구현예에서, 추가 요법은 방사선요법이다.
- [0057] 일부 구현예에서, 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 오시머티닙)는 플리나블린의 투여 전에, 동시에, 또는 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 티로신 키나제 억제제는 플리나블린의 투여 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 티로신 키나제 억제제는 플리나블린의 투여 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 티로신 키나제 억제제는 플리나블린의 투여와 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 티로신 키나제 억제제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 아칼라브루티닙(Acalabrutinib)(ACP-196), 아파티닙(Afatinib)(BIBW 2992, 토보크(Tovok), OWN, PDB ID: EGFR에 대해 4G5J), 알렉티닙(Alectinib)(CH5424802, 알레센자(Alecensa), EMH, PDB ID: ALK에 대해 3AOX), 액시티닙(Axitinib)(AG-013736, 인리타(Inlyta), AXI, PDB ID: VEGFR2에 대해 4AG8), 보수티닙(Bosutinib)(SKI-606, BOSULIF, DB8, PDB ID: Ab1에 대해 3UE4), 브리가티닙(Brigatinib)(AP 26113, 알룬브리그(Alunbrig), PDB ID: ALK에 대해 5J7H), 카보잔티닙(Cabozantinib)(XL-184, BMS-907351, 코메트릭(Cometriq), X선 구조 없음), 세리티닙(Ceritinib)(LDK378, 자이카디아(Zykadia), 4MK, PDB ID: ALK에 대해 4MKC), 코비메티닙(Cobimetinib)(GDC-0973, EUI, 코텔릭(Cotellic), PDB ID: MEK1에 대해 4AN2), 크리조티닙(PF 2341066, VGH, 칼코리(Xalkori), PDB: ALK에 대해 2XB2; ROS에 대해 3ZBF; MET에 대해 2WGJ), 다브라페닙(Dabrafenib)(GSK2118436, 타핀라르(Tafinlar), P06, PDB ID: B-Raf에 대해 5CSW), 다사티닙(Dasatinib)(BMS-354825, 스프리셀(Sprycel), 1N1, PDB ID: Ab1에 대해 2GQG), 에를로티닙(CP-358774, OSI-774, 타르세바(Tarceva), AQ4, PDB ID: EGFR에 대해 4HJO 및 1M17), 에버롤리무스(Everolimus)(RAD001, 아피니토르

(Afinitor)), 제피티닙(ZD1839, 이레싸(Iressa), IRE, PDB ID: EGFR에 대해 4WKQ 및 2ITY), 이브루티닙(Ibrutinib)(PCI-32765, 임브루비카(Imbruvica), PDB ID: BTK1에 대해 5P9J), 이마티닙(Imatinib)(STI571, 글리벡(Gleevec), STI, PDB ID: Abl에 대해 2HYY 및 1IEP), 라파티닙(Lapatinib)(GW572016, 타이케르브(Tykerb), FMM, PDB ID: EGFR에 대해 1XKK), 렌바티닙(Lenvatinib)(AK175809, 렌비마(Lenvima), LEV, PDB ID: VEGFR2에 대해 3WZD), 미도스타우린(Midostaurin)(PKC412, CPG 41251, 라이답트(Rydapt)), 네라티닙(Neratinib)(HKI-272, PDB ID: EGFR에 대해 2JIV), 닐로티닙(Nilotinib)(AMN107, 타시그나(Tasigna), NILK, PDB ID: Abl에 대해 3CS9), 닌테다닙(Nintedanib), BIBF-1120, 바르가테프(Vargatef), XIN, PDB ID: VEGFR2에 대해 3C7Q), 오시머티닙(AZD-9292, 타그리소(Tagrisso)), 팔보시클립(Palbociclib)(PD-0332991, 이브란스(Ibrance), LQQ, PDB ID: 5L2I), 파조파닙(Pazopanib)(GW786034, 보트리엔트(Votrient)), 포나티닙(Ponatinib)(AP 24534, 이클루시그(Iclusig), OLI, PDB ID: Kit에 대해 4UOI, Abl에 대해 3OXZ, B-Raf에 대해 1UWH), 레고라페닙(Regorafenib)(BAY 73-4506, 스티바르가(Stivarga)), 리보시클립(Ribociclib)(LEE011, 키스칼리(Kisqali), PDB ID: 5L2T), 룩솔리티닙(Ruxolitinib)(INCB-018424, 자카피(Jakafi), RXT, PDB ID: Src에 대해 4U5J), 시롤리무스(Sirolimus)(라파마이신(Rapamycin)), 소라페닙(Sorafenib)(BAY 43-9006, 넥사바르(Nexavar), BAX, PDB ID: VEGFR2에 대해 4ASD), 수니티닙(Sunitinib)(SU-11248, 수텐트(Sutent), B49, PDB ID: VEGFR2에 대해 4AGD), 템시롤리무스(Temsirolimus)(CCI-779, 토리셀(Torisel)), 토파시티닙(Tofacitinib)(CP-690550, 타소시티닙(Tasocitinib), MI1, PDB ID: JAK1에 대해 3EYG, JAK3에 대해 3LXK), 트라메티닙(Trametinib)(메키니스트(Mekinist)), 반데타닙(Vandetanib)(ZD6474, 작티마(Zactima), ZD6, PDB ID: RET에 대해 2IVU), 베무라페닙(Vemurafenib)(PLX-4032, 젤보라프(Zelboraf), O32, PDB ID: B-Raf에 대해 4RZV 및 3OG7), 및 이의 임의의 조합. 일부 구현예에서, 티로신 키나제 억제제는 오시머티닙이다. 일부 구현예에서, 상기 또는 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이, 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 오시머티닙)는 경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 오시머티닙은 하루에 80 mg의 용량, 또는 약 80 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 오시머티닙은 하루에 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 또는 200 mg의 용량, 또는 약 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 또는 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 오시머티닙은 하루에 1 mg 내지 200 mg, 하루에 약 1 mg 내지 약 200 mg, 하루에 10 mg 내지 200 mg, 하루에 약 10 mg 내지 약 200 mg, 하루에 20 mg 내지 160 mg, 하루에 약 20 mg 내지 약 160 mg, 하루에 40 mg 내지 160 mg, 하루에 약 40 mg 내지 약 160 mg, 하루에 40 mg 내지 140 mg, 또는 하루에 약 40 mg 내지 약 140 mg의 범위로 투여된다. 일부 구현예에서, 오시머티닙은 하루에 60 mg 내지 100 mg, 또는 약 60 mg 내지 약 100 mg의 범위로 투여된다. 일부 구현예에서, 오시머티닙은 하루에 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 또는 200 mg 초과, 또는 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 또는 200 mg 초과, 또는 약 5 mg, 10 mg, 20 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 또는 200 mg 미만의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 오시머티닙은 하루에 5 mg, 10 mg, 20 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 또는 200 mg 미만의 양으로 투여된다.

[0058]

일부 구현예에서, 플리나블린은 티로신 키나제 억제제, 예를 들어, 오시머티닙과 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나블린은 비경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나블린은 근육내로 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나블린은 정맥내로 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나블린은 2.5 내지 35 mg/mm², 또는 약 2.5 내지 약 35 mg/mm² 범위의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나블린은 2.5 내지 40 mg/mm², 약 2.5 내지 약 40 mg/mm², 5 내지 40 mg/mm², 또는 약 5 내지 약 40 mg/mm² 범위의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나블린은 2.5 내지 37.5 mg/mm², 약 2.5 내지 약 37.5 mg/mm², 5 내지 35 mg/mm², 또는 약 5 내지 약 35 mg/mm² 범위의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나블린 및 오시머티닙은 상이한 일정으로 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나블린 및 오시머티닙은 동일한 일정으로 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나블린은 1-50 mg/m²의 체표면적 범위의 용량, 또는 약 1-50 mg/m²의 체표면적 범위의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나블린은 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-13, 1-13.75, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-22.5, 1-25, 1-27.5, 1-30, 1.5-2, 1.5-3, 1.5-4, 1.5-5, 1.5-6,

1.5-7, 1.5-8, 1.5-9, 1.5-10, 1.5-11, 1.5-12, 1.5-13, 1.5-13.75, 1.5-14, 1.5-15, 1.5-16, 1.5-17, 1.5-18, 1.5-19, 1.5-20, 1.5-22.5, 1.5-25, 1.5-27.5, 1.5-30, 2.5-2, 2.5-3, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-8, 2.5-9, 2.5-10, 2.5-11, 2.5-12, 2.5-13, 2.5-13.75, 2.5-14, 2.5-15, 2.5-16, 2.5-17, 2.5-18, 2.5-19, 2.5-20, 2.5-22.5, 2.5-25, 2.5-27.5, 2.5-30, 2.5-35, 2.5-40, 2.5-20, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 3-13.75, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-22.5, 3-25, 3-27.5, 3-30, 3-40, 3-50, 3.5- 6.5, 3.5-13.75, 3.5-15, 2.5-17.5, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 4-13, 4-13.75, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-20, 4-22.5, 4-25, 4-27.5, 4-30, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-13.75, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-22.5, 5-25, 5-27.5, 5-30, 5-40, 5-50, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-13.75, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 6-20, 6-22.5, 6-25, 6-27.5, 6-30, 6-40, 6-50, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-13.75, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 7-22.5, 7-25, 7-27.5, 7-30, 7-40, 7-50, 7.5-12.5, 7.5-13.5, 7.5-15, 8-9, 8-10, 8-11, 8-12, 8-13, 8-13.75, 8-14, 8-15, 8-16, 8-17, 8-18, 8-19, 8-20, 8-22.5, 8-25, 8-27.5, 8-30, 8-40, 8-50, 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-13.75, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20, 9-22.5, 9-25, 9-27.5, 9-30, 9-40, 9-50, 10-11, 10-12, 10-13, 10-13.75, 10-14, 10-15, 10-16, 10-17, 10-18, 10-19, 10-20, 10-22.5, 10-25, 10-27.5, 10-30, 10-40, 10-50, 11.5-15.5, 12.5-14.5, 7.5-22.5, 8.5-32.5, 9.5-15.5, 15.5-24.5, 5-35, 17.5-22.5, 22.5-32.5, 25-35, 25.5-24.5, 27.5-32.5, 2-20, t 2.5-22.5, 또는 9.5-21.5 mg/m²의 체표면적 범위, 또는 약 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-13, 1-13.75, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-22.5, 1-25, 1-27.5, 1-30, 1.5-2, 1.5-3, 1.5-4, 1.5-5, 1.5-6, 1.5-7, 1.5-8, 1.5-9, 1.5-10, 1.5-11, 1.5-12, 1.5-13, 1.5-13.75, 1.5-14, 1.5-15, 1.5-16, 1.5-17, 1.5-18, 1.5-19, 1.5-20, 1.5-22.5, 1.5-25, 1.5-27.5, 1.5-30, 2.5-2, 2.5-3, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-8, 2.5-9, 2.5-10, 2.5-11, 2.5-12, 2.5-13, 2.5-13.75, 2.5-14, 2.5-15, 2.5-16, 2.5-17, 2.5-18, 2.5-19, 2.5-20, 2.5-22.5, 2.5-25, 2.5-27.5, 2.5-30, 2.5-35, 2.5-40, 2.5-20, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 3-13.75, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-22.5, 3-25, 3-27.5, 3-30, 3-40, 3-50, 3.5- 6.5, 3.5-13.75, 3.5-15, 2.5-17.5, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 4-13, 4-13.75, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-20, 4-22.5, 4-25, 4-27.5, 4-30, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-13.75, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-22.5, 5-25, 5-27.5, 5-30, 5-40, 5-50, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-13.75, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 6-20, 6-22.5, 6-25, 6-27.5, 6-30, 6-40, 6-50, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-13.75, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 7-22.5, 7-25, 7-27.5, 7-30, 7-40, 7-50, 7.5-12.5, 7.5-13.5, 7.5-15, 8-9, 8-10, 8-11, 8-12, 8-13, 8-13.75, 8-14, 8-15, 8-16, 8-17, 8-18, 8-19, 8-20, 8-22.5, 8-25, 8-27.5, 8-30, 8-40, 8-50, 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-13.75, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20, 9-22.5, 9-25, 9-27.5, 9-30, 9-40, 9-50, 10-11, 10-12, 10-13, 10-13.75, 10-14, 10-15, 10-16, 10-17, 10-18, 10-19, 10-20, 10-22.5, 10-25, 10-27.5, 10-30, 10-40, 10-50, 11.5-15.5, 12.5-14.5, 7.5-22.5, 8.5-32.5, 9.5-15.5, 15.5-24.5, 5-35, 17.5-22.5, 22.5-32.5, 25-35, 25.5-24.5, 27.5-32.5, 2-20, t 2.5-22.5, 또는 9.5-21.5 mg/m²의 체표면적 범위의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리나볼린은 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 50 mg/m²의 체표면적의 용량, 또는 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50 mg/m²의 체표면적 미만의 용량, 또는 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 32, 33, 34, 35, 36.

37, 38, 39, 40, 50 mg/m²의 체표면적 미만의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나불린은 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 mg/m²의 체표면적 초과 용량, 또는 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 mg/m²의 체표면적 초과 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나불린 용량은 5 mg - 300 mg, 5 mg - 200 mg, 7.5 mg - 200 mg, 10 mg - 100 mg, 15 mg - 100 mg, 20 mg - 100 mg, 30 mg - 100 mg, 40 mg - 100 mg, 10 mg - 80 mg, 15 mg - 80 mg, 20 mg - 80 mg, 30 mg - 80 mg, 40 mg - 80 mg, 10 mg - 60 mg, 15 mg - 60 mg, 20 mg - 60 mg, 30 mg - 60 mg, 또는 약 40 mg - 60 mg의 범위, 또는 약 5 mg - 300 mg, 5 mg - 200 mg, 7.5 mg - 200 mg, 10 mg - 100 mg, 15 mg - 100 mg, 20 mg - 100 mg, 30 mg - 100 mg, 40 mg - 100 mg, 10 mg - 80 mg, 15 mg - 80 mg, 20 mg - 80 mg, 30 mg - 80 mg, 40 mg - 80 mg, 10 mg - 60 mg, 15 mg - 60 mg, 20 mg - 60 mg, 30 mg - 60 mg, 또는 약 40 mg - 60 mg의 범위 내에 있다. 일부 구현예에서, 투여되는 플리나불린은 20 mg - 60 mg, 27 mg - 60 mg, 20 mg - 45 mg, 또는 27 mg - 45 mg의 범위, 또는 약 20 mg - 60 mg, 27 mg - 60 mg, 20 mg - 45 mg, 또는 27 mg - 45 mg의 범위 내에 있다. 일부 구현예에서, 투여되는 플리나불린은 5 mg-7.5 mg, 5 mg-9 mg, 5 mg-10 mg, 5 mg-12mg, 5mg-14mg, 5mg-15 mg, 5 mg-16 mg, 5 mg-18 mg, 5 mg-20 mg, 5 mg-22 mg, 5 mg-24 mg, 5 mg-26 mg, 5 mg-28mg, 5mg-30mg, 5mg-32mg, 5mg-34mg, 5mg-36mg, 5mg-38mg, 5mg-40mg, 5mg-42mg, 5mg-44mg, 5mg-46mg, 5mg-48mg, 5mg-50mg, 5mg-52mg, 5mg-54mg, 5mg-56mg, 5mg-58mg, 5mg-60mg, 7 mg-7.7 mg, 7 mg-9 mg, 7 mg-10 mg, 7 mg-12mg, 7mg-14mg, 7mg-15 mg, 7 mg-16 mg, 7 mg-18 mg, 7 mg-20 mg, 7 mg-22 mg, 7 mg-24 mg, 7 mg-26 mg, 7 mg-28mg, 7mg-30mg, 7mg-32mg, 7mg-34mg, 7mg-36mg, 7mg-38mg, 7mg-40mg, 7mg-42mg, 7mg-44mg, 7mg-46mg, 7mg-48mg, 7mg-50mg, 7mg-52mg, 7mg-54mg, 7mg-56mg, 7mg-58mg, 7mg-60mg, 9 mg-10 mg, 9 mg-12mg, 9mg-14mg, 9mg-15 mg, 9 mg-16 mg, 9 mg-18 mg, 9 mg-20 mg, 9 mg-22 mg, 9 mg-24 mg, 9 mg-26 mg, 9 mg-28mg, 9mg-30mg, 9mg-32mg, 9mg-34mg, 9mg-36mg, 9mg-38mg, 9mg-40mg, 9mg-42mg, 9mg-44mg, 9mg-46mg, 9mg-48mg, 9mg-50mg, 9mg-52mg, 9mg-54mg, 9mg-56mg, 9mg-58mg, 9mg-60mg, 10 mg-12mg, 10mg-14mg, 10mg-15 mg, 10 mg-16 mg, 10 mg-18 mg, 10 mg-20 mg, 10 mg-22 mg, 10 mg-24 mg, 10 mg-26 mg, 10 mg-28mg, 10mg-30mg, 10mg-32mg, 10mg-34mg, 10mg-36mg, 10mg-38mg, 10mg-40mg, 10mg-42mg, 10mg-44mg, 10mg-46mg, 10mg-48mg, 10mg-50mg, 10mg-52mg, 10mg-54mg, 10mg-56mg, 10mg-58mg, 10mg-60mg, 12mg-14mg, 12mg-15 mg, 12 mg-16 mg, 12 mg-18 mg, 12 mg-20 mg, 12 mg-22 mg, 12 mg-24 mg, 12 mg-26 mg, 12 mg-28mg, 12mg-30mg, 12mg-32mg, 12mg-34mg, 12mg-36mg, 12mg-38mg, 12mg-40mg, 12mg-42mg, 12mg-44mg, 12mg-46mg, 12mg-48mg, 12mg-50mg, 12mg-52mg, 12mg-54mg, 12mg-56mg, 12mg-58mg, 12mg-60mg, 15 mg-16 mg, 15 mg-18 mg, 15 mg-20 mg, 15 mg-22 mg, 15 mg-24 mg, 15 mg-26 mg, 15 mg-28mg, 15mg-30mg, 15mg-32mg, 15mg-34mg, 15mg-36mg, 15mg-38mg, 15mg-40mg, 15mg-42mg, 15mg-44mg, 15mg-46mg, 15mg-48mg, 15mg-50mg, 15mg-52mg, 15mg-54mg, 15mg-56mg, 15mg-58mg, 15mg-60mg, 17 mg-18 mg, 17 mg-20 mg, 17 mg-22 mg, 17 mg-24 mg, 17 mg-26 mg, 17 mg-28mg, 17mg-30mg, 17mg-32mg, 17mg-34mg, 17mg-36mg, 17mg-38mg, 17mg-40mg, 17mg-42mg, 17mg-44mg, 17mg-46mg, 17mg-48mg, 17mg-50mg, 17mg-52mg, 17mg-54mg, 17mg-56mg, 17mg-58mg, 17mg-60mg, 20 mg-22 mg, 20 mg-24 mg, 20 mg-26 mg, 20 mg-28mg, 20mg-30mg, 20mg-32mg, 20mg-34mg, 20mg-36mg, 20mg-38mg, 20mg-40mg, 20mg-42mg, 20mg-44mg, 20mg-46mg, 20mg-48mg, 20mg-50mg, 20mg-52mg, 20mg-54mg, 20mg-56mg, 20mg-58mg, 20mg-60mg, 22 mg-24 mg, 22 mg-26 mg, 22 mg-28mg, 22mg-30mg, 22mg-32mg, 22mg-34mg, 22mg-36mg, 22mg-38mg, 22mg-40mg, 22mg-42mg, 22mg-44mg, 22mg-46mg, 22mg-48mg, 22mg-50mg, 22mg-52mg, 22mg-54mg, 22mg-56mg, 22mg-58mg, 22mg-60mg, 25 mg-26 mg, 25 mg-28mg, 25mg-30mg, 25mg-32mg, 25mg-34mg, 25mg-36mg, 25mg-38mg, 25mg-40mg, 25mg-42mg, 25mg-44mg, 25mg-46mg, 25mg-48mg, 25mg-50mg, 25mg-52mg, 25mg-54mg, 25mg-56mg, 25mg-58mg, 25mg-60mg, 27 mg-28mg, 27mg-30mg, 27mg-32mg, 27mg-34mg, 27mg-36mg, 27mg-38mg, 27mg-40mg, 27mg-42mg, 27mg-44mg, 27mg-46mg, 27mg-48mg, 27mg-50mg, 27mg-52mg, 27mg-54mg, 27mg-56mg, 27mg-58mg, 27mg-60mg, 30mg-32mg, 30mg-34mg, 30mg-36mg, 30mg-38mg, 30mg-40mg, 30mg-42mg, 30mg-44mg, 30mg-46mg, 30mg-48mg, 30mg-50mg, 30mg-52mg, 30mg-54mg, 30mg-56mg, 30mg-58mg, 30mg-60mg, 33mg-34mg, 33mg-36mg, 33mg-38mg, 33mg-40mg, 33mg-42mg, 33mg-44mg, 33mg-46mg, 33mg-48mg, 33mg-50mg, 33mg-52mg, 33mg-54mg, 33mg-56mg, 33mg-58mg, 33mg-60mg, 36mg-38mg, 36mg-40mg, 36mg-42mg, 36mg-44mg, 36mg-46mg, 36mg-48mg, 36mg-50mg, 36mg-

52mg, 36mg-54mg, 36mg-56mg, 36mg-58mg, 36mg-60mg, 40mg-42mg, 40mg-44mg, 40mg-46mg, 40mg-48mg, 40mg-50mg, 40mg-52mg, 40mg-54mg, 40mg-56mg, 40mg-58mg, 40mg-60mg, 43mg-46mg, 43mg-48mg, 43mg-50mg, 43mg-52mg, 43mg-54mg, 43mg-56mg, 43mg-58mg, 42mg-60mg, 45mg-48mg, 45mg-50mg, 45mg-52mg, 45mg-54mg, 45mg-56mg, 45mg-58mg, 45mg-60mg, 48mg-50mg, 48mg-52mg, 48mg-54mg, 48mg-56mg, 48mg-58mg, 48mg-60mg, 50mg-52mg, 50mg-54mg, 50mg-56mg, 50mg-58mg, 50mg-60mg, 52mg-54mg, 52mg-56mg, 52mg-58mg, 또는 52mg-60mg의 범위, 또는 약 5 mg-7.5 mg, 5 mg-9 mg, 5 mg-10 mg, 5 mg-12mg, 5mg-14mg, 5mg-15 mg, 5 mg-16 mg, 5 mg-18 mg, 5 mg-20 mg, 5 mg-22 mg, 5 mg-24 mg, 5 mg-26 mg, 5 mg-28mg, 5mg-30mg, 5mg-32mg, 5mg-34mg, 5mg-36mg, 5mg-38mg, 5mg-40mg, 5mg-42mg, 5mg-44mg, 5mg-46mg, 5mg-48mg, 5mg-50mg, 5mg-52mg, 5mg-54mg, 5mg-56mg, 5mg-58mg, 5mg-60mg, 7 mg-7.7 mg, 7 mg-9 mg, 7 mg-10 mg, 7 mg-12mg, 7mg-14mg, 7mg-15 mg, 7 mg-16 mg, 7 mg-18 mg, 7 mg-20 mg, 7 mg-22 mg, 7 mg-24 mg, 7 mg-26 mg, 7 mg-28mg, 7mg-30mg, 7mg-32mg, 7mg-34mg, 7mg-36mg, 7mg-38mg, 7mg-40mg, 7mg-42mg, 7mg-44mg, 7mg-46mg, 7mg-48mg, 7mg-50mg, 7mg-52mg, 7mg-54mg, 7mg-56mg, 7mg-58mg, 7mg-60mg, 9 mg-10 mg, 9 mg-12mg, 9mg-14mg, 9mg-15 mg, 9 mg-16 mg, 9 mg-18 mg, 9 mg-20 mg, 9 mg-22 mg, 9 mg-24 mg, 9 mg-26 mg, 9 mg-28mg, 9mg-30mg, 9mg-32mg, 9mg-34mg, 9mg-36mg, 9mg-38mg, 9mg-40mg, 9mg-42mg, 9mg-44mg, 9mg-46mg, 9mg-48mg, 9mg-50mg, 9mg-52mg, 9mg-54mg, 9mg-56mg, 9mg-58mg, 9mg-60mg, 10 mg-12mg, 10mg-14mg, 10mg-15 mg, 10 mg-16 mg, 10 mg-18 mg, 10 mg-20 mg, 10 mg-22 mg, 10 mg-24 mg, 10 mg-26 mg, 10 mg-28mg, 10mg-30mg, 10mg-32mg, 10mg-34mg, 10mg-36mg, 10mg-38mg, 10mg-40mg, 10mg-42mg, 10mg-44mg, 10mg-46mg, 10mg-48mg, 10mg-50mg, 10mg-52mg, 10mg-54mg, 10mg-56mg, 10mg-58mg, 10mg-60mg, 12mg-14mg, 12mg-15 mg, 12 mg-16 mg, 12 mg-18 mg, 12 mg-20 mg, 12 mg-22 mg, 12 mg-24 mg, 12 mg-26 mg, 12 mg-28mg, 12mg-30mg, 12mg-32mg, 12mg-34mg, 12mg-36mg, 12mg-38mg, 12mg-40mg, 12mg-42mg, 12mg-44mg, 12mg-46mg, 12mg-48mg, 12mg-50mg, 12mg-52mg, 12mg-54mg, 12mg-56mg, 12mg-58mg, 12mg-60mg, 15 mg-16 mg, 15 mg-18 mg, 15 mg-20 mg, 15 mg-22 mg, 15 mg-24 mg, 15 mg-26 mg, 15 mg-28mg, 15mg-30mg, 15mg-32mg, 15mg-34mg, 15mg-36mg, 15mg-38mg, 15mg-40mg, 15mg-42mg, 15mg-44mg, 15mg-46mg, 15mg-48mg, 15mg-50mg, 15mg-52mg, 15mg-54mg, 15mg-56mg, 15mg-58mg, 15mg-60mg, 17 mg-18 mg, 17 mg-20 mg, 17 mg-22 mg, 17 mg-24 mg, 17 mg-26 mg, 17 mg-28mg, 17mg-30mg, 17mg-32mg, 17mg-34mg, 17mg-36mg, 17mg-38mg, 17mg-40mg, 17mg-42mg, 17mg-44mg, 17mg-46mg, 17mg-48mg, 17mg-50mg, 17mg-52mg, 17mg-54mg, 17mg-56mg, 17mg-58mg, 17mg-60mg, 20 mg-22 mg, 20 mg-24 mg, 20 mg-26 mg, 20 mg-28mg, 20mg-30mg, 20mg-32mg, 20mg-34mg, 20mg-36mg, 20mg-38mg, 20mg-40mg, 20mg-42mg, 20mg-44mg, 20mg-46mg, 20mg-48mg, 20mg-50mg, 20mg-52mg, 20mg-54mg, 20mg-56mg, 20mg-58mg, 20mg-60mg, 22 mg-24 mg, 22 mg-26 mg, 22 mg-28mg, 22mg-30mg, 22mg-32mg, 22mg-34mg, 22mg-36mg, 22mg-38mg, 22mg-40mg, 22mg-42mg, 22mg-44mg, 22mg-46mg, 22mg-48mg, 22mg-50mg, 22mg-52mg, 22mg-54mg, 22mg-56mg, 22mg-58mg, 22mg-60mg, 25 mg-26 mg, 25 mg-28mg, 25mg-30mg, 25mg-32mg, 25mg-34mg, 25mg-36mg, 25mg-38mg, 25mg-40mg, 25mg-42mg, 25mg-44mg, 25mg-46mg, 25mg-48mg, 25mg-50mg, 25mg-52mg, 25mg-54mg, 25mg-56mg, 25mg-58mg, 25mg-60mg, 27 mg-28mg, 27mg-30mg, 27mg-32mg, 27mg-34mg, 27mg-36mg, 27mg-38mg, 27mg-40mg, 27mg-42mg, 27mg-44mg, 27mg-46mg, 27mg-48mg, 27mg-50mg, 27mg-52mg, 27mg-54mg, 27mg-56mg, 27mg-58mg, 27mg-60mg, 30mg-32mg, 30mg-34mg, 30mg-36mg, 30mg-38mg, 30mg-40mg, 30mg-42mg, 30mg-44mg, 30mg-46mg, 30mg-48mg, 30mg-50mg, 30mg-52mg, 30mg-54mg, 30mg-56mg, 30mg-58mg, 30mg-60mg, 33mg-34mg, 33mg-36mg, 33mg-38mg, 33mg-40mg, 33mg-42mg, 33mg-44mg, 33mg-46mg, 33mg-48mg, 33mg-50mg, 33mg-52mg, 33mg-54mg, 33mg-56mg, 33mg-58mg, 33mg-60mg, 36mg-38mg, 36mg-40mg, 36mg-42mg, 36mg-44mg, 36mg-46mg, 36mg-48mg, 36mg-50mg, 36mg-52mg, 36mg-54mg, 36mg-56mg, 36mg-58mg, 36mg-60mg, 40mg-42mg, 40mg-44mg, 40mg-46mg, 40mg-48mg, 40mg-50mg, 40mg-52mg, 40mg-54mg, 40mg-56mg, 40mg-58mg, 40mg-60mg, 43mg-46mg, 43mg-48mg, 43mg-50mg, 43mg-52mg, 43mg-54mg, 43mg-56mg, 43mg-58mg, 42mg-60mg, 45mg-48mg, 45mg-50mg, 45mg-52mg, 45mg-54mg, 45mg-56mg, 45mg-58mg, 45mg-60mg, 48mg-50mg, 48mg-52mg, 48mg-54mg, 48mg-56mg, 48mg-58mg, 48mg-60mg, 50mg-52mg, 50mg-54mg, 50mg-56mg, 50mg-58mg, 50mg-60mg, 52mg-54mg, 52mg-56mg, 52mg-58mg, 또는 52mg-60mg의 범위 내에 있다. 일부 구현예에서, 플리나블린 용량은 5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 13.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150mg, 또는 200 mg 초과, 또는 약 5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 13.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150mg, 또는 200 mg 초과이다. 일부 구현예에서, 플리나블린 용량은 5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 13.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150mg, 또는 200 mg 미만, 또는 약 5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 13.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150mg, 또는 200 mg 미만이다. 일부 구현예에서, 플리나블린은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 티로신 키나제 억

제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 오시머티닙과 조합하여 투여된다. 투여 기간은 종양이 제어 하에 남아있고 레지멘이 임상적으로 허용되는 한 수주 치료 주기일 수 있다. 일부 구현예에서, 오시머티닙 및 플리나볼린은 3 주마다 1 회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 오시머티닙 및 플리나볼린은 매주 1 회, 2 주마다 1 회, 3 주마다 1 회, 4 주마다, 1 회, 5 주마다 1 회, 또는 6 주마다 1 회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 오시머티닙 및 플리나볼린은 1 주에 1 회, 바람직하게는 3 주(21 일) 치료 주기의 1 일 및 8 일 각각에 1 회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 오시머티닙 및 플리나볼린은 1 주에 1 회, 1 주에 2 회, 주 당 3 회, 주 당 4 회, 주 당 5 회, 주 당 6 회, 또는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 또는 5 주 치료 주기 동안 매일 투여될 수 있다. 투여는 치료 주기에서 매주 동일하거나 또는 상이한 날에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 오시머티닙 투여 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 오시머티닙 투여와 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 오시머티닙 투여 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 오시머티닙) 투여 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 티로신 키나제 억제제의 투여 후 1 분, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 또는 12 시간에 투여되거나, 또는 약 1 분, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 또는 12 시간에 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 티로신 키나제 억제제의 투여 후 1 분, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 또는 24 시간 미만, 또는 약 1 분, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 또는 24 시간 미만에 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 티로신 키나제 억제제의 투여 후 1 분, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 또는 24 시간 초과, 또는 약 1 분, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 또는 24 시간 초과에 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 티로신 키나제 억제제의 투여 후 1 분-5 분, 1 분-10 분, 1 분-15 분, 1 분-20 분, 1 분-25 분, 1 분-30 분, 0.25 시간-0.5 시간, 0.25-0.75 시간, 0.25-1 시간, 0.5 시간-1 시간, 0.5 시간-2 시간, 0.5 시간-2.5 시간, 1 시간-2 시간, 1 시간-3 시간, 1 시간-5 시간에 투여되거나, 또는 약 1 분-5 분, 1 분-10 분, 1 분-15 분, 1 분-20 분, 1 분-25 분, 1 분-30 분, 0.25 시간-0.5 시간, 0.25-0.75 시간, 0.25-1 시간, 0.5 시간-1 시간, 0.5 시간-2 시간, 0.5 시간-2.5 시간, 1 시간-2 시간, 1 시간-3 시간, 1 시간-5 시간에 투여된다.

[0059] 일부 구현예에서, 플리나볼린이 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 오시머티닙) 투여 전에 투여될 때, 플리나볼린은 티로신 키나제 억제제의 투여 전 1 분-5 분, 1 분-10 분, 1 분-15 분, 1 분-20 분, 1 분-25 분, 1 분-30 분, 0.25 시간-0.5 시간, 0.25-0.75 시간, 0.25-1 시간, 0.5 시간-1 시간, 0.5 시간-2 시간, 0.5 시간-2.5 시간, 1 시간-2 시간, 1 시간-3 시간, 1 시간-5 시간에 투여되거나, 또는 약 1 분-5 분, 1 분-10 분, 1 분-15 분, 1 분-20 분, 1 분-25 분, 1 분-30 분, 0.25 시간-0.5 시간, 0.25-0.75 시간, 0.25-1 시간, 0.5 시간-1 시간, 0.5 시간-2 시간, 0.5 시간-2.5 시간, 1 시간-2 시간, 1 시간-3 시간, 1 시간-5 시간에 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 티로신 키나제 억제제의 투여 전 1 분, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 또는 12 시간에 투여되거나, 또는 약 1 분, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 또는 12 시간에 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 티로신 키나제 억제제의 투여 전 1 분, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 또는 24 시간 미만, 또는 약 1 분, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 또는 24 시간 미만에 투여된다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 티로신 키나제 억제

개별 환기 케이지(케이지 당 최대 5 마리 마우스)에서 수용하였다: 온도: 20-26°C; 습도: 40-70%; 광 주기: 7:00 am - 19:00 pm 광 및 19:00 pm - 7:00 am(다음날) 어둠; 폴리술폰 IVC 케이지: 크기 325 mm x 210 mm x 180 mm; 잠자리 재료: 옥수수 속대; 식이: 마우스 식이, Co60 조사 멸균된 건조 과립 식품. 동물은 전체 연구 기간 동안 자유롭게 접근한다; 물: 역삼투압(RO) 물, 사용 전에 가압멸균됨. 동물은 멸균 식수에 자유롭게 접근한다; 케이지 식별 라벨: 동물 수, 성별, 계통, 수용 날짜, 치료제, 연구 번호, 그룹 번호, 및 치료 시작 날짜 등; 동물 식별: 동물을 귀 코딩(귀표)로 표시하였다; 수용 적응: 동물을 적어도 7 일 동안 시설에서 적응시켰다.

[0069] 세포 배양: NCI-H1975 종양 세포를 공기 중 5% CO₂ 대기에서 37°C에서 0.01mM NEAA 및 10% 열 불활성화 태아 소 혈청이 보충된 MEM 배지에서 단층 배양으로 시험관 내에서 유지하였다. 종양 세포를 트립신-EDTA 처리에 의해 매주 2 회 정기적으로 계대배양하였다. 지수 성장기에 성장하는 세포를 수확하고 종양 접종을 위해 계수하였다.

[0070] 종양 접종: 각 마우스에 종양 발생을 위해 0.1 ml의 PBS 중 NCI-H1975 종양 세포(5×10^6)를 오른쪽 옆구리 부분에 피하로 접종하였다. 평균 종양 크기가 대략적으로 150(100-200) mm³에 도달할 때 치료를 시작하였다. 각 그룹에서의 시험 물품 투여 및 동물 수를 하기 실험 설계 표 2에 나타내었다. 종양 세포 접종 날짜를 0 일로 나타내었다.

[0071] 그룹 할당: 그룹화 및 치료 전에, 모든 동물의 무게를 측정하고 캘리퍼를 사용하여 종양 부피를 측정하였다. 종양 부피는 임의의 주어진 치료 효과에 영향을 받을 수 있으므로, 하기와 같은 무작위화 블록 설계를 사용하여 마우스를 그룹으로 할당하였다:

[0072] 먼저, 실험 동물을 종양 부피에 기초하여 균질한 블록으로 나누었다. 두번째로, 각 블록을 치료 그룹으로 무작위화하였다. 무작위화 블록 설계를 사용함으로써, 각 동물이 주어진 치료 그룹에 할당될 동일한 확률을 가지며 따라서 계층 오차를 최소화한다는 것을 보장하였다.

[0073] 투약 제형을 각 투약 전에 신선하게 제조하였고 부피를 체중에 대해 조정하였다(투약 부피 = 10 μ l/g). 투약 물질의 제조는 표 2에 기재되어 있다.

[0074] 표 2. 투약 물질 제조

화합물	제조	농도 (mg/ml)	용량 (mg/kg)	물리적 설명	저장
비히클 (1% DMSO +30% PEG 300+69% dd H ₂ O) (p.o.)	34.5 ml dd H ₂ O를 첨가한 다음, 15 ml PEG300 및 0.5 ml DMSO를 첨가한다. 볼텍싱하여 잘 혼합한다.	-	-	용액	4°C
타그리쑰 (오시머티 닙 또는 AZD-9291)	2 mg 타그리쑰를 계량하고, 80 µl DMSO를 첨가하고, 잘 혼합하여 완전히 용해시킨다. 그 다음에 2.4 ml PEG300 및 5.52 ml ddH ₂ O를 첨가하고, 볼텍싱하여 잘 혼합한다.	0.25	2.5	용액	RT
플리나볼린	4.5 mg 플리나볼린을 계량하고, 426 µl Tween 80 및 1.53 ml 프로필렌 글리콜을 첨가하고, 잘 혼합하여 완전히 용해시킨다. 그 다음에 4.044 ml D5W를 첨가하고, 볼텍싱하여 잘 혼합한다.	0.75	7.5	용액	RT
플리나볼린	1.5 mg 플리나볼린을 계량하고, 426 µl Tween 80 및 1.53 ml 프로필렌 글리콜을 첨가하고, 잘 혼합하여 완전히 용해시킨다. 그 다음에 4.044 ml D5W를 첨가하고, 볼텍싱하여 잘 혼합한다.	0.25	2.5	용액	RT

[0075]

[0076] 반드시 튜브를 위아래로 부드럽게 돌려 사용 직전에 제형이 혼합되게 한다.

[0077] 시험 물품 투여: 치료를 연구 설계(표 1)에 따라 그룹화 직후 또는 다음날 시작하였다.

[0078] 관찰 및 데이터 수집: 종양 세포 접종 후, 동물을 이환률 및 사망물에 대해 매일 확인하였다. 정기적인 모니터링 동안, 동물을 이동성, 음식 및 물 소비의 시각적 판단, 체중 증가/감소(체중을 주 당 2 회 측정함), 눈/털 윤기 상실과 같은 정상적인 행동에 대한 종양 성장 및 치료의 임의의 효과 및 임의의 다른 비정상적인 효과에 대해 확인하였다. 사망 및 관찰된 임상 징후를 각 동물에 대한 데이터시트의 주석에 상세하게 기록하였다.

[0079] 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 주 당 2 회 측정하였고, 부피를 다음 식을 사용하여 mm³으로 표현하였다: $V = 0.5 \times a \times b^2$ 여기서 a 및 b는 각각 종양의 길이 및 너비였다. (종양 무게는 후원자의 요청에 따라 연구 종료 시 측정하였다). 투약 뿐만 아니라 종양 및 체중 측정의 전체 절차를 층류 캐비닛에서 수행하였다.

[0080] 연구 동안 BWL로 동물의 취급 및 동물의 인간 중점: 동물 체중의 변화가 10% 미만이었을 때 치료를 재개할 수 있다. 동물의 건강 상태를 이후 증상의 연속 관찰에 따라 동물 복지 측면에서 분석하였다. 예를 들어, 현저한 저활동 및 근육 위축 징후를 관찰하였다.

[0081] 연구 종료: 비히클 처리된 대조군 그룹에서의 평균 종양 부피가 2000 mm³의 값에 도달하거나 또는 최종 용량 후 1 주 중 어느 쪽이든 먼저 도래할 때 연구를 정기적으로 종료하였다. 샘플 수집은 종양 수집, 종양 무게, 포르말린에 고정하고 FFPE 샘플로 처리하기 위한 보존 방법을 포함한다.

[0082] 요약 통계: 모든 시점에서 각 그룹의 종양 부피에 대한 평균 및 평균의 표준 오차(SEM)를 제공하였다. 두 비교 그룹 간의 종양 부피 차이의 통계 분석을 독립-샘플 T 검정을 사용하여 최상의 치료 시점(일반적으로 최종 용량 후)에서 수득된 데이터에 대해 수행하였다. 모든 데이터를 SPSS(Statistical Product and Service Solutions)

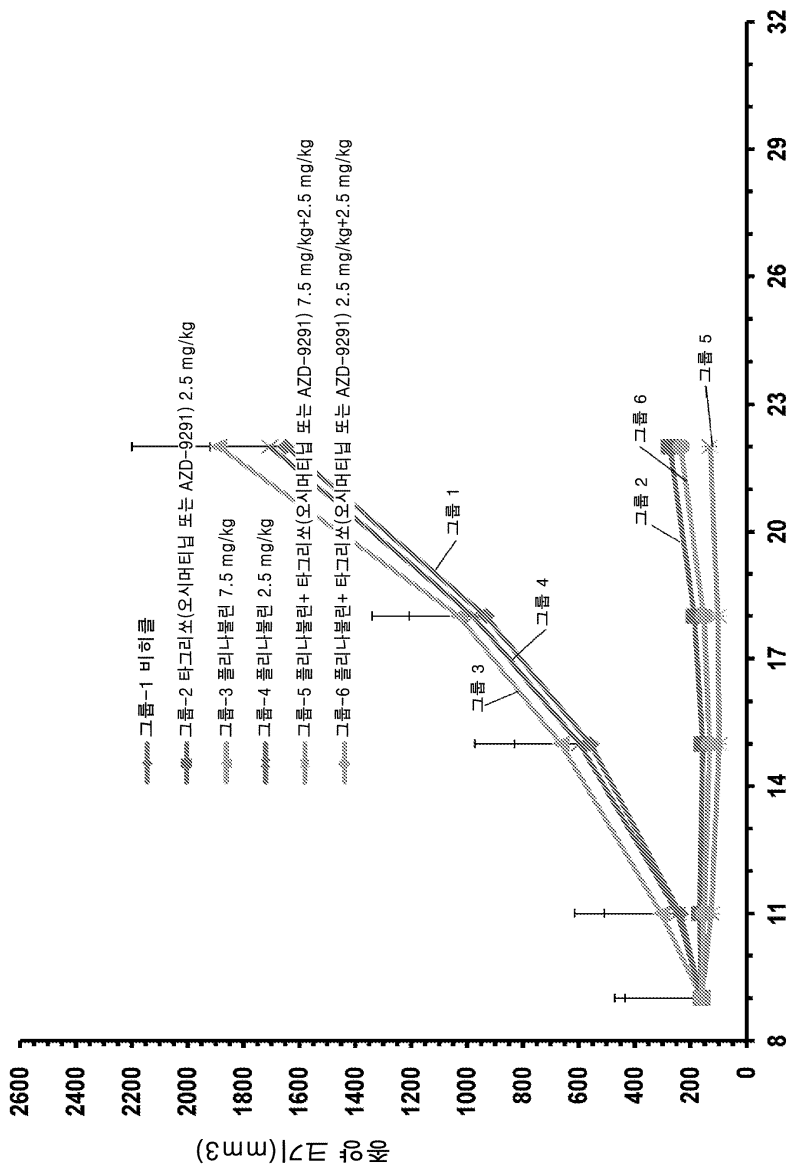
버전 18.0(IBM, 미국 뉴욕주 아몽크 소재)에서 분석하였다. P-값을 원시 P-값이 0.001 미만인 경우를 제외하고, 소수점 세자리로 반올림한 다음, P<0.001로 언급하였다. 모든 시험은 양면이 있었다. P<0.05를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[0083] 준수: 본 연구에서 동물의 관리 및 사용을 수반하는 프로토콜 및 임의의 개정(들) 또는 절차를 수행하기 전에 CrownBio의 기관 동물 관리 및 사용 위원회(IACUC)에 의해 검토 및 승인받았다. 연구 동안, 동물의 관리 및 사용은 실험실 동물 관리 평가 및 인증 협회(AAALAC)의 규정에 따라 수행하였다.

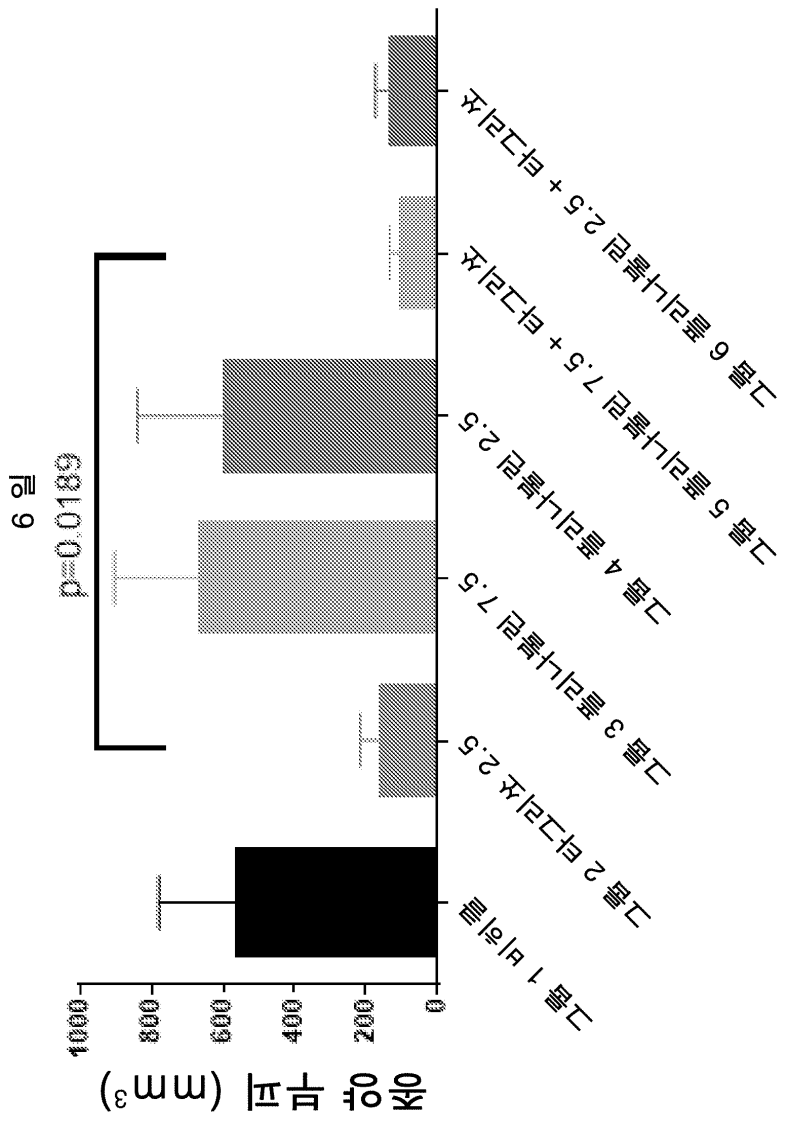
[0084] 연구 결과는 도 1 및 도 2a-2d에 도시되어 있다. 종양 접종 후 종양 크기 변화를 6 개의 시험 그룹에서 비교하였다. 그룹 1(비히클 단독), 그룹 3(플리나볼린 7.5 mg/kg), 및 그룹 4(플리나볼린 2.5 mg/kg)는 시험된 제형의 투여 후 종양 크기 증가를 나타내었으며; 그룹 2(오시머티닙 2.5 mg/kg) 및 그룹 6(플리나볼린 7.5 mg/kg + 오시머티닙 2.5 mg/kg)은 종양 크기에 대한 제어를 나타내었고 동물들 15 일 동안 시험한 후 종양 크기가 약간 증가하였으며; 그룹 5(플리나볼린 7.5 mg/kg + 오시머티닙 2.5 mg/kg)는 22 일 후에도 실질적인 종양 크기 증가 없이 시험된 그룹 중에서 종양 크기의 더 나은 제어를 나타내었다.

도면

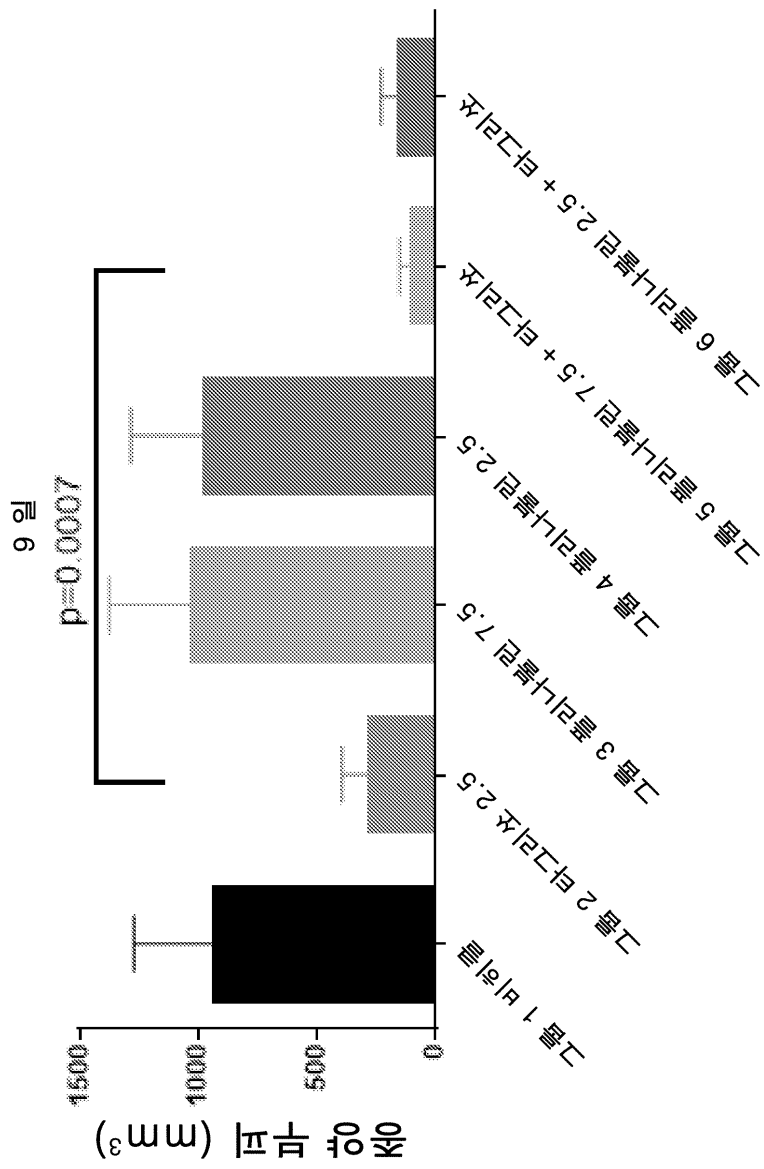
도면1



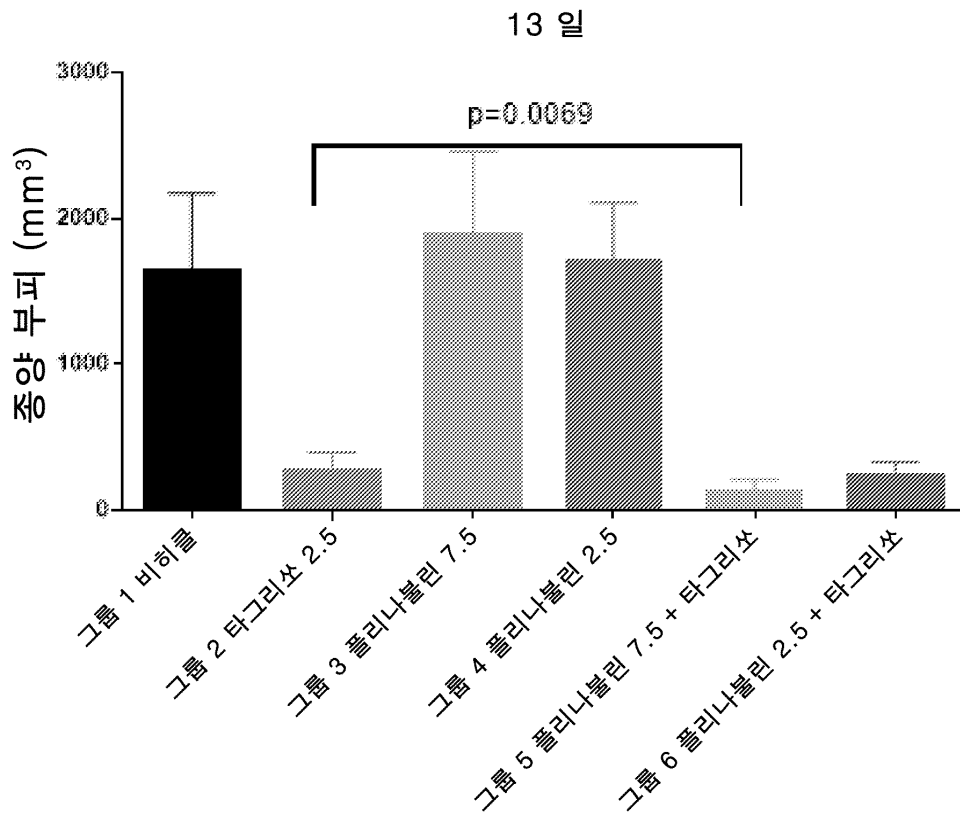
도면2a



도면2b



도면2c



도면2d

타그리소 2.5 mg/kg으로 치료된 EGFR-돌연변이체
 마우스에서 24 일 폴리나볼린 용량 반응 곡선

