

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0048476  
(43) 공개일자 2023년04월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/166 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/166 (2013.01)  
A61K 31/4375 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7038490
- (22) 출원일자(국제) 2021년04월02일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년11월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/025551
- (87) 국제공개번호 WO 2021/202981  
국제공개일자 2021년10월07일
- (30) 우선권주장  
63/005,153 2020년04월03일 미국(US)
- (71) 출원인  
베이진 리미티드  
미국, 캘리포니아 94403, 샌 마테오, 스위트 200,  
2955 캠퍼스 드라이브  
스프링웍스 테라퓨틱스, 인크.  
미국 06902 코네티컷주 스탬포드 워싱턴 블러바드  
100 5층
- (72) 발명자  
루오 루송  
미국, 캘리포니아 94403, 샌 마테오, 스위트 200,  
2955 캠퍼스 드라이브, 씨/오 베이진 리미티드
- 탕 지위  
미국, 캘리포니아 94403, 샌 마테오, 스위트 200,  
2955 캠퍼스 드라이브, 씨/오 베이진 리미티드  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인한얼

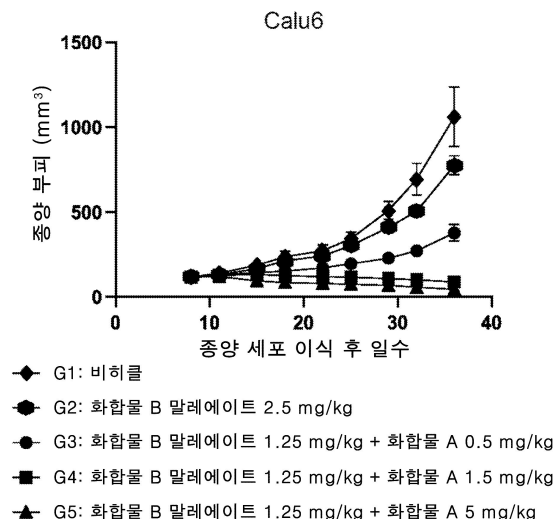
전체 청구항 수 : 총 369 항

(54) 발명의 명칭 암 치료 시에 사용하기 위한 미르다메티닙과 리피라페닙의 공동 투여

## (57) 요약

본 개시내용은 미르다메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 리피라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 치료를 필요로 하는 환자에게 공동 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 이러한 암 치료에 사용하기 위한, 미르다메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 리피라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 약학적 조성물, 뿐만 아니라 암 치료용 약제의 제조를 위한 이들 화합물의 용도가 개시된다.

## 대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

**A61K 2300/00** (2013.01)

(72) 발명자

**에드리스 바드레딘**

미국, 코네티컷 06902, 스탬포드, 100 워싱턴 블러  
바드, 씨/오 스프링웍스 테라퓨틱스, 인크.

---

**시어러 토드 웹스터**

미국, 코네티컷 06902, 스탬포드, 100 워싱턴 블러  
바드, 씨/오 스프링웍스 테라퓨틱스, 인크.

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치료적 유효량의 화합물 A (미르다메티닙) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 및 치료적 유효량의 화합물 B (리피라페닙) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 환자에게 공동-투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg 내지 약 5 mg인, 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg 내지 약 35 mg인, 방법.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg 내지 약 35 mg인, 방법.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 10 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg 내지 약 35 mg인, 방법.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 5 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 10 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 5 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염(sesqui-maleate salt)일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 5 mg 내지 약 10 mg인, 방법.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 7 mg인, 방법.

#### 청구항 17

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 10 mg 내지 약 30 mg인, 방법.

#### 청구항 18

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 19

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 20

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 15 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 21

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 22

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 34 mg인, 방법.

#### 청구항 23

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 4 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 24

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 4 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 25

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 5 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 25 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 26

제14항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 5 mg이고, 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 34 mg인, 방법.

#### 청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일하거나 또는 상이한 투여 형태(dosage form)로 투여되는, 방법.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 상기 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A는 하루에 1회 투여되는, 방법.

#### 청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 1회 투여되는, 방법.

#### 청구항 32

제27항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 33

제32항에 있어서, 화합물 A는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 방법.

#### 청구항 34

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 화합물 A의 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 B의 투여 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 경구 투여되는, 방법.

#### 청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암, 종, 요로상피암, 자궁신생물, 폐 선암종, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 췌장암종, 담낭암, 대장암, 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종(serous carcinoma to the peritoneum)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 38

제37항에 있어서, 상기 환자는 비소세포 폐암을 갖는, 방법.

#### 청구항 39

제37항에 있어서, 상기 환자는 자궁내막암을 갖는, 방법.

#### 청구항 40

제37항에 있어서, 상기 환자가 난소암을 갖는, 방법.

#### 청구항 41

제40항에 있어서, 상기 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는, 방법.

#### 청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.

#### 청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 44

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 45

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 46

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여하지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 47

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여하지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 48

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여하지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 49

제43항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 28일 투약 주기는 총 24회의 연속적인 28일 투약 주기까지 반복되는, 방법.

#### 청구항 50

제43항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태만 제1의 28일 투약 주기 전에 도입 기간(lead-in period) 동안 투여되는, 방법.

#### 청구항 51

제50항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일하거나 더 적은, 방법.

#### 청구항 52

제51항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 21일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 53

제52항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 14일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 54

제52항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 10일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 55

제52항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 7일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 56

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.

#### 청구항 57

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 58

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 59

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg인, 방법.

#### 청구항 60

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 10 mg인, 방법.

#### 청구항 61

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 62

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 63

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.

#### 청구항 64

제63항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 65

제64항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 66

제64항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg인, 방법.

#### 청구항 67

제64항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.

#### 청구항 68

제64항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 7 mg인, 방법.

#### 청구항 69

제64항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 70

제64항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 71

제64항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양이 하루에 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 72

제50항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 도입 기간 동안 매일 투여되는, 방법.

#### 청구항 73

제50항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 도입 기간 동안 매일 1회 투여되는, 방법.

#### 청구항 74

제43항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 중 하나 또는 둘 모두가, 제1의 28일 주기 동안 투여되는 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염보다 적은 용량으로 제1의 28일 투약 주기 전에 도입 기간 동안 투여되는, 방법.

#### 청구항 75

제74항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일한, 방법.

#### 청구항 76

제74항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 적은, 방법.

#### 청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg 내지 약 5 mg인, 방법.

#### 청구항 78

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg인, 방법.

#### 청구항 79

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 2 mg인, 방법.

#### 청구항 80

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 3 mg인, 방법.

#### 청구항 81

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일한, 방법.

#### 청구항 82

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 적은, 방

법.

#### 청구항 83

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.

#### 청구항 84

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 85

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 86

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg인, 방법.

#### 청구항 87

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 10 mg인, 방법.

#### 청구항 88

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 89

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 90

제74항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.

#### 청구항 91

제90항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 92

제91항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 93

제91항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg인, 방법.

#### 청구항 94

제91항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.

#### 청구항 95

제91항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 7 mg인, 방법.

#### 청구항 96

제91항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 97

제91항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 98

제91항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 99

제74항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 21일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 100

제74항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 14일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 101

제74항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 10일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 102

제74항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 7일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 103

제74항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 각각 도입 기간 동안 매일 투여되는, 방법.

#### 청구항 104

제74항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 각각 도입 기간 동안 매일 1회 투여되는, 방법.

#### 청구항 105

제74항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 106

제105항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 동일한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 107

제106항에 있어서, 상기 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 108

제105항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 109

제108항에 있어서, 화합물 A는 도입 기간 동안 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에, 또는 이후에 투여되는, 방법.

#### 청구항 110

제108항 또는 제109항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 111

제108항 또는 제109항에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 112

제74항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 경구 투여되는, 방법.

#### 청구항 113

제1항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 RASA1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.

#### 청구항 114

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 1 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 115

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 116

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 117

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 118

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 119

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 120

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 121

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 122

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 123

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg인, 방법.

#### 청구항 124

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 10 mg인, 방법.

#### 청구항 125

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 8 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg인, 방법.

#### 청구항 126

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 8 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 10 mg인, 방법.

#### 청구항 127

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 12 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg인, 방법.

#### 청구항 128

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 12 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 10 mg인, 방법.

#### 청구항 129

제114항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.

#### 청구항 130

제129항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 131

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 1 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 132

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 133

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 134

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 135

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 136

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 137

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 138

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 139

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 140

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 7 mg인, 방법.

#### 청구항 141

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 142

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 8 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 7 mg인, 방법.

#### 청구항 143

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 8 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 144

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 12 mg이고,

치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 7 mg인, 방법.

#### 청구항 145

제130항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 12 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 146

제114항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 147

제146항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 148

제147항에 있어서, 상기 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 149

제114항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 1회 투여되는, 방법.

#### 청구항 150

제114항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 1회 투여되는, 방법.

#### 청구항 151

제146항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 152

제151항에 있어서, 화합물 A는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 방법.

#### 청구항 153

제151항 또는 제152항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여의 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 154

제151항 또는 제152항에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 155

제114항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 경구 투여되는, 방법.

#### 청구항 156

제114항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암, 췌장암, 자궁신생물, 폐 선암, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 췌장암, 담낭암, 대장암, 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 157

제156항에 있어서, 상기 환자는 비소세포 폐암을 갖는, 방법.

#### 청구항 158

제156항에 있어서, 상기 환자는 자궁내막암을 갖는, 방법.

#### 청구항 159

제156항에 있어서, 상기 환자는 난소암을 갖는, 방법.

#### 청구항 160

제156항에 있어서, 상기 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는, 방법.

#### 청구항 161

제114항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.

#### 청구항 162

제114항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 RASA1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.

#### 청구항 163

제114항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 164

제114항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가, (a) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 165

제114항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가, (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 166

제114항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 167

제114항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가, (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 168

제114항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 169

제163항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 28일 투약 주기는 총 24회의 연속적인 28일 투약 주기까지 반복되는, 방법.

#### 청구항 170

제163항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태만 제1의 28일 투약 주기 전에 도입 기간 동안 투여되는, 방법.

#### 청구항 171

제170항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일하거나 또는 이보다 더 적은, 방법.

#### 청구항 172

제171항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 21일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 173

제171항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 14일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 174

제171항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 10일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 175

제171항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 7일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 176

제163항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.

#### 청구항 177

제163항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 178

제163항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 179

제163항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg인, 방법.

#### 청구항 180

제163항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 10 mg인, 방법.

#### 청구항 181

제163항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 182

제163항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 183

제163항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.

#### 청구항 184

제183항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 185

제184항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 186

제184항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg인, 방법.

#### 청구항 187

제184항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.

#### 청구항 188

제184항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 7 mg인, 방법.

#### 청구항 189

제184항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 190

제184항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의

양은 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 191

제184항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 192

제170항 내지 제191항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 도입 기간 동안 매일 투여되는, 방법.

#### 청구항 193

제170항 내지 제192항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 도입 기간 동안 매일 1회 투여되는, 방법.

#### 청구항 194

제163항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 중 하나 또는 둘 모두가, 제1의 28일 주기 동안 투여되는, 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염보다 더 적은 용량으로 제1의 28일 투약 주기 전에 도입 기간 동안 투여되는, 방법.

#### 청구항 195

제194항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양이 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일한, 방법.

#### 청구항 196

제194항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은, 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 적은, 방법.

#### 청구항 197

제194항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg 내지 약 5 mg인, 방법.

#### 청구항 198

제194항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg인, 방법.

#### 청구항 199

제194항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 2 mg인, 방법.

#### 청구항 200

제194항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 3 mg인, 방법.

#### 청구항 201

제194항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은, 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일한, 방법.

#### 청구항 202

제194항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은, 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 더 적은, 방법.

#### 청구항 203

제194항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.

#### 청구항 204

제194항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 205

제194항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 206

제194항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg인, 방법.

#### 청구항 207

제194항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 10 mg인, 방법.

#### 청구항 208

제194항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 15 mg인, 방법.

#### 청구항 209

제194항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 210

제194항 내지 제209항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.

#### 청구항 211

제210항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 212

제211항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

#### 청구항 213

제211항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg인, 방법.

#### 청구항 214

제211항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.

#### 청구항 215

제211항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 7 mg인, 방법.

#### 청구항 216

제211항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 217

제211항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 218

제211항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 219

제194항 내지 제218항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 21일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 220

제194항 내지 제218항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 14일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 221

제194항 내지 제218항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 10일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 222

제194항 내지 제218항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도입 기간이 제1의 28일 투약 주기 7일 전에 시작하는, 방법.

#### 청구항 223

제194항 내지 제222항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 각각 도입 기간 동안 매일 투여되는, 방법.

#### 청구항 224

제194항 내지 제222항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 각각 도입 기간 동안 매일 1회 투여되는, 방법.

#### 청구항 225

제194항 내지 제222항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 226

제225항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 동일한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 227

제226항에 있어서, 상기 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 228

제225항에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는, 도입 기간 동안 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 229

제228항에 있어서, 화합물 A는 도입 기간 동안 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 방법.

#### 청구항 230

제228항 또는 제229항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 231

제228항 또는 제229항에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 232

제194항 내지 제231항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 경구 투여되는, 방법.

#### 청구항 233

제1항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A가 약학적으로 허용되는 염 형태로 제공되는, 방법.

#### 청구항 234

제1항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A가 유리 염기 형태로 제공되는, 방법.

#### 청구항 235

유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 1회 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는, 방법.

#### 청구항 236

제235항에 있어서, 상기 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 투여되는, 방법.

#### 청구항 237

제236항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 238

제237항에 있어서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 239

유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 1회 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 240

제239항에 있어서, 상기 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 241

제240항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 242

제241항에 있어서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 243

(a) 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 매일 1회 투여하고; 이어서 (b) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 7일 주기를 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 244

제243항에 있어서, 상기 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 투여되는, 방법.

#### 청구항 245

제244항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 246

제245항에 있어서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양이 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 247

고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 매일 1회 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 10 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서

(b) (i) 매일 1회 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 연속 2일 동안 화합물 A 또는 화합물 B를 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기

를 포함하는, 방법.

#### 청구항 248

제247항에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.

#### 청구항 249

제248항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 250

제249항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 251

제250항에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 252

고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 하루에 2회 용량으로 나누어진 총 2 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서

(b) (i) 매일 2회 1 mg의 화합물 A 유리 염기, 및 매일 1회 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기

를 포함하는, 방법.

#### 청구항 253

제252항에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.

#### 청구항 254

제253항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 255

제254항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 256

제255항에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 257

(a) 매일 1회 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (b) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 7일 주기를 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 258

제257항에 있어서, 상기 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 259

제258항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 260

제259항에 있어서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 261

고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간;

(b) (i) 매일 1회 1 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기

를 포함하는, 방법.

#### 청구항 262

제261항에 있어서, 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.

#### 청구항 263

제262항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 264

제263항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 265

제264항에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 266

고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서

(b) (i) 매일 1회 2 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기

를 포함하는, 방법.

#### 청구항 267

제266항에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.

#### 청구항 268

제267항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 269

제268항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 270

제269항에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 271

고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서

(b) (i) 매일 1회 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기

를 포함하는, 방법.

#### 청구항 272

제271항에 있어서, 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.

#### 청구항 273

제272항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 274

제273항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 275

제274항에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 276

고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서

(b) (i) 매일 1회 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기

를 포함하는, 방법.

#### 청구항 277

제276항에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.

#### 청구항 278

제277항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 279

제278항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 280

제279항에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의

양은 약 27 mg인, 방법.

#### 청구항 281

고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 하루에 2회 용량으로 나누어진 총 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서

(b) (i) 매일 1회 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기

를 포함하는, 방법.

#### 청구항 282

제281항에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.

#### 청구항 283

제282항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 284

제283항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 285

제284항에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 286

고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,

(a) 하루에 2회 용량으로 나누어진 총 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서

(b) (i) 매일 1회 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기

를 포함하는, 방법.

#### 청구항 287

제286항에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.

#### 청구항 288

제287항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 289

제288항에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 13 mg인, 방법.

#### 청구항 290

제289항에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.

#### 청구항 291

매일 2회 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 292

매일 2회 유리 염기로서 4 mg의 화합물 A 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 293

매일 2회 유리 염기로서 6 mg의 화합물 A 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 294

매일 2회 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 295

매일 2회 유리 염기로서 4 mg의 화합물 A 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 296

매일 2회 유리 염기로서 6 mg의 화합물 A 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 297

제292항 내지 제296항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.

#### 청구항 298

제297항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.

#### 청구항 299

제297항에 있어서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 각각의 용량은 약 7 mg인, 방법.

#### 청구항 300

제235항 내지 제299항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간 및/또는 치료 기간에 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 301

제301항에 있어서, 도입 기간 및/또는 치료 기간에 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 302

제302항에 있어서, 상기 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 303

제235항 내지 제300항 중 어느 한 항에 있어서, 도입 기간 및/또는 치료 기간에 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

#### 청구항 304

제303항에 있어서, 화합물 A는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 방법.

#### 청구항 305

제303항 또는 제304항에 있어서, 화합물 A의 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 306

제303항 내지 제305항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 형태는 캡슐인, 방법.

#### 청구항 307

제235항 내지 제306항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 경구 투여되는, 방법.

#### 청구항 308

제235항 내지 제307항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암, 요로상피암, 자궁신생물, 폐 선암, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 췌장암, 담낭암, 담낭암, 대장암, 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 309

제308항에 있어서, 상기 환자는 비소세포 폐암을 갖는, 방법.

#### 청구항 310

제308항에 있어서, 상기 환자는 자궁내막암을 갖는, 방법.

#### 청구항 311

제308항에 있어서, 상기 환자는 난소암을 갖는, 방법.

#### 청구항 312

제311항에 있어서, 상기 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는, 방법.

#### 청구항 313

제235항 내지 제312항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.

#### 청구항 314

제235항 내지 제313항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 RASA1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.

#### 청구항 315

하기를 포함하는 약학적 조성물:

- a. 화합물 A;
- b. 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태;
- c. 충전제;
- d. 붕해제; 및
- e. 윤활제.

#### 청구항 316

제315항에 있어서, 화합물 A가 약 0.8 mg 내지 약 1.2 mg으로 존재하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 317

제315항에 있어서, 화합물 A가 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg으로 존재하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 318

제315항 내지 제317항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 B의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레산 염이고, 약 6 mg 내지 약 8 mg으로 존재하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 319

제315항 내지 제317항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 B의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레산 염이고, 약 20 mg 내지 약 35 mg으로 존재하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 320

제315항 내지 제319항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 충전제는 약 80 wt/wt% 내지 약 90 wt/wt%로 존재하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 321

제315항 내지 제319항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 충전제는 약 72.5 wt/wt% 내지 약 85 wt/wt%로 존재하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 322

제315항 내지 제321항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 붕해제는 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt%로 존재하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 323

제315항 내지 제322항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 윤활제는 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5.0 wt/wt%로 존재하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 324

제315항 내지 제323항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 충전제는 마이크로크리스탈린 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 전분, 이염기성 칼슘 포스페이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 325

제324항에 있어서, 상기 충전제는 마이크로크리스탈린 셀룰로스를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 326

제325항에 있어서, 상기 마이크로크리스탈린 셀룰로스는 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스인, 약학적 조성물.

#### 청구항 327

제315항 내지 제326항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 봉해제는 크로스카멜로스, 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 알긴산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 328

제327항에 있어서, 상기 봉해제는 크로스카멜로스 소듐을 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 329

제315항 내지 제328항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 윤활제는 소듐 스테아릴 푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트, 글리세릴 디베헤네이트, 탈크, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

#### 청구항 330

제329항에 있어서, 상기 윤활제는 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 331

제329항에 있어서, 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 332

제315항 내지 제331항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 B의 약학적으로 허용되는 염은 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는, 화합물 B의 말레산 염인, 약학적 조성물.

#### 청구항 333

제315항 내지 제332항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 정제 또는 캡슐인, 약학적 조성물.

#### 청구항 334

제333항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 캡슐인, 약학적 조성물.

#### 청구항 335

제334항에 있어서, 상기 캡슐은 약 1.0 mg의 화합물 A 및 약 7 mg의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 화합물 B의 말레산 염을 포함하며, 캡슐의 각 성분은 하기와 같은 것인, 약학적 조성물:

- 약 0.8 wt/wt% 내지 약 1.2 wt/wt%의 화합물 A;
- 약 6 wt/wt% 내지 약 8 wt/wt%의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 화합물 B의 말레산 염;
- 약 80 wt/wt% 내지 약 90 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스;
- 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt%의 크로스카멜로스 소듐;
- 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5.0 wt/wt%의 소듐 스테아릴 푸마레이트; 및
- 성분 a-e를 캡슐화하는 젤라틴 캡슐.

#### 청구항 336

제334항에 있어서, 상기 캡슐은 약 2.0 mg의 화합물 A 및 약 27 mg의 화합물 B의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레산 염을 포함하며, 캡슐의 각 성분은 하기와 같은 것인, 약학적 조성물:

- 약 0.8 wt/wt% 내지 약 1.3 wt/wt%의 화합물 A;
- 약 12.3 wt/wt% 내지 약 15.0 wt/wt%의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 화합물 B의 말레산 염;
- 약 72.5 wt/wt% 내지 약 85 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스;
- 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt%의 크로스카멜로스 소듐;
- 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5.0 wt/wt%의 소듐 스테아릴 푸마레이트; 및

f. 성분 a-e를 캡슐화하는 젤라틴 캡슐.

#### 청구항 337

제315항 내지 제336항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 338

제337항에 있어서, 상기 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암종, 요로상피암, 자궁신생물, 폐 선암종, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 췌장암종, 담낭암, 대장암, 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 339

제338항에 있어서, 상기 환자는 비소세포 폐암을 갖는, 방법.

#### 청구항 340

제338항에 있어서, 상기 환자는 자궁내막암을 갖는, 방법.

#### 청구항 341

제338항에 있어서, 상기 환자는 난소암을 갖는, 방법.

#### 청구항 342

제341항에 있어서, 상기 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는, 방법.

#### 청구항 343

제338항 내지 제342항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.

#### 청구항 344

제338항 내지 제343항 중 어느 한 항에 있어서, 제315항 내지 제335항 중 어느 한 항의 약학적 조성물이 (a) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 21일; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 345

제338항 내지 제343항 중 어느 한 항에 있어서, 제315항 내지 제335항 중 어느 한 항의 약학적 조성물이 (a) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 21일; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 346

제338항 내지 제343항 중 어느 한 항에 있어서, 제315항 내지 제335항 중 어느 한 항의 약학적 조성물이, (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 5일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 347

제338항 내지 제344항 중 어느 한 항에 있어서, 제315항 내지 제335항 중 어느 한 항의 약학적 조성물이 (a)

(i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 5일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 348

제338항 내지 제343항 중 어느 한 항에 있어서, 제315항 내지 제335항 중 어느 한 항의 약학적 조성물이 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 4일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 349

제338항 내지 제343항 중 어느 한 항에 있어서, 제315항 내지 제335항 중 어느 한 항의 약학적 조성물이 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 4일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 350

제334항 내지 제349항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 28일 투약 주기는 총 24회의 연속적인 28일 투약 주기까지 반복되는, 방법.

#### 청구항 351

제338항 내지 제343항 중 어느 한 항에 있어서, 제315항 내지 제335항 중 어느 한 항의 약학적 조성물이 (a) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 5일; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 투여되지 않는 2일을 포함하는 7일 투약 주기로 투여되는, 방법.

#### 청구항 352

제338항 내지 제351항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 RASA1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.

#### 청구항 353

고형 종양을 갖는 환자를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 조합물의 용도.

#### 청구항 354

제353항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 동일하거나 또는 상이한 투여 형태인, 용도.

#### 청구항 355

제354항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 동일한 투여 형태인, 용도.

#### 청구항 356

제355항에 있어서, 상기 투여 형태가 제315항 내지 제350항 중 어느 한 항의 약학적 조성물인, 용도.

#### 청구항 357

제354항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 상이한 투여 형태로 투여

되는, 용도.

#### 청구항 358

제357항에 있어서, 화합물 A가 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 용도.

#### 청구항 359

제357항 또는 제358항에 있어서, 화합물 A의 투여 형태가 캡슐인, 용도.

#### 청구항 360

제357항 내지 제359항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 형태가 캡슐인, 용도.

#### 청구항 361

제357항 내지 제359항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 B의 약학적으로 허용되는 염이 화합물 B의 말레산 염인, 용도.

#### 청구항 362

제357항 내지 제360항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 경구 투여되는, 용도.

#### 청구항 363

제353항 내지 제360항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암, 요로상피암, 자궁신생물, 폐 선암종, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 췌장암, 담낭암, 담낭암, 대장암, 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

#### 청구항 364

제363항에 있어서, 상기 환자는 비소세포 폐암을 갖는, 용도.

#### 청구항 365

제363항에 있어서, 상기 환자는 자궁내막암을 갖는, 용도.

#### 청구항 366

제363항에 있어서, 상기 환자는 난소암을 갖는, 용도.

#### 청구항 367

제366항에 있어서, 상기 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는, 용도.

#### 청구항 368

제353항 내지 제367항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는, 용도.

#### 청구항 369

제353항 내지 제367항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 RASA1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는, 용도.

### 발명의 설명

## 기술분야

[0001] 본 개시내용은 미르다메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 리피라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 치료를 필요로 하는 환자에게 공동-투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 이러한 암 치료에 사용하기 위한, 미르다메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 리피라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 약학적 조성물이 개시된다. 본 개시내용은 추가로 암 치료용 약제의 제조를 위한, 미르다메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 리피라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 조합물의 용도에 관한 것이다.

## 배경기술

[0002] N-[(2R)-2,3-디하이드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아미드 ("화합물 A", "미르다메티닙", "PD-0325901")는 미토겐-활성화 단백질 키나제 1 ("MEK1") 및 미토겐-활성화 단백질 키나제 2 ("MEK2")를 억제하도록 설계된 소분자 약물이다. MEK1 및 MEK2는 미토겐-활성화 단백질 키나제 ("MAPK") 신호 전달 경로에 핵심적인 역할을 하는 단백질이다. MAPK 경로는 세포 생존 및 증식에 중요하며, 이 경로의 부적절한 활성화는 종양 성장을 가능하게 하는 데 도움이 되는 것으로 나타났다. 미르다메티닙은 MEK1 및 MEK2의 매우 특이적인 비-ATP-경쟁적 억제제이다. 이러한 작용 기작으로 인해, 미르다메티닙은 세포의 조절 MAP 키나제 ERK1 및 ERK2의 인산화를 유의적으로 억제하여, 배양 및 생체내 둘 모두에서 종양 세포의 손상된 성장을 야기한다. 또한, 증거는 MEK/ERK 활성화에서 염증성 사이토카인-유도 증가가 류마티스 관절염 및 다른 염증성 질환과 연관된 염증, 통증 및 조직 파괴에 기여한다는 것을 나타낸다.

[0003] 5-(((1R,1aS,6bR)-1-(6-(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1a,6b-디하이드로-1H-사이클로프로파[b]벤조푸란-5-일)옥시)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온 ("화합물 B", "리피라페닙", "BGB-283")은 야생형 A-RAF, B-RAF, C-RAF, 및 B-RAFV600E, 뿐만 아니라 EGFR 및 K-RAS의 강력한 가역적 억제를 갖는 신규한 혁신의(first-in-class) 시험용(investigational) RAF 이량체 억제제이며, 이에 의해 K-RAS 드라이버 돌연변이를 갖는 것과 같은 MAPK 경로에서의 돌연변이에 의해 유도되는 광범위한 종양 유형에서 효능을 가능하게 한다.

[0004] 종양원성 B-RAF를 표적으로 하는 치료제는 지난 10년 이내에 개발되었고, 임상 연구는 당시 표준 치료, 다카르바진(Chapman 2011)에 걸쳐 전례없는 임상 반응을 나타내었으며, 이는 MAPK 경로를 표적으로 하는 미국 FDA의 4가지 작용제 및 2가지 조합 레지멘(regimen)의 승인을 야기하였다(Chapman 2011; Hauschild 2012; Larkin 2014; Long 2015). 중요하게, 초기 노력은 B-RAF 억제제 단일요법에 초점을 맞추었지만; 대부분의 환자에서 내성이 빠르게 발생하였으며, 이들 작용제에 대한 무진행 생존(progression-free survival, "PFS")은 6개월 미만이었다(Chapman 2011; Hauschild 2012). 번역 연구에서 얻은 통찰은 주요 내성 기작으로서 MAPK 재활성화를 강조하였고(Rizos 2014; Kwong 2015), B-RAF 및 MEK를 공동-표적으로 하는 치료 전략을 야기하였으며 - 이는 PFS를 거의 두 배로 증가시켰다(Larkin 2014; Long 2015). 그러나, 작은 분획이 장기간 질환 조절을 달성하더라도, 대부분의 환자에서 내성이 여전히 발생한다(Flaherty 2012a; Flaherty 2012b; Reddy 2016에 의해 검토됨). 따라서, MEK 억제제와 조합된 제2 세대 B-RAF 억제제는 새로운 조합물로서 매우 바람직하다.

## 발명의 내용

[0005] 발명의 간략한 요약

[0006] 본 개시내용은 미르다메티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 리피라페닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 공동-투여를 포함하는, 다양한 암을 치료하기 위한 유용한 조성물 및 방법을 특징으로 한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 공동-투여하는 단계를 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 고형 종양을 갖는 환자를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 조합물의 용도를 제공한다.

[0007] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg 내지 약 5 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg이다.

[0008] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg이다.

- [illegible]

- [illegible]

- [0022] 일부 양태에서, 화합물 A는 하루에 1회 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 1회 투여된다.
- [0023] 일부 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:
- [0024] a. 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태;
- [0025] b. 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태;
- [0026] c. 충전제;
- [0027] d. 붕해제; 및
- [0028] e. 윤활제.
- [0029] 일부 양태에서, 화합물 B의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 B의 말레산 염이다.
- [0030] 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 0.8 mg 내지 약 1.2 mg의 화합물 A를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 화합물 A 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg을 포함한다.
- [0031] 일부 양태에서, 약학적 조성물은 말레산 염으로서 약 6 mg 내지 약 8 mg의 화합물 B를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 말레산 염으로서 약 20 mg 내지 약 35 mg의 화합물 B를 포함한다.
- [0032] 일부 양태에서, 약학적 조성물 중 충전제는 약 80 wt/wt% 내지 약 90 wt/wt%로 존재한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물 중 충전제는 약 72.5 wt/wt% 내지 약 85 wt/wt%로 존재한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물 중 충전제는 마이크로크리스탈린 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 전분, 이염기성 칼슘 포스페이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 충전제는 마이크로크리스탈린 셀룰로스를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물 중 충전제는 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스를 포함한다.
- [0033] 일부 양태에서, 약학적 조성물 중 붕해제는 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt%로 존재한다. 일부 양태에서, 붕해제는 크로스카멜로스 소듐, 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 알긴산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 약학적 조성물 중 붕해제는 크로스카멜로스 소듐을 포함한다.
- [0034] 일부 양태에서, 약학적 조성물 중 윤활제는 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5.0 wt/wt%로 존재한다. 일부 양태에서, 윤활제는 소듐 스테아릴 푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트, 글리세릴 디베헤네이트, 탈크, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 약학적 조성물 중 윤활제는 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물 중 윤활제는 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0035] 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물은 정제 또는 캡슐이다. 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물은 캡슐이다.
- [0036] 일부 양태에서, 캡슐은 약 1 mg의 화합물 A 및 약 7 mg의 화합물 B의 말레산 염을 포함하며, 여기서 캡슐의 각 성분은 하기와 같다:
- [0037] a. 약 0.8 wt/wt% 내지 약 1.2 wt/wt%의 화합물 A;
- [0038] b. 약 6 wt/wt% 내지 약 8 wt/wt%의 화합물 B의 말레산 염;
- [0039] c. 약 80 wt/wt% 내지 약 90 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스;
- [0040] d. 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt%의 크로스카멜로스 소듐;
- [0041] e. 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5.0 wt/wt%의 소듐 스테아릴 푸마레이트; 및
- [0042] f. 성분 a-e를 캡슐화하는 젤라틴 캡슐.
- [0043] 일부 양태에서, 캡슐은 약 2 mg의 화합물 A 및 약 27 mg의 화합물 B의 말레산 염을 포함하며, 여기서 캡슐의 각 성분은 하기와 같다:
- [0044] a. 약 0.8 wt/wt% 내지 약 1.3 wt/wt%의 화합물 A;
- [0045] b. 약 12.3 wt/wt% 내지 약 15.0 wt/wt%의 화합물 B의 말레산 염;

[0046] c. 약 72.5 wt/wt% 내지 약 85 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스;

[0047] d. 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt%의 크로스카멜로스 소듐;

[0048] e. 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5.0 wt/wt%의 소듐 스테아릴 푸마레이트; 및

[0049] f. 성분 a-e를 캡슐화하는 젤라틴 캡슐.

[0050] 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 암을 갖는 환자를 치료하기 위해 투여된다. 일부 양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 양태에서, 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암종, 요로상피암, 자궁신생물, 폐 선암종, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 샘낭암종, 담낭암, 대장암 ("CRC"), 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종(serous carcinoma to the peritoneum)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 환자는 비소세포 폐암을 갖는다. 일부 양태에서, 환자는 자궁내막암을 갖는다. 일부 양태에서, 환자는 난소암을 갖는다. 일부 양태에서, 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는다. 일부 양태에서, 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는다. 일부 양태에서, 환자는 RASA1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는다.

[0051] 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 및 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 이어서 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다.

[0052] 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물은 (a) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 21일; 및 (b) 화합물 A 또는 이의 약

[illegible]

[0053] 일부 양태에서, 28일 투약 주기는 총 24회의 연속적인 28일 투약 주기까지 반복된다.

[0054] 일부 양태에서, 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태만 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 전에 도입 기간(lead-in period) 동안 투여된다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일하거나 또는 더 적다.

[0055] 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 중 하나 또는 둘 모두는 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는, 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염보다 더 적은 용량으로 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 전에 도입 기간 동안 투여된다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일하다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 적다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일하다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 적다.

[0056] 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg 내지

약 5 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 2 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 3 mg이다.

[0057] 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 10 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 15 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 20 mg이다.

[0058] 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 7 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 13 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 20 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 27 mg이다.

[0059] 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및/또는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 도입 기간 동안 매일 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및/또는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 도입 기간 동안 매일 1회 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 경구 투여된다.

[0060] 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 동일한 투여 형태로 투여된다. 일부 양태에서, 투여 형태는 캡슐이다.

[0061] 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 상이한 투여 형태로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A는 도입 기간 동안 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에, 또는 이후에 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 형태는 캡슐이다. 일부 양태에서, 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 형태는 캡슐이다.

[0062] 일부 양태에서, 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 21일 전에 시작한다. 일부 양태에서, 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 14일 전에 시작한다. 일부 양태에서, 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 10일 전에 시작한다. 일부 양태에서, 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 7일 전에 시작한다.

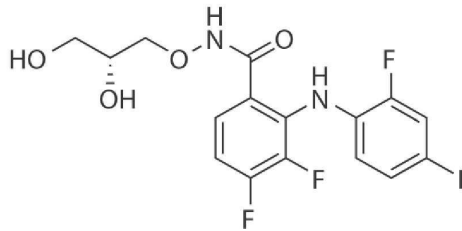
[0063] 일부 양태에서, 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 1회 투여하는 것을 포함하는, 고형 중량을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0064] 일부 양태에서, 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 1회 투여하는 것을 포함하는, 고형 중량을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0065] 일부 양태에서, (a) 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 매일 1회 투여하고; 이어서 (b) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 주기를 포함하는, 고형 중량을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

- [0066] 일부 양태에서,
- [0067] (a) 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 10 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 14일 동안 매일 1회 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0068] (b) (i) 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 매일 1회 투여하고; 이어서 (ii) 연속 2일 동안 화합물 A 또는 화합물 B를 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는, 고형 중량을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0069] 일부 양태에서,
- [0070] (a) 하루에 2회 용량으로 나누어진 총 2 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0071] (b) (i) 매일 2회 1 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 15 mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는, 고형 중량을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0072] 일부 양태에서,
- [0073] (a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0074] (b) (i) 매일 1회 1 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는, 고형 중량을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0075] 일부 양태에서,
- [0076] (a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0077] (b) (i) 매일 1회 2 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는, 고형 조양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0078] 일부 양태에서, (a) 매일 1회 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (b) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 주기를 포함하는, 고형 중량을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0079] 일부 양태에서,
- [0080] (a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0081] (b) (i) 매일 1회 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는, 고형 중량을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0082] 일부 양태에서,
- [0083] (a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0084] (b) (i) 매일 1회 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는, 고형 중량을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0085] 일부 양태에서,
- [0086] (a) 하루에 2회 용량으로 나누어진 총 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서

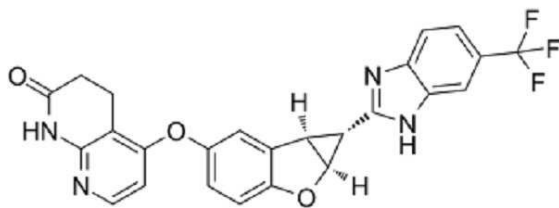
- [0087] (b) (i) 매일 1회 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0088] 일부 양태에서,
- [0089] (a) 하루에 2회 용량으로 나누어진 총 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0090] (b) (i) 매일 1회 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0091] 일부 양태에서, 매일 2회 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0092] 일부 양태에서, 매일 2회 유리 염기로서 4 mg의 화합물 A 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0093] 일부 양태에서, 매일 2회 유리 염기로서 6 mg의 화합물 A 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0094] 일부 양태에서, 매일 2회 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0095] 일부 양태에서, 매일 2회 유리 염기로서 4 mg의 화합물 A 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0096] 일부 양태에서, 매일 2회 유리 염기로서 6 mg의 화합물 A 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0097] 정의
- [0098] 본원에 제시된 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어가 하기에 정의된다.
- [0099] 일반적으로, 본원에 사용되는 명명법 및 본원에 기재된 유기 화학, 의학 화학 및 약리학에서의 실험실 절차는 본 기술분야에서 잘 알려져 있고 일반적으로 이용되는 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 일반적으로 본 개시내용이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0100] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 용어 "a"(또는 "an"), 및 용어 "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 용어 "a" 또는 "an"은 "단일"을 의미한다. 다른 양태에서, 용어 "a" 또는 "an"은 "둘 이상" 또는 "다수"를 포함한다.
- [0101] 또한, 본원에서 사용되는 "및/또는"은 다른 것을 갖거나 갖지 않는 2개의 특정된 특징 또는 성분 각각의 특정 개시로 간주되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 문구에 사용되는 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 문구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 다음의 각각의 양태를 포괄하도록 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).
- [0102] 용어 "화합물 A", "미르다메티닙" 및 "PD-0325901"은 단일 거울상이성질체 N-[(2R)-2,3-디하이드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도아닐리노)벤즈아미드를 지칭한다. 화합물 A의 구조는 하기와 같다:



[0103]

[0104]

용어 "화합물 B", "리피라페닐" 및 "BGB-283"은 단일 거울상이성질체 5-(((1R,1aS,6bR)-1-(6-(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1a,6b-디하이드로-1H-사이클로프로파[b]벤조푸란-5-일)옥시)-3,4-디하이드로-1,8-나프티르딘-2(1H)-온을 지칭한다. 화합물 B의 구조는 하기와 같다:



[0105]

[0106]

"대상체"란 영양류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스를 포함하나 이에 제한되지 않는 동물을 지칭한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 예를 들어, 인간 대상체와 같은 포유동물 대상체와 관련하여 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0107]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료된", 및 "치료하는"은 치료적 치료 및 예방적 또는 방지적 조치 둘 모두를 의미하며, 여기서 목적은 원하지 않는 생리학적 병태, 장애, 또는 질환을 예방하거나 또는 늦추거나 (완화시키거나), 유익하거나 또는 원하는 임상 결과를 얻는 것이다. 따라서, 치료를 필요로 하는 이들은 이미 장애를 갖는 것으로 진단되거나 또는 갖는 것으로 의심되는 이들을 포함한다. 유익하거나 또는 원하는 임상 결과는 증상의 완화; 병태, 장애 또는 질환의 정도의 감소; 병태, 장애 또는 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태; 병태, 장애 또는 질환 진행의 개시의 지연 또는 둔화; 병태, 장애 또는 질환 상태의 개선 또는 검출 가능하거나 또는 검출 불가능한 관해 (부분적 또는 전체적이든); 환자에 의해 반드시 식별 가능한 것은 아닌 적어도 하나의 측정가능한 물리적 파라미터의 개선; 또는 병태, 장애 또는 질환의 향상 또는 개선을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의한 반응을 유도하는 것을 포함한다. 치료는 또한 치료를 받지 않는 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 포함한다. 용어 "치료적 유효량"은 투여되었을 때, 치료되는 장애, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생을 예방하거나 또는 어느 정도 완화시키기에 충분한 화합물의 양을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 연구자, 의사, 또는 임상의에 의하여 추구되는 세포, 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.

[0108]

특정 양태에서, 환자가 다음 중 하나 이상을 나타내는 경우, 대상체는 본 발명의 방법에 따라 암, 예를 들어, 폐암 또는 난소암에 대해 성공적으로 "치료된" 것이다: 암 세포 수의 감소 또는 암 세포의 완전한 부재; 특정 암과 연관된 하나 이상의 증상의 완화; 감소된 이환율 및 사망률; 삶의 질 개선; 증가된 무진행 생존율(PFS), 무병 생존율(DFS), 전체 생존율(OS), 무전이 생존율(MFS), 완전 반응(CR), 최소 잔류 질환(MRD), 부분 반응

(PR), 안정한 질환(SD), 진행성 질환의 감소(PD), 증가된 진행 시간(TTP), 또는 이들의 임의의 조합. 일부 양태에서, 주어진 암에서 치료 결과의 국가적으로 또는 국제적으로 허용되는 표준은 유효량의 미르다메티닙 및 리피라페닙의 조합물이 이들 특정 종점 (예를 들어, CR, PFS, PR) 중 임의의 것을 충족하는지 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0109] 용어 "약학적으로 허용되는 담체", "약학적으로 허용되는 부형제", "생리학적으로 허용되는 담체" 또는 "생리학적으로 허용되는 부형제"는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 일 양태에서, 각각의 성분은 약학적 제형의 다른 성분과 양립 가능하다는 의미에서 "약학적으로 허용되는" 것이며, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성, 또는 다른 문제점 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합하다. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>st</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5<sup>th</sup> Edition, Rowe 등, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; 및 *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004 (본원에 참조로 포함됨)를 참조한다. 부형제는 예를 들어 항부착제, 항산화제, 결합제, 코팅제, 압축 보조제, 붕해제, 염료 (안료), 연화제, 유화제, 충전제 (희석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 향미제, 향료, 활주제(유동 향상제), 윤활제, 보존제, 인쇄 잉크, 흡착제, 현탁제 또는 분산제, 감미제, 및 수화수를 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 부틸화 하이드록시톨루엔 (BHT), 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트 (이염기성), 칼슘 스테아레이트, 크로스카멜로스, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 마그네슘 스테아레이트, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 마이크로크리스탈린 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 전호화분 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 셀락, 이산화규소, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소듐 시트레이트, 소듐 전분 글리콜레이트, 소르비톨, 전분 (옥수수), 스테아르산, 수크로스, 탈크, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 및 자일리톨을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0110] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 제형화되는 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물을 나타내며, 포유동물에서 질환의 치료를 위한 치료적 레지멘의 일부로서 정부 규제 기관의 승인을 받아 제조되거나 판매될 수 있다. 약학적 조성물은, 예를 들어, 단위 투여 형태(예를 들어, 정제, 캡슐, 캐플렛(caplet), 겔캡(gelcap), 또는 시럽)의 경구 투여용; 국소 투여용 (예를 들어, 크림, 젤, 로션, 또는 연고로서); 정맥내 투여용 (예를 들어, 미립자 색전이 없는 멸균 용액으로서 그리고 정맥내 사용에 적합한 용매 시스템에서); 경막내 주사용; 뇌실내 주사용; 뇌실질내 주사용; 또는 임의의 다른 약학적으로 허용되는 제형으로 제형화될 수 있다.

[0111] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 화합물 A 또는 화합물 B의 상대적으로 비독성인, 무기 및 유기 산 부가염을 지칭한다. 이러한 염은 투여 비히클 또는 투여 형태 제조 공정의 인 시츄(in situ)에서 제조될 수 있거나, 또는 이의 유리 염기 형태의 본 발명의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 개별적으로 반응시키고, 이리하여 형성된 염을 후속적 정제 동안 분리함으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염은 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 발레레이트, 올레에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트 및 라우릴설포네이트 염 등을 포함한다. (예를 들어, Berge 등 (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19을 참조한다).

[0112] 대상 화합물의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어, 비독성 유기 또는 무기산으로부터의 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 사차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비독성 염은 하이드로클로라이드, 브롬화수소산, 황산, 설��파산, 인산, 질산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설포산, 메탄설포산, 에탄 디설포산, 옥살산, 이소티오닌산 등과 같은 유기산으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0113] 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 산성 작용기를 함유할 수 있고, 따라서 약학적으로 허용되는

염기와 함께 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이들 예에서 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 상대적으로 비독성, 무기 및 유기 염기 부가염을 지칭한다. 이러한 염은 마찬가지로 투여 비히클 또는 투여 형태 제조 공정의 인 시류에서 제조될 수 있거나, 또는 이의 유리 산 형태의 정제된 화합물을 적합한 염기 예컨대 약학적으로 허용되는 금속 양이온의 하이드록사이드, 카르보네이트 또는 비카르보네이트와, 암모니아와, 또는 약학적으로 허용되는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 개별적으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토류 염은 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. (예를 들어, 상기 문헌 Berge 등을 참조한다).

[0114] 용어 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정된 특정 값에 대한 허용되는 오차의 범위 내를 의미하며, 이는 부분적으로 값이 측정되거나 결정되는 방법에 따라 다르다. 특정 양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3 또는 4의 표준 편차 이내를 의미한다. 일부 양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 참조 양, 수준, 값, 수, 빈도, 백분율, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이에 대해 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1% 만큼 변하는 양, 수준, 값, 수, 빈도, 백분율, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이를 의미한다.

[0115] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "투여"는 대상체 또는 시스템에 조성물 (예를 들어, 화합물 또는 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 포함하는 제조물)의 투여를 지칭한다. 동물 대상체 (예를 들어, 인간)에 대한 투여는 본원에 기재된 것과 같은 임의의 적절한 경로에 의한 것일 수 있다.

[0116] 용어 "약물", "치료제" 및 "화학치료제"는 병태, 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 개선하기 위해 대상체에게 투여되는 화합물 또는 이의 약학적 조성물을 지칭한다.

[0117] 용어 "공동-투여", "공동-투여하는", 또는 "공동-투여되는"은 예를 들어, 미르다메티닙 및 리피라페닙의 조합물과 같은 치료제의 조합물을 투여하는 것을 지칭한다. 조합물은, 예를 들어 별개의 캡슐 또는 정제에서와 같은 2개의 별개의 엔티티로서, 또는 예를 들어 동일한 캡슐 또는 정제에서와 같은 단일 조합물 엔티티로서 투여될 수 있다. 하나의 치료제 (예를 들어, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태)는 대상체에게 다른 치료제 (예를 들어, 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태)의 투여 전에, 동시에, 또는 이후에 투여될 수 있다.

[0118] "포함하는"이라는 언어로 본원에 기술되는 모든 양태, 그렇지 않다면 "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는"이라는 용어로 기술되는 유사한 양태가 또한 제공되는 것으로 이해된다.

[0119] 하나 이상의 양태의 세부 사항은 이하의 설명에서 제시된다. 다른 특징, 목적 및 이점은 설명 및 청구항으로부터 명백해질 것이다.

## 도면의 간단한 설명

[0120] 도 1은 다양한 농도의 화합물 A 및 화합물 B 말레에이트로 치료된 Balb/c 누드 마우스에 이식된 Calu-6 종양의 시간에 따른 평균 부피를 나타낸다.

도 2는 Calu-6 종양이 이식되고 다양한 농도의 화합물 A 및 화합물 B 말레에이트로 치료된 마우스의 시간에 따른 체중을 나타낸다.

도 3은 다양한 농도의 화합물 A 및 화합물 B 말레에이트로 치료된 Balb/c 누드 마우스에 이식된 개별 Calu-6 종양 각각에 대한 최종 부피 대 기준선의 백분율 변화를 나타낸다.

도 4는 MAPK 유전자에 돌연변이를 갖는 진행성 또는 불응성 고형 종양 환자에서 종양 크기 (표적 병변의 최장 직경의 합으로 정의됨)의 기준선으로부터 최상의 변화 (%)를 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0121] 본 발명자는 미르다메티닙 및 리피라페닙을 공동-투여함으로써 특정 암을 치료하는 방법을 개발하였다. 또한, 공동-투여용의 이들 화합물을 포함하는 투여 형태, 뿐만 아니라 특정 암의 치료용 약제의 제조를 위한 이들 화합물의 용도가 개시된다.

[0122] 일부 양태에서, 본 개시내용은 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 공동-투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

- [illegible]

[illegible]

[0132] 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이다. 일부 양태에서, 말레에이트 염은 세스퀴-말레에이트 염이다.

[0133] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 B의 말레에이트 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 35 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 B의 말레에이트 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 5 mg 내지 약 20 mg, 약 5 mg 내지 약 15 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 10 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 B의 말레에이트 염 형태는 하루에 약 10 mg 내지 약 30 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 10 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 15 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 B의 말레에이트 염 형태는 하루에 약 15 mg 내지 약 30 mg, 약 15 mg 내지 약 25 mg, 또는 약 15 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 B의 말레에이트 염 형태는 하루에 약 20 mg 내지 약 30 mg 또는 약 20 mg 내지 약 25 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 B의 말레에이트 염 형태는 하루에 약 25 mg 내지 약 30 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 B의 말레에이트 염 형태는 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 또는 약 35 mg이다.

[0134] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg이고, 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 5 mg 내지 약 10 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg이고, 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 7 mg이다.

[0135] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 10 mg 내지 약 30 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 13 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg이다.

[0136] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 15 mg 내지 약 40 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 34 mg이다.

[0137] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 4 mg이고, 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물

B는 하루에 약 20 mg 내지 약 40 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 4 mg이고, 말레이이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg이다.

[0138] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 5 mg이고, 말레이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 25 mg 내지 약 40 mg이다. 일부 양태에서, 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 5 mg이고, 말레이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 34 mg이다.

[illegible]

[0140] 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 1회 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 1회 투여된다.

[0141] 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 상이한 투여 형태로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에, 또는 이후에 투여된다.

[0142] 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일한 투여 형태로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 경구 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 투여 형태는 캡슐이다.

[0143] 일부 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:

[0144] a. 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태;

- [0145] b. 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태;
- [0146] c. 충전제;
- [0147] d. 봉해제; 및
- [0148] e. 윤활제.
- [0149] 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 0.8 mg 내지 약 1.2 mg의 화합물 A를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg의 화합물 A를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 1.1 mg, 약 1.2 mg, 약 1.3 mg, 약 1.4 mg, 약 1.5 mg, 약 1.6 mg, 약 1.7 mg, 약 1.8 mg, 약 1.9 mg, 약 2 mg, 약 2.1 mg, 약 2.2 mg, 약 2.3 mg, 약 2.4 mg, 또는 약 2.5 mg의 화합물 A를 포함한다.
- [0150] 일부 양태에서, 약학적 조성물은 화합물 B의 말레산 염을 약 20 mg 내지 약 35 mg 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 화합물 B의 말레산 염을 약 22 내지 약 34 mg을 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 화합물 B의 말레산 염을 약 23 mg 내지 약 29 mg 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 화합물 B의 말레산 염을 약 25 mg 내지 약 28 mg 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 화합물 B의 말레산 염을 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 또는 약 35 mg 포함한다.
- [0151] 일부 양태에서, 약학적 조성물은 충전제를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 70 wt/wt% 내지 약 90 wt/wt% 충전제를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 72.5 wt/wt% 내지 약 85 wt/wt% 충전제를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 80 wt/wt% 내지 약 90 wt/wt% 충전제를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 70 wt/wt%, 약 72.5 wt/wt%, 약 75 wt/wt%, 약 80 wt/wt%, 약 85 wt/wt%, 또는 약 90 wt/wt% 충전제를 포함한다.
- [0152] 일부 양태에서, 충전제는 마이크로크리스탈린 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 전분, 이염기성 칼슘 포스페이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 충전제는 마이크로크리스탈린 셀룰로스를 포함한다. 일부 양태에서, 마이크로크리스탈린 셀룰로스는 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스이다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 70 wt/wt% 내지 약 90 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 72.5 wt/wt% 내지 약 85 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 80 wt/wt% 내지 약 90 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 70 wt/wt%, 약 72.5 wt/wt%, 약 75 wt/wt%, 약 80 wt/wt%, 약 85 wt/wt%, 또는 약 90 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스를 포함한다.
- [0153] 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt% 봉해제를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 3.5 wt/wt%, 약 4.6 wt/wt%, 약 3.7 wt/wt%, 약 3.8 wt/wt%, 약 3.9 wt/wt%, 약 4 wt/wt%, 약 4.1 wt/wt%, 약 4.2 wt/wt%, 약 4.3 wt/wt%, 약 4.4 wt/wt%, 또는 약 4.5 wt/wt% 봉해제를 포함한다.
- [0154] 일부 양태에서, 봉해제는 크로스카멜로스 소듐, 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 알긴산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 봉해제는 크로스카멜로스 소듐을 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt% 크로스카멜로스 소듐을 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 3.5 wt/wt%, 약 4.6 wt/wt%, 약 3.7 wt/wt%, 약 3.8 wt/wt%, 약 3.9 wt/wt%, 약 4 wt/wt%, 약 4.1 wt/wt%, 약 4.2 wt/wt%, 약 4.3 wt/wt%, 약 4.4 wt/wt%, 또는 약 4.5 wt/wt% 크로스카멜로스 소듐을 포함한다.
- [0155] 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5 wt/wt% 윤활제를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 1.5 wt/wt%, 약 2 wt/wt%, 약 2.5 wt/wt%, 약 3 wt/wt%, 약 3.5 wt/wt%, 약 4 wt/wt%, 약 4.5 wt/wt%, 또는 약 5 wt/wt% 윤활제를 포함한다.
- [0156] 일부 양태에서, 윤활제는 소듐 스테아릴 푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트, 글리세릴 디베헤네이트, 탈크, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 윤활제는 소듐 스테아릴 푸마레이트 또는 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 1.5 wt/wt%, 약 2 wt/wt%, 약 2.5 wt/wt%, 약 3 wt/wt%, 약 3.5 wt/wt%, 약 4 wt/wt%, 약 4.5 wt/wt%, 또는 약 5 wt/wt% 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 1.5 wt/wt%, 약 2 wt/wt%, 약 2.5 wt/wt%, 약 3 wt/wt%, 약 3.5 wt/wt%, 약 4 wt/wt%, 약 4.5 wt/wt%, 또는 약 5 wt/wt% 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0157] 일부 양태에서, 경구 투여되는 약학적 조성물. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 정제 또는 캡슐이다. 일부 양태

에서, 약학적 조성물은 캡슐이다.

- [0158] 일부 양태에서, 캡슐은 약 1 mg의 화합물 A 및 약 7 mg의 화합물 B의 말레산 염을 포함하며, 여기서 캡슐의 각각의 성분은 하기와 같다:
- [0159] a. 약 0.8 wt/wt% 내지 약 1.2 wt/wt%의 화합물 A;
- [0160] b. 약 6 wt/wt% 내지 약 8 wt/wt%의 화합물 B의 말레산 염;
- [0161] c. 약 80 wt/wt% 내지 약 90 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스;
- [0162] d. 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt%의 크로스카멜로스 소듐;
- [0163] e. 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5.0 wt/wt%의 소듐 스테아릴 푸마레이트; 및
- [0164] f. 성분 a-e를 캡슐화하는 젤라틴 캡슐.
- [0165] 일부 양태에서, 캡슐은 약 2 mg의 화합물 A 및 약 27 mg의 화합물 B의 말레산 염을 포함하며, 여기서 캡슐의 각각의 성분은 하기와 같다:
- [0166] a. 약 0.8 wt/wt% 내지 약 1.3 wt/wt%의 화합물 A;
- [0167] b. 약 12.3 wt/wt% 내지 약 15.0 wt/wt%의 화합물 B의 말레산 염;
- [0168] c. 약 72.5 wt/wt% 내지 약 85 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스;
- [0169] d. 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt%의 크로스카멜로스 소듐;
- [0170] e. 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5.0 wt/wt%의 소듐 스테아릴 푸마레이트; 및
- [0171] f. 성분 a-e를 캡슐화하는 젤라틴 캡슐.
- [0172] 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하기 위해 투여된다. 일부 양태에서, 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암종, 요로상피암, 자궁신생물, 폐 선암종, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 췌장암종, 담낭암, 대장암, 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 환자는 비소세포 폐암을 갖는다. 일부 양태에서, 환자는 자궁내막암을 갖는다. 일부 양태에서, 환자는 난소암을 갖는다. 일부 양태에서, 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는다. 일부 양태에서, 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는다. 일부 양태에서, 환자는 RAS1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는다.
- [0173] 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 및 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 이어서 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허

용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여된다.

[illegible]

[0175] 일부 양태에서, 28일 투약 주기는 총 24회의 연속적인 28일 투약 주기까지 반복된다.

[0176] 일부 양태에서, 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태만이 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 투여

전 도입 기간 동안 투여된다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일하거나 또는 이보다 적다.

[0177] 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 중 하나 또는 둘 모두는 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는, 치료적 유효량의 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염보다 더 적은 용량으로 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 전 도입 기간 동안 투여된다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 상기 논의된 제1의 28일 투약 동안 투여되는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일하다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 적다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일하다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 상기 논의된 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 적다.

[0178] 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg 내지 약 5 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 2 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 3 mg이다.

[0179] 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 10 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 15 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 20 mg이다.

[0180] 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 7 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 13 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 20 mg이다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 27 mg이다.

[0181] 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및/또는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 도입 기간 동안 매일 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및/또는 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 도입 기간 동안 매일 1회 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 경구 투여된다.

[0182] 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동일한 투여 형태로 투여된다. 일부 양태에서, 투여 형태는 캡슐이다.

[0183] 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

형태는 도입 기간 동안 상이한 투여 형태로 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A는 도입 기간 동안 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에, 또는 이후에 투여된다. 일부 양태에서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 형태는 캡슐이다. 일부 양태에서, 화합물 B의 투여 형태, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 캡슐이다

[0184] 일부 양태에서, 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 21일 전에 시작한다. 일부 양태에서, 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 14일 전에 시작한다. 일부 양태에서, 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 10일 전에 시작한다. 일부 양태에서, 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 7일 전에 시작한다.

[0185] 일부 양태에서, 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 1회 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염이다. 일부 양태에서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 20 mg이다.

[0186] 일부 양태에서, 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 1회 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양태에서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 27 mg이다

[0187] 일부 양태에서, (a) 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 매일 1회 투여하고; 이어서 (b) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 주기를 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양태에서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 27 mg이다

[0188] 일부 양태에서,

[0189] (a) 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 10 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서

[0190] (b) (i) 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 13 mg이다. 일부 양태에서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 27 mg이다

[0191] 일부 양태에서,

[0192] (a) 하루에 2회 투여량으로 나누어진 총 2 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서

[0193] (b) (i) 매일 2회 1 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 13 mg이다. 일부 양태에서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 20 mg이다

[0194] 일부 양태에서,

- [0195] (a) 15 mg 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0196] (b) (i) 매일 1회 1 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 20 mg이다. 일부 양태에서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 27 mg이다
- [0197] 일부 양태에서,
- [0198] (a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0199] (b) (i) 매일 1회 2 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 20 mg이다. 일부 양태에서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg이다.
- [0200] 일부 양태에서, (a) 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (b) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 주기를 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양태에서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 27 mg이다
- [0201] 일부 양태에서,
- [0202] (a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0203] (b) (i) 매일 1회 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일의 치료 주기를 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg이다. 일부 양태에서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 27 mg이다
- [0204] 일부 양태에서,
- [0205] (a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0206] (b) (i) 매일 1회 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양

태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 20 mg이다. 일부 양태에서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg이다.

- [0207] 일부 양태에서,
- [0208] (a) 하루에 2회 용량으로 나누어진 총 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0209] (b) (i) 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 다에서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 13 mg이다. 일부 양태에서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg이다.
- [0210] 일부 양태에서,
- [0211] (a) 하루에 2회 용량으로 나누어진 총 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 연속 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0212] (b) (i) 매일 1회 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기를 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여된다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 말레에이트 염이고, 이는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있다. 일부 양태에서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 13 mg이다. 일부 양태에서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 20 mg이다.
- [0213] 일부 양태에서, 유리 염기로서 매일 2회 2 mg의 화합물 A, 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염이다. 일부 양태에서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 약 7 mg이다.
- [0214] 일부 양태에서, 매일 2회 유리 염기로서 4 mg의 화합물 A, 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염이다. 일부 양태에서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 7 mg이다.
- [0215] 일부 양태에서, 매일 2회 유리 염기로서 6 mg의 화합물 A, 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염이다. 일부 양태에서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 7 mg이다.
- [0216] 일부 양태에서, 매일 2회 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A, 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염이다. 일부 양태에서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 각각의 용량은 약 7 mg이다.
- [0217] 일부 양태에서, 매일 2회 유리 염기로서 4 mg의 화합물 A, 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태

에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염이다. 일부 양태에서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 각각의 용량은 약 7 mg이다

일부 양태에서, 매일 2회 유리 염기로서 6 mg의 화합물 A, 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 고정 중량을 갖는 환자를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 양태에서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염이다. 일부 양태에서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 각각의 용량은 약 7 mg이다

실시에

본원에 기재된 실시예 및 양태는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 이에 따라 다양한 변형 또는 변경이 당업자에게 제안될 것이고, 본 출원의 사상 및 범위 내에 포함된다는 것이 이해된다.

#### 실시예 1: KRAS 돌연변이체 NSCLC 세포주에서 화합물 A 및 화합물 B의 조합물의 효과

K-RAS 돌연변이를 보유하는 인간 비소세포 폐암 및 대장암 세포주 (A549, NCI-H2122, NCI-H23, Sk-Lu-1, Calu-1, NCI-H1299, NCI-H358)에서 화합물 A (미르다메티닙) 및 화합물 B (리피라페닙 말레에이트)의 조합 치료를 위해 세포 생존을 검정을 수행하였다.

사용된 돌연변이체 세포주는 디메틸 설펍사이드 (54686.500, biomed)로 희석된 0-10  $\mu$ M의 미르다메티닙 및 리피라페닙의 다양한 농도를 사용하여 표준 세포 배양 기술에 따라 성장시켰다. 세포주는 각각 10% 태아 소 혈청 (SH30084.03, Hyclone<sup>TM</sup>) 및 1% 페니실린-스트렙토마이신 (15140-148, Invitrogen)을 사용하는 RPMI1640 배지 (22400-089, GIBCO<sup>®</sup>), McCoy's 5a (16600-082, GIBCO<sup>®</sup>) 또는 DMEM (11965-092, GIBCO<sup>®</sup>)에서 성장시켰다.

간략하게, 각각의 실험에 대해, 약 3,000개의 세포를 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 플레이팅하고, 플레이트를 밤새 인큐베이션하였다. 다양한 수준의 미르다메티닙 및 리피라페닙을 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 3일 동안 인큐베이션하였다. 세포 생존율을 BMG LABTECH PERAstar FS 플레이트 판독기와 CellTiter-Glo<sup>®</sup> 발광 세포 생존을 검정 (G7570, Promega<sup>TM</sup>)을 사용하여 제조자의 지시에 따라 측정하였다.

#### 결과

화합물 A (미르다메티닙) 및 화합물 B 말레에이트 (리피라페닙 말레에이트)는 K-RAS 돌연변이를 보유하는 다중 비소세포 폐암 및 대장암 세포주의 증식을 상승적으로 억제하였다. 평가된 8개의 세포주 중 7개에서, 미르다메티닙 및 리피라페닙 말레에이트의 조합물은 두 화합물 단독에 비해 상승적인 세포 사멸 활성을 입증하였다.

표1

| 세포주       | KRAS 돌연변이 | 최대 EC <sub>50</sub> 이동 |
|-----------|-----------|------------------------|
| Calu-6    | Q61K      | 59 배 감소                |
| A549      | G12S      | 11 배 감소                |
| NCI-H2122 | G12C      | 21 배 감소                |
| NCI-H23   | G12C      | 22 배 감소                |
| Sk-Lu-1   | G12D      | 32 배 감소                |
| NCI-H1299 | Q61K      | 16 배 감소                |
| NCI-H358  | G12C      | 18 배 감소                |
| Calu-1    | G12C      | 이동 없음                  |

이동 없음: 표시된 세포주에서 화합물 A와 화합물 B 말레에이트를 조합함으로써 2배 미만의 EC<sub>50</sub> 이동이 검출되었다.

실시예 2: Balb/c 누드 마우스에서 Calu-6 K-RAS 돌연변이된 인간 이종이식 폐 선암종 모델에서 화합물 A 및 화합물 B의 효능 연구

## 1. 연구 목표

효능 연구에서, Balb/c 누드 마우스에서 K-RAS 돌연변이를 보유하는 피하 Calu-6 종양의 성장에 대한 화합물 B 말레에이트 및 화합물 A 단독 또는 이들 조합물의 효과를 결정하기 위한 것이다.

## 2. 연구 설계

효능 연구를 위한 실험 설계는 표 2에 예시되어 있다.

표 2. 효능 연구에서의 실험군.

| 그룹 | 마우스 | 화합물 B<br>말레에이트*<br>(mg/kg) | 화합물 A<br>(mg/kg) | 경로/부피         | 빈도    | 시작                         | 종료                                |
|----|-----|----------------------------|------------------|---------------|-------|----------------------------|-----------------------------------|
| 1  | 10  | 0                          | 0                | p.o./10 ml/kg | BID** | 120-150<br>mm <sup>3</sup> | Veh***에서<br><2000 mm <sup>3</sup> |
| 2  | 10  | 2.5                        | 0                | p.o./10 ml/kg | BID** | 120-150<br>mm <sup>3</sup> | Veh***에서<br><2000 mm <sup>3</sup> |
| 3  | 10  | 1.25                       | 0.5              | p.o./10 ml/kg | BID** | 120-150<br>mm <sup>3</sup> | Veh***에서<br><2000 mm <sup>3</sup> |
| 4  | 10  | 1.25                       | 1.5              | p.o./10 ml/kg | BID** | 120-150<br>mm <sup>3</sup> | Veh***에서<br><2000 mm <sup>3</sup> |
| 5  | 10  | 1.25                       | 5                | p.o./10 ml/kg | BID** | 120-150<br>mm <sup>3</sup> | Veh***에서<br><2000 mm <sup>3</sup> |

\*화합물 B 말레에이트의 용량은 유리 염기 형태를 기반으로 한다.

\*\*두 화합물 모두에 대해

\*\*\*비히클 치료군(그룹 1)의 평균 종양 부피

## 3. 자료

### 3.1 동물 및 사육 상태

약 18 g의 평균 체중을 갖는 6-8주령 암컷 Balb/c 누드 마우스를 표준 실험실 조건 하에서 사육하고, 멸균된 식품 및 물에 자유롭게 접근하게 했다.

### 3.2 세포

Calu-6 세포주를 포스페이트 완충 식염수 (Gibco®, #C20012500BT), 비필수 아미노산 (ThermoFisher, #11140-050), 태아 소 혈청(ExCell™ Bio, #FND500), Matrigel® (Corning, #354234) 및 페니실린/스트렙토마이신 (ThermoFisher, #15140122)과 함께 최소 필수 배지 (ThermoFisher, #11095080)에서 배양하였다.

### 3.4 제형화 방법

필요한 양의 메틸셀룰로스를 육안 검사에 의해 투명한 용액이 수득될 때까지 연속적으로 교반하면서 정제수에 천천히 첨가하였다(총 부피의 대략 60% 내지 80%). 그 다음, 정제수를 최종 부피에 도달하도록 첨가하고, 혼합물을 육안 검사에 의해 균질한 용액이 수득될 때까지 교반하였다. 이 용액을 오토클레이브 처리하였다. 그런 다음, Tween-80을 첨가하여 1% (v/v)의 최종 농도를 달성하고, 용액을 4℃에서 저장하였다.

그룹 1 내지 그룹 5에 대한 투약 용액의 제형은 하기 표 3에 나타내었다. 두 화합물 모두 균일 현탁액으로서 제형화되었고 매주 1회 제조되었고, 어둠 속에서 4℃에서 저장되었다. 필요한 양의 시험 물품을 교반하면서 비히클 용액의 계산된 부피보다 약간 작은 부피에 첨가하였다. 비히클 용액을 최종 부피에 도달하도록 첨가하고, 혼합물을 육안 검사에 의해 균질한 현탁액이 수득될 때까지 적어도 10분 동안 교반하였다. 각 그룹에 대한 균질한 투약 용액을 각 투약일에 대해 분취하였다. 투약일에, 분취된 투약 용액을 갖는 튜브를 각 투약 전에 균질한 현탁액이 달성될 때까지 와동하거나 반전시켰다.

표 3. 투약 용액의 제형

| 그룹 | 약물 용량                                     | 투약 용액**                                           | 투약 용량    | 빈도  |
|----|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------|-----|
| 1  | 비히클 용액                                    | 비히클 용액                                            | 10 ml/kg | BID |
| 2  | 0.25mg/ml<br>화합물 B                        | 0.34 mg/ml 화합물 B<br>말레에이트**                       | 10 ml/kg | BID |
| 3  | 0.125mg/ml 화합물<br>B* + 0.05mg/ml<br>화합물 A | 0.17 mg/ml 화합물 B<br>말레에이트** + 0.05<br>mg/ml 화합물 A | 10 ml/kg | BID |
| 4  | 0.125mg/ml 화합물<br>B* + 0.15mg/ml<br>화합물 A | 0.17 mg/ml 화합물 B<br>말레에이트** + 0.15<br>mg/ml 화합물 A | 10 ml/kg | BID |
| 5  | 0.125mg/ml 화합물<br>B* + 0.5mg/ml<br>화합물 A  | 0.17 mg/ml 화합물 B<br>말레에이트** + 0.5<br>mg/ml 화합물 A  | 10 ml/kg | BID |

\*화합물 B의 유리 염기 형태의 필요한 용량

\*\*투약 용액에서 화합물 B 말레에이트의 계산된 농도 = 유리 염기 용량 x 652.52/478.43

#### 4. 실험 방법 및 절차:

##### 4.1 세포 배양

Calu-6 종양 세포를 10% FBS, 1% NEAA, 1x 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 MEM 배지에서 37℃에서 5% CO<sub>2</sub>의 대기에서 배양하였다. 종양 세포를 ATCC 지시마다 매주 2회 정기적으로 계대배양하였다.

##### 4.2 마이코플라스마 시험 및 짧은 연쇄 반복 (STR) 분석

종양 세포의 진위성 및 품질을 확보하기 위해 STR 및 마이코플라스마 시험을 수행하였다. 결과는 본 연구에서 사용된 Calu-6 세포가 STR이 정확하고 마이코플라스마가 음성임을 나타냈다.

##### 4.3 종양 세포 접종 및 마우스 그룹화

각 마우스의 오른쪽 옆구리에 Calu-6 종양 세포 (MEM의 0.1 ml 50% Matrigel<sup>®</sup> 중 5 x 10<sup>6</sup> 세포)를 피하 접종하였다. 현탁된 세포 및 주사기를 함유하는 튜브를 Matrigel<sup>®</sup>의 응고를 피하기 위해 얼음 위에 보관하였다. 세포 주입을 위해 2x 초과(overage)를 구현하였다. 평균 종양 부피가 표 2에 표시된 크기에 도달했을 때, 동물은 표 2의 표시된 그룹에 무작위로 배정되고, 제1 투약을 받았다.

##### 4.4 투약

시험 물질 및 비히클 용액을 매일 2회 경구 경구영양법 ("p.o.")으로 투여하였다(BID, 하루에 2회 투약 사이 간격이 8시간 이하). 투약 용액을 표 3에 기재된 바와 같이 매주 1회 그리고 각각의 투약 전에 완전히 균질한 현탁액으로서 제조하였다. 투약 부피는 이전 마우스 체중 측정 결과에 기반하여 제공되었다. 동물을 표 2에 기재된 파라미터에 따라 연구 전반에 걸쳐 치료하였다.

##### 4.5 종양 측정 및 수집

종양 부피 및 마우스 체중을 종양이 촉진될 수 있게 된 후 및 무작위화 및 그룹화 전에 매주 3회 측정하였다. 그 후, 종양 부피 및 마우스 체중을 종료를 위해 매주 2회, 캘리퍼(caliper)를 사용하여 2차원으로 측정하고, 종양 부피를 화학식  $V = 0.5 L \times W^2$ 를 사용하여 mm<sup>3</sup>으로 표현하였으며, 여기서 L 및 W는 각각 종양의 긴 직경 및 짧은 직경이었다. X일차에 약물 A-처리군에 대한 TGI 값을 하기에 따라 계산하였다:

$TGI(\%) = \{1 - [mTV(X일차의\ 약물) - mTV(0일차의\ 약물)] / [mTV(X일차의\ veh) - mTV(0일차의\ veh)]\} \times 100$ , 여기서 mTV는 평균 종양 부피를 나타낸다.

##### 4.6 통계 분석

상이한 치료군 간의 종양 부피를 비교하기 위해 양방향 ANOVA를 수행하였다.  $P < 0.05$ 는 통계적으로 유의한 것

으로 간주되었다.

[0266]

## 5. 결과 요약

[0267]

비히클 대조군과 비교하여, 시험된 모든 용량에서 화합물 B 말레에이트 및 화합물 A를 단독으로 또는 조합하여 사용하는 치료는 Calu-6 종양 성장을 유의하게 억제시켰다 (도 1 및 3). 화합물 B 말레에이트의 일관된 용량에 첨가된 화합물 A의 용량 증가는 종양 성장 억제에서 용량-의존적 개선을 유도하였으며, 이는 K-RAS 돌연변이된 암 세포주에서 두 화합물 사이의 세포 사멸 상승작용을 입증한 시험관내 데이터와 일치한다. 본 실험에서 가장 큰 종양 성장 억제는 1.25 mg/kg의 화합물 B 말레에이트 및 5 mg/kg의 화합물 A 용량에서 관찰되었다.

[0268]

도 2는 시간에 따른 상대적으로 안정한 마우스 체중을 보여주며, 그룹 간의 미미한 차이는 화합물 A 및 화합물 B 말레에이트의 조합물이 잘 용인되었음을 시사한다.

[0269]

## 실시예 3: 화합물 A 및 화합물 B 사이의 상승작용적 효과

[0270]

본 발명자는 다수의 KRAS 돌연변이체 세포주에서 BRAF 억제제 (BGB-283, 리피라페닙) 및 MEK 억제제 (PD-0325901, 미르다메티닙)의 조합물의 상승작용적 효과를 평가하기 위해 최고 단일 작용제 (Highest Single Agent, HSA) 널(null) 모델을 사용하는 BIGL 방법을 적용하였다. HSA 모델은 상호작용 효과를 모델링하려고 시도하지 않고 조합물의 예측된 효과는 두 단일요법 곡선 중 최소치이다.

[0271]

음성 및 양성 대조군, 각각의 단일 작용제의 8회 용량, 및  $8 \times 8 = 64$ 회 조합된 용량을 포함하는 동일한 레이아웃을 갖는 3개의 플레이트로부터 데이터를 수집하였다. 미가공(raw) 신호를 분석을 위해 폴링하기 전에 대조군에 의해 정규화하였다. 미가공 데이터 및 정규화는 모두 데이터 플롯에서 나타났다.

[0272]

상승작용적 또는 길항적 효과의 존재를 통계적 시험에 의해 평가하였다. 두 가지 유형의 검사를 실시하였다

[0273]

- **전체 테스트 (meanR):** 예측된 반응 표면이 관찰된 것과 어떻게 다른지를 평가한다. 귀무가설(null hypothesis)이 거부되는 경우, 본 시험은 적어도 일부 용량 조합이 상승작용적 또는 길항적 거동을 나타낼 수 있음을 시사한다.

[0274]

- **용량 조합 시험 (maxR):** 각각의 용량 조합에 대한 상승작용적 또는 길항적 효과의 존재를 평가하고, 이에 따라 지점별 분류를 제공한다.

[0275]

상기 두 시험 통계는 모두 일련의 가정, 즉 Z-스코어의 정규성 하에서 잘 명시된 널 분포(null distribution)를 갖는다. 이러한 가정이 충족되지 않는 경우, 부트스트랩을 사용하여 이러한 통계의 분포를 추정할 수 있다. 정상 오류 및 부트스트래핑 오류 둘 모두에 기반한 결과가 제공되었다.

[0276]

더 많은 통계 분석 상세사항은 Van der Borgh, K., 등, *Sci Rep* 7:17935 (2017) 및 방법론 비네트에서 찾을 수 있다.

표 4

| 세포주        | RAS 돌연변이              | 전체 시험 p-값 * | 조합물의 백분율은 상승작용적 효과를 보여준다** | 미르다메티닙에 대한 최대 EC <sub>50</sub> 이동 |
|------------|-----------------------|-------------|----------------------------|-----------------------------------|
| HCT116     | K-RAS <sup>G13D</sup> | <0.0001     | 34%                        | >100 배 ↓                          |
| LU65       | K-RAS <sup>G12C</sup> | <0.0001     | 31%                        | >100 배 ↓                          |
| H2122      | K-RAS <sup>G12C</sup> | <0.0001     | 23%                        | >100 배 ↓                          |
| MiaPaCa-2  | K-RAS <sup>G12C</sup> | <0.0001     | 19%                        | 2 배 ↓                             |
| Calu-1     | K-RAS <sup>G12C</sup> | <0.0001     | 13%                        | 해당 없음                             |
| Sk-Mel-2   | K-RAS <sup>Q61R</sup> | <0.0001     | 13%                        | 이동 없음                             |
| SW837      | K-RAS <sup>G12C</sup> | <0.0001     | 6%                         | 3 배                               |
| NCI-H358   | K-RAS <sup>G12C</sup> | <0.0001     | 5%                         | 2 배                               |
| NCI-H2030  | K-RAS <sup>G12C</sup> | <0.0001     | 2%                         | 해당 없음                             |
| NCI-H23    | K-RAS <sup>G12C</sup> | 0.036       | 2%                         | 해당 없음                             |
| SW620      | K-RAS <sup>G12V</sup> | <0.0001     | 2%                         | 해당 없음                             |
| A549       | K-RAS <sup>G12S</sup> | <0.0001     | 0%                         | 15 배 ↓                            |
| HCT15      | K-RAS <sup>G13D</sup> | 1.000       | 0%                         | 해당 없음                             |
| Sk-Mel-119 | K-RAS <sup>Q61K</sup> | 0.036       | 0%                         | 이동 없음                             |
| SK-Mel-285 | K-RAS <sup>G12C</sup> | 0.929       | 0%                         | 해당 없음                             |
| Sk-Mel-30  | K-RAS <sup>Q61K</sup> | 0.143       | 0%                         | 해당 없음                             |
| SW1573     | K-RAS <sup>G12C</sup> | <0.0001     | 0%                         | 해당 없음                             |
| SW480      | K-RAS <sup>G12V</sup> | 0.679       | 0%                         | 해당 없음                             |

\* 고려된 용량 조합물 중 적어도 하나가 상승작용적 또는 길항적 거동을 나타낸다는 가설에 대한 p-값.

\*\* 유의성 수준 0.05에서 상승작용을 갖는 고려된 용량 조합물의 백분율.

이동 없음: 2배 미만의 EC<sub>50</sub> 이동이 검출되었다

해당 없음: 세포주는 미라다메티닙 단독 또는 리피라페닙과의 조합물에 민감하지 않고, 용량 의존적 곡선이 생성될 수 없다

실시예 4: K/N-RAS 돌연변이된 NSCLC 및 CRC 세포에서 화합물 B와 상이한 MEK 억제제의 조합에 의한 항증식 효과

RAS 돌연변이체 NSCLC 및 CRC 세포주의 패널에서 화합물의 항증식 활성은 CellTiter-Glo 발광 세포 생존을 검정 (Promega)을 사용하여 결정되었다. Yuan 등, Molecular Oncology 14 (2020) 1833-1849를 참조하며, 그 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 96-웰 플레이트의 웰 당 시딩된 세포의 수를 3일의 처리 기간에 걸쳐 대수 성장을 보장하기 위해 각각의 세포주에 대해 최적화하였다. 세포를 16시간 동안 인큐베이션한 다음, 이중으로 10-포인트 희석 시리즈로 처리하였다. 화합물에 3일 노출시킨 후, 세포 배양 배지의 부피와 동일한 부피의 CellTiter-Glo 시약을 각 웰에 첨가하였다. 혼합물을 오비탈 셰이커에서 2분 동안 혼합하여 세포 용해시킨 후, RT에서 10분 인큐베이션하여 발광 신호의 발생시키고 안정화시켰다. 발광 신호는 PHERAstar FS 판독기 (BMG Labtech)를 사용하여 측정하였다.

최고 단일 작용제에 대한 초과량(Excess over Highest Single Agent, EOHSA)은 세포 성장 억제에 대한 약물 조합 효과를 평가하기 위한 표준 기준이다. EOHSA를 사용하여 상응하는 농도에서 2개의 단일 작용제에 의해 생성된 더 큰 효과에 비해 약물 조합물에 의해 생성된 초과 억제 효과를 분석하였다. 분석 목적을 위해, 각각의 미가공 측정/양성 대조군 및 음성 대조군의 차이의 로그는 상이한 평균을 갖지만 동일한 분산을 갖는 정규 분포를 따른다고 가정한다. 모델은 최대 우도법으로 피팅하고, 피팅된 모델을 EOHSA 계산식에 적용하여 각각의 용량 조합물에 대한 EOHSA를 계산하였다.

표 5-7은 화합물 B 및 다양한 MEK 억제제의 조합물에 대해 다수의 세포주에서 관찰된 억제를 제공한다. p-값 (\*)을 Perone 등, J Am Stat Assoc. 99:1002-14에 기재된 시험 절차를 사용하여 계산하였다. 고려된 용량 조합물 중 적어도 하나가 EOHSA 당 상승작용을 갖는다는 가설에 대해, 5%에서 거짓 발견 초과율(false discovery exceedance)을 제어하기 위해 계산이 적용되었다. 표 5-7은 유의성 수준 0.05에서 Pacifico 접근법을 사용하여 상승작용 (\*\*)과 함께 고려된 용량 조합물의 백분율을 제공한다. 이동 없음은 화합물 B와 MEK 억제제의 조합 후

검출된 2배 미만의 EC50 이동으로서 정의된다.

표 5. 화합물 A 및 화합물 B의 조합물로 K/N-RAS 돌연변이를 보유하는 다중 NSCLC 세포주의 증식의 억제.

| 세포주           | EOHSA   |        | PD-0325901에 대한<br>최대 EC <sub>50</sub> 이동 |
|---------------|---------|--------|------------------------------------------|
|               | p- 값 *  | 백분율 ** |                                          |
| <u>NSCLC:</u> |         |        |                                          |
| Calu-6        | 0.0001  | 0.17   | 59 배 ↓                                   |
| A549          | <0.0001 | 0.17   | 11 배 ↓                                   |
| NCI-H2122     | <0.0001 | 0.16   | 21 배 ↓                                   |
| NCI-H23       | <0.0001 | 0.22   | 22 배 ↓                                   |
| SW1573        | <0.0001 | 0.27   | 97 배 ↓                                   |
| NCI-H358      | 0.2361  | 0.00   | 18 배 ↓                                   |
| NCI-H1299     | <0.0001 | 0.14   | 16 배 ↓                                   |
| Calu-1        | 0.8944  | 0.00   | 이동 없음                                    |
| Sk-Lu-1       | 0.0015  | 0.09   | 32 배 ↓                                   |

표 6. 화합물 B와 MEK 억제제 피마르세르티프의 조합물로 K/N-RAS 돌연변이를 보유하는 다중 NSCLC 및 CRC 세포주의 증식의 억제

| 세포주           | EOHSA   |        | 피마르세르티프에 대한<br>최대 EC <sub>50</sub> 이동 |
|---------------|---------|--------|---------------------------------------|
|               | p- 값 *  | 백분율 ** |                                       |
| <u>NSCLC:</u> |         |        |                                       |
| Calu-6        | <0.0001 | 0.42   | 12 배 ↓                                |
| A549          | <0.0001 | 0.30   | 42 배 ↓                                |
| NCI-H2122     | <0.0001 | 0.09   | 6 배 ↓                                 |
| NCI-H23       | <0.0001 | 0.44   | 20 배 ↓                                |
| SW1573        | <0.0001 | 0.25   | >100 배 ↓                              |
| NCI-H358      | 0.0001  | 0.41   | >100 배                                |
| NCI-H1299     | <0.0001 | 0.27   | 45 배 ↓                                |
| Calu-1        | 0.0001  | 0.11   | 7 배 ↓                                 |
| Sk-Lu-1       | <0.0001 | 0.17   | 9 배 ↓                                 |
| <u>CRC:</u>   |         |        |                                       |
| LS174T        | <0.0001 | 0.16   | 15 배 ↓                                |
| Lovo          | <0.0001 | 0.19   | 18 배 ↓                                |
| T84           | <0.0001 | 0.27   | 44 배 ↓                                |
| DLD-1         | <0.0001 | 0.36   | >100 배 ↓                              |
| HCT8          | <0.0001 | 0.12   | 54 배 ↓                                |
| HCC2998       | <0.0001 | 0.2    | 31 배 ↓                                |
| SW480         | <0.0001 | 0.17   | 이동 없음                                 |

표 7. 화합물 B와 MEK 억제제 R05126766의 조합물로 K/N-RAS 돌연변이를 보유하는 다중 NSCLC 세포주의 증식의 억제

| 세포주                  | EOHSA   |        | RO5126766에 대한<br>최대 EC <sub>50</sub> 이동 |
|----------------------|---------|--------|-----------------------------------------|
|                      | p- 값 *  | 백분율 ** |                                         |
| <b><u>NSCLC:</u></b> |         |        |                                         |
| Calu-6               | <0.0001 | 0.08   | 5 배 ↓                                   |
| A549                 | <0.0001 | 0.16   | 2 배 ↓                                   |
| NCI-H2122            | 0.0350  | 0.02   | 3 배 ↓                                   |
| NCI-H23              | <0.0001 | 0.20   | 4 배 ↓                                   |
| SW1573               | 0.0005  | 0.12   | 5 배 ↓                                   |
| NCI-H358             | <0.0001 | 0.20   | 이동 없음                                   |
| NCI-H1299            | <0.0001 | 0.17   | 이동 없음                                   |
| Calu-1               | <0.0001 | 0.28   | 이동 없음                                   |
| Sk-Lu-1              | <0.0001 | 0.33   | 5 배 ↓                                   |

#### 실시예 5: 인간 임상 시험

리피라페닙 및 미르다메티닙의 부분 1 (1b 상 용량 증가)은 현재까지 진행성, 전이성 또는 절제 불가능한 고형 암을 갖는 26명의 환자를 포함하였다. 환자는 4개의 순차적인 용량 코호트로 치료되었다. 처음 두 용량 코호트 (DL1 및 DL2)는 연속 투약 스케줄에 따라 매일 1회 주어지는 리피라페닙 및 미르다메티닙을 평가하였으며, 여기서 DL1 코호트는 6명의 대상체에서 2 mg의 미르다메티닙과 조합된 15 mg의 리피라페닙을 포함하였고, DL2 코호트는 8명의 대상체에서 2 mg의 미르다메티닙과 조합된 20 mg의 리피라페닙을 평가하였다. 후자의 두 용량 코호트 (DL3a 및 DL4a)는 간헐적 투약 스케줄 (매주 5일 동안 매일 1회, 이어서 2일 휴약)에 대해 리피라페닙 및 미르다메티닙을 평가하였고, 여기서 DL3a 코호트는 6명의 대상체에서 3 mg의 미르다메티닙과 조합된 20 mg의 리피라페닙을 포함하였고, DL4a 코호트는 6명의 대상체에서 4 mg의 미르다메티닙과 조합된 20 mg의 리피라페닙을 평가하였다. 모든 용량 코호트에서 1회 치료 주기는 28일이었다. 진행성 고형 암 (예를 들어, 난소암, CRC, NSCLC, 자궁내막암)을 갖는 환자에서의 초기 결과는 도 4에 제공된다.

용량 코호트 4a의 완료 후, 부분 1 (1b 상 용량 증가)은 2개의 병행 용량 증가 아암 (아암 b 및 아암 c)에서 계속될 것이다. 두 아암에서, 리피라페닙 및 미르다메티닙은 간헐적 투약 스케줄 (매주 5일 이어서 2일 휴약)에 대해 순차적 용량 증가 코호트에서 평가될 것이다. 1회 치료 주기는 28일일 것이다. 양쪽 아암에서, 리피라페닙 용량은 모든 용량 증가 코호트에 걸쳐 고정될 것이다. 아암 b에서, 리피라페닙은 첫 2주 (14일) 동안 매일 1회 15 mg의 도입 용량으로 주어질 것이고, 이어서 28일 치료 기간 동안 매일 1회 20 mg의 표적 용량으로 주어질 것이다. 아암 c에서, 리피라페닙은 첫 2주 (14일) 동안 매일 1회 10 mg의 도입 용량으로 주어질 것이고, 이어서 28일 치료 기간 동안 매일 1회 15 mg의 표적 용량으로 주어질 것이다. 아암 b에서의 출발 용량 코호트 (DL3b)는 3 mg의 미르다메티닙과 조합된 15 mg 및 20 mg의 리피라페닙 (각각 도입 용량 및 표적 용량)을 매일 1회 평가할 것이다. 아암 c (DL3c)에서 출발 용량 코호트는 매일 2회 2 mg의 미르다메티닙과 조합된 10 mg 및 15 mg의 리피라페닙 (각각 도입 용량 및 표적 용량)을 평가할 것이다. 후속 용량 증가 코호트에서, 미르다메티닙 용량은 내성이 있는 경우, 1-2 mg씩 매일 1회 (아암 b) 및 1-2 mg씩 매일 2회 (아암 b) 증가될 것이다.

진행성, 전이성 또는 절제 불가능한 고형 암을 갖는 리피라페닙 및 미르다메티닙 환자를 평가하기 위해 독립형 1b/2a 상 용량 발견 연구가 수행될 것이다. 본 연구의 부분 1 (1b 상 용량 증가)은 2개의 병행 용량 증가 아암 (아암 a 및 아암 b)을 포함할 것이다. 두 아암에서, 리피라페닙 및 미르다메티닙은 3개의 순차적인 용량 증가 코호트에서 평가될 것이다. 두 약물 모두 지속적인 투약 일정에 따라 주어지며 1회 치료 주기는 28일일 것이다. 두 아암에서, 리피라페닙 용량은 용량 증가 코호트에 걸쳐 고정될 것이다. 아암 a에서, 리피라페닙이 매일 1회 5 mg의 용량으로 주어질 것이고, 아암 b에서, 리피라페닙이 매일 1회 5 mg의 용량으로 주어질 것이다. 아암 a에서 출발 용량 코호트 (DL1a)는 매일 2회 2 mg의 미르다메티닙과 조합하여 매일 1회 5 mg의 리피라페닙을 평가할 것이다. 아암 b에서 출발 용량 코호트 (DL1b)는 매일 2회 2 mg의 미르다메티닙과 조합하여 매일 2회 5 mg의 리피라페닙을 평가할 것이다. 용량 증가는 추가적인 2개의 순차적 코호트 (아암에서 DL2a-DL3a 및 아암 b에서 DL2b-DL3b)에서 진행될 수 있다. 이는, 시작 용량 코호트 (DL1a 및 DL1b) 후, 각각의 아암에서 2개의 후속 용량 증가 코호트가 두 아암에서 각각의 증가 단계에서 매일 2회 2 mg씩 (DL2a 및 DL2b에서 매일 2회 4 mg 및 DL3a 및 DL3b에서 매일 2회 6 mg) 증가된 미다메티닙 용량과 조합하여 동일한 리피라페닙 용량 (아암에서 매일 1회 5 mg 및 아암 b에서 매일 2회 5 mg)을 평가할 것이다.

## [0297] 실시예 4: 캡슐 제형

| 성분                            | 화합물 A/화합물 B<br>(1/5mg) |        | 화합물 A/화합물 B<br>(2/20mg) |        |
|-------------------------------|------------------------|--------|-------------------------|--------|
|                               | %                      | mg/캡슐  | %                       | mg/캡슐  |
| 화합물 A                         | 1.00%                  | 1.00   | 1.00%                   | 2.00   |
| 화합물 B(말레산 염)                  | 6.82%                  | 6.82   | 13.64%                  | 27.28  |
| SMCC50                        | 85.93%                 | 85.93  | 79.11%                  | 158.22 |
| 크로스카멜로스 소듐                    | 4.00%                  | 4.00   | 4.00%                   | 8.00   |
| 소듐 스테아릴<br>푸마레이트(인트라(intra))  | 2.00%                  | 2.00   | 2.00%                   | 4.00   |
| 소듐 스테아릴<br>푸마레이트(엑스트라(extra)) | 0.25%                  | 0.25   | 0.25%                   | 0.50   |
| 합계                            | 100%                   | 100.00 | 100%                    | 200.00 |
| 젤라틴 캡슐                        |                        |        |                         |        |

## [0298] 다른 양태

[0299] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 그 전체가 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 그리고 개별적으로 나타난 것과 동일한 정도로 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 본 출원의 용어가 본원에 참조로 포함된 문서에서 달리 정의되는 것으로 밝혀지는 경우, 본원에 제공되는 정의가 용어에 대한 정의로서 역할을 한다.

[0301] 본 발명이 이의 특정 양태와 관련하여 기술되었지만, 본 발명은 추가 수정이 가능하고, 본 출원은 일반적으로, 본 발명이 속하는 기술 내에서 공지되거나 관습적인 관행 내에 있고 앞서 제시한 필수 특징에 적용될 수 있는 본 개시내용으로부터의 이러한 이탈을 포함하는 원리 및 청구된 범위에 따르는 임의의 변형, 용도 또는 개조를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0302] 본원에 기재된 다양한 구현예에 더하여, 본 개시내용은 E1 내지 E369로 번호 매겨진 하기 구현예를 포함한다. 구현예의 이러한 목록은 예시적인 목록으로서 제시되고, 본 출원은 이러한 구현예에 제한되지 않는다.

[0303] E1. 치료적 유효량의 화합물 A (미르다메티닙) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 및 화합물 B (리피라페닙) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 환자에게 공동-투여하는 것을 포함하는, 고정 중량을 갖는 환자를 치료하는 방법.

[0304] E2. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg 내지 약 5 mg인, 방법.

[0305] E3. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

[0306] E4. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg인, 방법.

[0307] E5. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

[0308] E6. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg 내지 약 35 mg인, 방법.

[0309] E7. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

[0310] E8. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg 내지 약 35 mg인, 방법.

[0311] E9. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 10 mg 내지 약 40 mg인, 방법.

[0312] E10. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg 내지 약 35 mg인, 방법.

- [0313] E11. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 5 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 10 mg 내지 약 40 mg인, 방법.
- [0314] E12. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 5 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg 내지 약 40 mg인, 방법.
- [0315] E13. E1 내지 E12 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.
- [0316] E14. E13에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0317] E15. E14에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 5 mg 내지 약 10 mg인, 방법.
- [0318] E16. E14 에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 1 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 7 mg인, 방법.
- [0319] E17. E14 에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 10 mg 내지 약 30 mg인, 방법.
- [0320] E18. E14 에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 13 mg인, 방법.
- [0321] E19. E14 에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.
- [0322] E20. E14 에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 15 mg 내지 약 40 mg인, 방법.
- [0323] E21. E14 에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0324] E22. E14 에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 34 mg인, 방법.
- [0325] E23. E14 에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 4 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg 내지 약 40 mg인, 방법.
- [0326] E24. E14 에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 4 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.
- [0327] E25. E14 에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 5 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 25 mg 내지 약 40 mg인, 방법.
- [0328] E26. E14 에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A는 하루에 약 5 mg이고, 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 34 mg인, 방법.
- [0329] E27. E1 내지 E26 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0330] E28. E27에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0331] E29. 328에 있어서, 상기 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0332] E30. E1 내지 E29 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A는 하루에 1회 투여되는, 방법.
- [0333] E31. E1 내지 E30 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 1회 투여되는, 방법.
- [0334] E32. E27에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

- [0335] E33. E32에 있어서, 화합물 A는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 방법.
- [0336] E34. E27 또는 E28에 있어서, 상기 화합물 A의 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0337] E35. E27 내지 E34 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 B의 투여 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 캡슐인, 방법.
- [0338] E36. E1 내지 E35 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 경구 투여되는, 방법.
- [0339] E37. E1 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, 상기 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암종, 요로상피암, 자궁신생물, 폐 선암종, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 췌장암종, 담낭암, 대장암, 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0340] E38. E37에 있어서, 환자는 비소세포 폐암을 갖는, 방법.
- [0341] E39. E37에 있어서, 환자는 자궁내막암을 갖는, 방법.
- [0342] E40. E37에 있어서, 환자가 난소암을 갖는, 방법.
- [0343] E41. E40에 있어서, 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는, 방법.
- [0344] E42. E1 내지 E41 중 어느 하나에 있어서, 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0345] E43. E1 내지 E42 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0346] E44. E1 내지 E42 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0347] E45. E1 내지 E42 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0348] E46. E1 내지 E42 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여하지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0349] E47. E1 내지 E42 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여하지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0350] E48. E1 내지 E42 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여하지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는

는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

- [0351] E49. E43 내지 E48 중 어느 하나에 있어서, 상기 28일 투약 주기는 총 24회의 연속적인 28일 투약 주기까지 반복되는, 방법.
- [0352] E50. E43 내지 E49 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태만 제1의 28일 투약 주기 전에 도입 기간 동안 투여되는, 방법.
- [0353] E51. E50에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일하거나 더 적은, 방법.
- [0354] E52. E51에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 21일 전에 시작하는, 방법.
- [0355] E53. E52에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 14일 전에 시작하는, 방법.
- [0356] E54. E52에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 10일 전에 시작하는, 방법.
- [0357] E55. E52에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 7일 전에 시작하는, 방법.
- [0358] E56. E50 내지 E55 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.
- [0359] E57. E50 내지 E55 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg인, 방법.
- [0360] E58. E50 내지 E55 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg인, 방법.
- [0361] E59. E50 내지 E55 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg인, 방법.
- [0362] E60. E50 내지 E55 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 10 mg인, 방법.
- [0363] E61. E50 내지 E55 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 15 mg인, 방법.
- [0364] E62. E50 내지 E55 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0365] E63. E50 내지 E55 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.
- [0366] E64. E63에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0367] E65. E64에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.
- [0368] E66. E64에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg인, 방법.
- [0369] E67. E64에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.
- [0370] E68. E64에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 7 mg인, 방법.
- [0371] E69. E64에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 13 mg인, 방법.
- [0372] E70. E64에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양이 하루에 약 20 mg인, 방법.

- [0373] E71. E64에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양이 하루에 약 27 mg인, 방법.
- [0374] E72. E50 내지 E71 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 도입 기간 동안 매일 투여되는, 방법.
- [0375] E73. E50 내지 E72 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 도입 기간 동안 매일 1회 투여되는, 방법.
- [0376] E74. E43 내지 E49 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 중 하나 또는 둘 모두가, 제1의 28일 주기 동안 투여되는 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염보다 적은 용량으로 제1의 28일 투약 주기 전에 도입 기간 동안 투여되는, 방법.
- [0377] E75. E74에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일한, 방법.
- [0378] E76. E74에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 적은, 방법.
- [0379] E77. E74 내지 E76 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg 내지 약 5 mg인, 방법.
- [0380] E78. E74 내지 E76 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg인, 방법.
- [0381] E79. E74 내지 E76 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 2 mg인, 방법.
- [0382] E80. E74 내지 E76 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 3 mg인, 방법.
- [0383] E81. E74 내지 E80 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일한, 방법.
- [0384] E82. E74 내지 E80 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 적은, 방법.
- [0385] E83. E74 내지 E80 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.
- [0386] E84. E74 내지 E80 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg인, 방법.
- [0387] E85. E74 내지 E80 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg인, 방법.
- [0388] E86. E74 내지 E80 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg인, 방법.
- [0389] E87. E74 내지 E80 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 10 mg인, 방법.
- [0390] E88. E74 내지 E80 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 15 mg인, 방법.
- [0391] E89. E74 내지 E80 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0392] E90. E74 내지 E89 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인,

방법.

- [0393] E91. E90에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0394] E92. E91에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.
- [0395] E93. E91에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg인, 방법.
- [0396] E94. E91에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.
- [0397] E95. E91에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 7 mg인, 방법.
- [0398] E96. E91에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 13 mg인, 방법.
- [0399] E97. E91에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0400] E98. E91에 있어서, 도입 기간에 투여되는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 화합물 B의 양은 하루에 약 27 mg인, 방법.
- [0401] E99. E74 내지 E98 중 어느 하나에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 21일 전에 시작하는, 방법.
- [0402] E100. E74 내지 E98 중 어느 하나에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 14일 전에 시작하는, 방법.
- [0403] E101. E74 내지 E98 중 어느 하나에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 10일 전에 시작하는, 방법.
- [0404] E102. E74 내지 E98 중 어느 하나에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 7일 전에 시작하는, 방법.
- [0405] E103. E74 내지 E102 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 각각 도입 기간 동안 매일 투여되는, 방법.
- [0406] E104. E74 내지 E102 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 각각 도입 기간 동안 매일 1회 투여되는, 방법.
- [0407] E105. E74 내지 E104 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0408] E106. E105에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 동일한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0409] E107. E106에 있어서, 상기 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0410] E108. E105에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0411] E109. E108에 있어서, 화합물 A는 도입 기간 동안 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에, 또는 이후에 투여되는, 방법.
- [0412] E110. E108 또는 E109에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0413] E111. E108 또는 E109에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0414] E112. E74 내지 E111 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 경구 투여되는, 방법.

- [0415] E113. E1 내지 E112 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 RASA1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0416] E114. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 1 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0417] E115. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 15 mg인, 방법.
- [0418] E116. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0419] E117. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0420] E118. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 15 mg인, 방법.
- [0421] E119. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0422] E120. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 15 mg인, 방법.
- [0423] E121. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0424] E122. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 15 mg인, 방법.
- [0425] E123. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg인, 방법.
- [0426] E124. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 10 mg인, 방법.
- [0427] E125. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 8 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg인, 방법.
- [0428] E126. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 8 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 10 mg인, 방법.
- [0429] E127. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 12 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 5 mg인, 방법.
- [0430] E128. E1에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 12 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 10 mg인, 방법.
- [0431] E129. E114 내지 E128 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.
- [0432] E130. E129에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0433] E131. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 1 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.
- [0434] E132. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0435] E133. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인,

방법.

- [0436] E134. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.
- [0437] E135. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 2 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0438] E136. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.
- [0439] E137. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 3 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0440] E138. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 27 mg인, 방법.
- [0441] E139. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0442] E140. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서 치료적 유효량의 화합물 B는 하루에 약 7 mg인, 방법.
- [0443] E141. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 4 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 13 mg인, 방법.
- [0444] E142. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 8 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 7 mg인, 방법.
- [0445] E143. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 8 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 13 mg인, 방법.
- [0446] E144. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 12 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 7 mg인, 방법.
- [0447] E145. E130에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 약 12 mg이고, 치료적 유효량의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 약 13 mg인, 방법.
- [0448] E146. E114 내지 E145 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0449] E147. E146에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0450] E148. E147에 있어서, 상기 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0451] E149. E114 내지 E148 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하루에 1회 투여되는, 방법.
- [0452] E150. E114 내지 E149 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 하루에 1회 투여되는, 방법.
- [0453] E151. E146에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

- [0454] E152. E151에 있어서, 화합물 A는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 방법.
- [0455] E153. E151 또는 E152에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여의 형태는 캡슐인, 방법.
- [0456] E154. E151 또는 E152에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0457] E155. E114 내지 E154 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 경구 투여되는, 방법.
- [0458] E156. E114 내지 E155 중 어느 하나에 있어서, 상기 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암, 요로상피암, 자궁신생물, 폐 선암종, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 샘낭암종, 담낭암, 대장암, 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0459] E157. E156에 있어서, 상기 환자는 비소세포 폐암을 갖는, 방법.
- [0460] E158. E156에 있어서, 상기 환자는 자궁내막암을 갖는, 방법.
- [0461] E159. E156에 있어서, 상기 환자는 난소암을 갖는, 방법.
- [0462] E160. E156에 있어서, 상기 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는, 방법.
- [0463] E161. E114 내지 E160 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0464] E162. E114 내지 E161 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 RASA1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0465] E163. E114 내지 E162 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0466] E164. E114 내지 E162 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가, (a) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 21일; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0467] E165. E114 내지 E162 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가, (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0468] E166. E114 내지 E162 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 5일 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0469] E167. E114 내지 E162 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가, (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일, 및 (ii) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

- [0470] E168. E114 내지 E162 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 (a) (i) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되는 4일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 둘 모두가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0471] E169. E163 내지 E168 중 어느 하나에 있어서, 상기 28일 투약 주기는 총 24회의 연속적인 28일 투약 주기까지 반복되는, 방법.
- [0472] E170. E163 내지 E168 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태만 제1의 28일 투약 주기 전에 도입 기간 동안 투여되는, 방법.
- [0473] E171. E170에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일하거나 또는 이보다 더 적은, 방법.
- [0474] E172. E171에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 21일 전에 시작하는, 방법.
- [0475] E173. E171에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 14일 전에 시작하는, 방법.
- [0476] E174. E171에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 10일 전에 시작하는, 방법.
- [0477] E175. E171에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 7일 전에 시작하는, 방법.
- [0478] E176. E163 내지 E168 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.
- [0479] E177. E163 내지 E168 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg인, 방법.
- [0480] E178. E163 내지 E168 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg인, 방법.
- [0481] E179. E163 내지 E168 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg인, 방법.
- [0482] E180. E163 내지 E168 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 10 mg인, 방법.
- [0483] E181. E163 내지 E168 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 15 mg인, 방법.
- [0484] E182. E163 내지 E168 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0485] E183. E163 내지 E168 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.
- [0486] E184. E183에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0487] E185. E184에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.
- [0488] E186. E184에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg인, 방법.
- [0489] E187. E184에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.

- [0490] E188. E184에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 7 mg인, 방법.
- [0491] E189. E184에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 13 mg인, 방법.
- [0492] E190. E184에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0493] E191. E184에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 27 mg인, 방법.
- [0494] E192. E170 내지 E191 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 도입 기간 동안 매일 투여되는, 방법.
- [0495] E193. E170 내지 E192 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 도입 기간 동안 매일 1회 투여되는, 방법.
- [0496] E194. E163 내지 E168 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태 중 하나 또는 둘 모두가, 제1의 28일 주기 동안 투여되는, 치료적 유효량의 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염보다 더 적은 용량으로 제1의 28일 투약 주기 전에 도입 기간 동안 투여되는, 방법.
- [0497] E195. E194에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양이 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일한, 방법.
- [0498] E196. E194에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은, 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 적은, 방법.
- [0499] E197. E194 내지 E196 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg 내지 약 5 mg인, 방법.
- [0500] E198. E194 내지 E196 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 1 mg인, 방법.
- [0501] E199. E194 내지 E196 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 2 mg인, 방법.
- [0502] E200. E194 내지 E196 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 3 mg인, 방법.
- [0503] E201. E194 내지 E200 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은, 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양과 동일한, 방법.
- [0504] E202. E194 내지 E200 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은, 제1의 28일 투약 주기 동안 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양보다 더 적은, 방법.
- [0505] E203. E194 내지 E202 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.
- [0506] E204. E194 내지 E202 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg인, 방법.
- [0507] E205. E194 내지 E202 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg인, 방법.
- [0508] E206. E194 내지 E202 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 5 mg인, 방법.
- [0509] E207. E194 내지 E202 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는

염의 양은 하루에 약 10 mg인, 방법.

- [0510] E208. E194 내지 E202 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 15 mg인, 방법.
- [0511] E209. E194 내지 E202 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0512] E210. E194 내지 E209 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간에 투여되는 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.
- [0513] E211. E210에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0514] E212. E211에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg인, 방법.
- [0515] E213. E211에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg인, 방법.
- [0516] E214. E211에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 5 mg 내지 약 25 mg인, 방법.
- [0517] E215. E211에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 7 mg인, 방법.
- [0518] E216. E211에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 13 mg인, 방법.
- [0519] E217. E211에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 20 mg인, 방법.
- [0520] E218. E211에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 하루에 약 27 mg인, 방법.
- [0521] E219. E194 내지 E218 중 어느 하나에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 21일 전에 시작하는, 방법.
- [0522] E220. E194 내지 E218 중 어느 하나에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 14일 전에 시작하는, 방법.
- [0523] E221. E194 내지 E218 중 어느 하나에 있어서, 상기 도입 기간은 제1의 28일 투약 주기 10일 전에 시작하는, 방법.
- [0524] E222. E194 내지 E218 중 어느 하나에 있어서, 상기 도입 기간이 제1의 28일 투약 주기 7일 전에 시작하는, 방법.
- [0525] E223. E194 내지 E222 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 각각 도입 기간 동안 매일 투여되는, 방법.
- [0526] E224. E194 내지 E222 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 각각 도입 기간 동안 매일 1회 투여되는, 방법.
- [0527] E225. E194 내지 E222 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0528] E226. E225에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 동일한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0529] E227. E226에 있어서, 상기 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0530] E228. E225에 있어서, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는, 도입 기간 동안 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.

- [0531] E229. E228에 있어서, 화합물 A는 도입 기간 동안 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 방법.
- [0532] E230. E228 또는 E229에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0533] E231. E228 또는 E229에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0534] E232. E194 내지 E231 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 도입 기간 동안 경구 투여되는, 방법.
- [0535] E233. E1 내지 E232 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A가 약학적으로 허용되는 염 형태로 제공되는, 방법.
- [0536] E234. E1 내지 E232 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A가 유리 염기 형태로 제공되는, 방법.
- [0537] E235. 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 1회 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는, 방법.
- [0538] E236. E235에 있어서, 상기 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 투여되는, 방법.
- [0539] E237. E236에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0540] E238. E237에 있어서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.
- [0541] E239. 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 1회 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0542] E240. E239에 있어서, 상기 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로 투여되는, 방법.
- [0543] E241. E240에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0544] E242. E241에 있어서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.
- [0545] E243. (a) 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 매일 1회 투여하고; 이어서 (b) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 7일 주기를 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0546] E244. E243에 있어서, 상기 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로서 투여되는, 방법.
- [0547] E245. E244에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0548] E246. E245에 있어서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양이 약 27 mg인, 방법.
- [0549] E247. 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,
- [0550] (a) 매일 1회 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 10 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0551] (b) (i) 매일 1회 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 연속 2일 동안 화합물 A 또는 화합물 B를 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기
- [0552] 를 포함하는, 방법.
- [0553] E248. E247에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.
- [0554] E249. E248에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인,

방법.

- [0555] E250. E249에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 13 mg인, 방법.
- [0556] E251. E250에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.
- [0557] E252. 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,
- [0558] (a) 하루에 2회 용량으로 나누어진 총 2 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0559] (b) (i) 매일 2회 1 mg의 화합물 A 유리 염기, 및 매일 1회 15 mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기
- [0560] 를 포함하는, 방법.
- [0561] E253. E252에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.
- [0562] E254. E253에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0563] E255. E254에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 13 mg인, 방법.
- [0564] E256. E255에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.
- [0565] E257. (a) 매일 1회 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (b) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 7일 주기를 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0566] E258. E257에 있어서, 상기 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태로 투여되는, 방법.
- [0567] E259. E258에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0568] E260. E259에 있어서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.
- [0569] E261. 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,
- [0570] (a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간;
- [0571] (b) (i) 매일 1회 1 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기
- [0572] 를 포함하는, 방법.
- [0573] E262. E261에 있어서, 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.
- [0574] E263. E262에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0575] E264. E263에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.
- [0576] E265. E264에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B

의 양은 약 27 mg인, 방법.

- [0577] E266. 고형 종양(solid tumor)을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,
- [0578] (a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0579] (b) (i) 매일 1회 2 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기
- [0580] 를 포함하는, 방법.
- [0581] E267. E266에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.
- [0582] E268. E267에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0583] E269. E268에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.
- [0584] E270. E269에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.
- [0585] E271. 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,
- [0586] (a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0587] (b) (i) 매일 1회 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기
- [0588] 를 포함하는, 방법.
- [0589] E272. E271에 있어서, 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.
- [0590] E273. E272에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0591] E274. E273에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.
- [0592] E275. E274에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.
- [0593] E276. 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,
- [0594] (a) 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0595] (b) (i) 매일 1회 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 20 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기
- [0596] 를 포함하는, 방법.
- [0597] E277. E276에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.
- [0598] E278. E277에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인,

방법.

- [0599] E279. E278에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.
- [0600] E280. E279에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 27 mg인, 방법.
- [0601] E281. 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,
- [0602] (a) 하루에 2회 용량으로 나누어진 총 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0603] (b) (i) 매일 1회 3 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기
- [0604] 를 포함하는, 방법.
- [0605] E282. E281에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.
- [0606] E283. E282에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0607] E284. E283에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 13 mg인, 방법.
- [0608] E285. E284에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.
- [0609] E286. 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,
- [0610] (a) 하루에 2회 용량으로 나누어진 총 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 매일 1회 연속 14일 동안 투여하는 것을 포함하는 도입 기간; 이어서
- [0611] (b) (i) 매일 1회 4 mg의 화합물 A 유리 염기 및 매일 1회 15 mg의 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 연속 5일 동안 투여하고; 이어서 (ii) 화합물 A 또는 화합물 B를 연속 2일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 7일 치료 주기
- [0612] 를 포함하는, 방법.
- [0613] E287. E286에 있어서, 상기 화합물 B가 약학적으로 허용되는 염 형태로서 도입 기간 및 치료 주기 둘 모두에서 투여되는, 방법.
- [0614] E288. E287에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0615] E289. E288에 있어서, 도입 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 13 mg인, 방법.
- [0616] E290. E289에 있어서, 치료 기간에 투여되는, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 양은 약 20 mg인, 방법.
- [0617] E291. 매일 2회 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0618] E292. 매일 2회 유리 염기로서 4 mg의 화합물 A 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0619] E293. 매일 2회 유리 염기로서 6 mg의 화합물 A 및 매일 1회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0620] E294. 매일 2회 유리 염기로서 2 mg의 화합물 A 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는

염을 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.

- [0621] E295. 매일 2회 유리 염기로서 4 mg의 화합물 A 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0622] E296. 매일 2회 유리 염기로서 6 mg의 화합물 A 및 매일 2회 5 mg의 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0623] E297. E292 내지 E296 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B는 약학적으로 허용되는 염 형태인, 방법.
- [0624] E298. E297에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염 형태는 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염인, 방법.
- [0625] E299. E297에 있어서, 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레에이트 염으로서의 화합물 B의 각각의 용량은 약 7 mg인, 방법.
- [0626] E300. E235 내지 E299 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간 및/또는 치료 기간에 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일하거나 또는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0627] E301. E301에 있어서, 도입 기간 및/또는 치료 기간에 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 동일한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0628] E302. E302에 있어서, 상기 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0629] E303. E235 내지 E300 중 어느 하나에 있어서, 도입 기간 및/또는 치료 기간에 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 상이한 투여 형태로 투여되는, 방법.
- [0630] E304. E303에 있어서, 화합물 A는 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 방법.
- [0631] E305. E303 또는 E304에 있어서, 화합물 A의 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0632] E306. E303 내지 E305 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 형태는 캡슐인, 방법.
- [0633] E307. E235 내지 E306 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태는 경구 투여되는, 방법.
- [0634] E308. E235 내지 E307 중 어느 하나에 있어서, 상기 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암, 췌장암, 요로상피암, 자궁신생물, 폐 선암종, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 췌장암, 담낭암, 대장암, 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0635] E309. E308에 있어서, 상기 환자는 비소세포 폐암을 갖는, 방법.
- [0636] E310. E308에 있어서, 상기 환자는 자궁내막암을 갖는, 방법.
- [0637] E311. E308에 있어서, 상기 환자는 난소암을 갖는, 방법.
- [0638] E312. E311에 있어서, 상기 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는, 방법.
- [0639] E313. E235 내지 E312 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0640] E314. E235 내지 E313 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 RASA1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0641] E315. 하기를 포함하는 약학적 조성물:
- [0642] a. 화합물 A;
- [0643] b. 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태;
- [0644] c. 충전제;

- [0645] d. 붕해제; 및
- [0646] e. 윤활제.
- [0647] E316. E315에 있어서, 화합물 A가 약 0.8 mg 내지 약 1.2 mg으로 존재하는, 약학적 조성물.
- [0648] E317. E315에 있어서, 화합물 A가 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg으로 존재하는, 약학적 조성물.
- [0649] E318. E315 내지 E317 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 B의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레산 염이고, 약 6 mg 내지 약 8 mg으로 존재하는, 약학적 조성물.
- [0650] E319. E315 내지 E317 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 B의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레산 염이고, 약 20 mg 내지 약 35 mg으로 존재하는, 약학적 조성물.
- [0651] E320. E315 내지 E319 중 어느 하나에 있어서, 상기 충전제는 약 80 wt/wt% 내지 약 90 wt/wt%로 존재하는, 약학적 조성물.
- [0652] E321. E315 내지 E319 중 어느 하나에 있어서, 상기 충전제는 약 72.5 wt/wt% 내지 약 85 wt/wt%로 존재하는, 약학적 조성물.
- [0653] E322. E315 내지 E321 중 어느 하나에 있어서, 상기 붕해제는 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt%로 존재하는, 약학적 조성물.
- [0654] E323. E315 내지 E322 중 어느 하나에 있어서, 상기 윤활제는 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5.0 wt/wt%로 존재하는, 약학적 조성물.
- [0655] E324. E315 내지 E323 중 어느 하나에 있어서, 상기 충전제는 마이크로크리스탈린 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 전분, 이염기성 칼슘 포스페이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.
- [0656] E325. E324에 있어서, 상기 충전제는 마이크로크리스탈린 셀룰로스를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0657] E326. E325에 있어서, 상기 마이크로크리스탈린 셀룰로스는 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스인, 약학적 조성물.
- [0658] E327. E315 내지 E326 중 어느 하나에 있어서, 상기 붕해제는 크로스카멜로스, 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스 포비돈, 알긴산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.
- [0659] E328. E327에 있어서, 상기 붕해제는 크로스카멜로스 소듐을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0660] E329. E315 내지 E328 중 어느 하나에 있어서, 상기 윤활제는 소듐 스테아릴 푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트, 글리세릴 디베헥네이트, 탈크, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.
- [0661] E330. E329에 있어서, 상기 윤활제는 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0662] E331. E329에 있어서, 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0663] E332. E315 내지 E331 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 B의 약학적으로 허용되는 염은 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는, 화합물 B의 말레산 염인, 약학적 조성물.
- [0664] E333. E315 내지 E332 중 어느 하나에 있어서, 상기 약학적 조성물은 정제 또는 캡슐인, 약학적 조성물.
- [0665] E334. E333에 있어서, 상기 약학적 조성물은 캡슐인, 약학적 조성물.
- [0666] E335. E334에 있어서, 상기 캡슐은 약 1.0 mg의 화합물 A 및 약 7 mg의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 화합물 B의 말레산 염을 포함하며, 캡슐의 각 성분은 하기와 같은 것인, 약학적 조성물:
- [0667] a. 약 0.8 wt/wt% 내지 약 1.2 wt/wt%의 화합물 A;
- [0668] b. 약 6 wt/wt% 내지 약 8 wt/wt%의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 화합물 B의 말레산 염;
- [0669] c. 약 80 wt/wt% 내지 약 90 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스;
- [0670] d. 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt%의 크로스카멜로스 소듐;
- [0671] e. 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5.0 wt/wt%의 소듐 스테아릴 푸마레이트; 및

- [0672] f. 성분 a-e를 캡슐화하는 젤라틴 캡슐.
- [0673] E336. E334에 있어서, 상기 캡슐은 약 2.0 mg의 화합물 A 및 약 27 mg의 화합물 B의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 말레산 염을 포함하며, 캡슐의 각 성분은 하기와 같은 것인, 약학적 조성물:
- [0674] a. 약 0.8 wt/wt% 내지 약 1.3 wt/wt%의 화합물 A;
- [0675] b. 약 12.3 wt/wt% 내지 약 15.0 wt/wt%의 세스퀴-말레에이트 염일 수 있는 화합물 B의 말레산 염;
- [0676] c. 약 72.5 wt/wt% 내지 약 85 wt/wt%의 규화된 마이크로크리스탈린 셀룰로스;
- [0677] d. 약 3.5 wt/wt% 내지 약 4.5 wt/wt%의 크로스카멜로스 소듐;
- [0678] e. 약 1.5 wt/wt% 내지 약 5.0 wt/wt%의 소듐 스테아릴 푸마레이트; 및
- [0679] f. 성분 a-e를 캡슐화하는 젤라틴 캡슐.
- [0680] E337. E315 내지 E336 중 어느 하나의 약학적 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0681] E338. E337에 있어서, 상기 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암종, 요로상피암, 자궁 신생물, 폐 선암종, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 샘낭암종, 담낭암, 대장암, 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0682] E339. E338에 있어서, 상기 환자는 비소세포 폐암을 갖는, 방법.
- [0683] E340. E338에 있어서, 상기 환자는 자궁내막암을 갖는, 방법.
- [0684] E341. E338에 있어서, 상기 환자는 난소암을 갖는, 방법.
- [0685] E342. E341에 있어서, 상기 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는, 방법.
- [0686] E343. E338 내지 E342 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0687] E344. E338 내지 E343 중 어느 하나에 있어서, E315 내지 E335 중 어느 하나의 약학적 조성물이 (a) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 21일; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0688] E345. E338 내지 E343 중 어느 하나에 있어서, E315 내지 E335 중 어느 하나의 약학적 조성물이 (a) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 21일; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0689] E346. E338 내지 E343 중 어느 하나에 있어서, E315 내지 E335 중 어느 하나의 약학적 조성물이, (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 5일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0690] E347. E338 내지 E344 중 어느 하나에 있어서, E315 내지 E335 중 어느 하나의 약학적 조성물이 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 5일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 2일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0691] E348. E338 내지 E343 중 어느 하나에 있어서, E315 내지 E335 중 어느 하나의 약학적 조성물이 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 4일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 및 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하

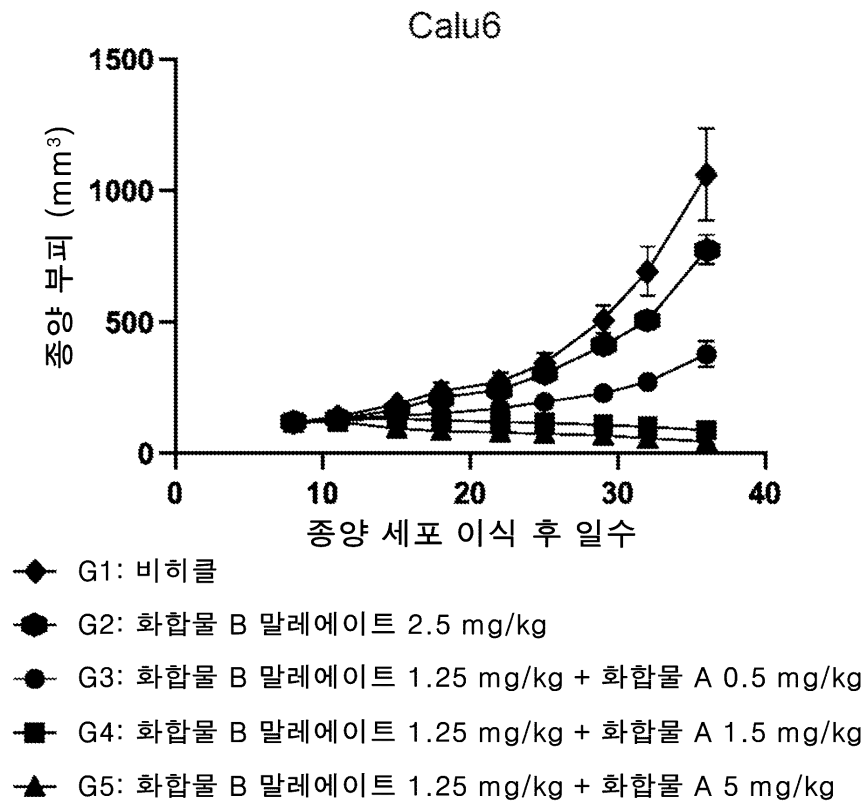
는 약학적 조성물이 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.

- [0692] E349. E338 내지 E343 중 어느 하나에 있어서, E315 내지 E335 중 어느 하나의 약학적 조성물이 (a) (i) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 4일 및 (ii) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 3일을 각각 포함하는 3개의 7일 기간; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되지 않는 7일을 포함하는 28일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0693] E350. E334 내지 E349 중 어느 하나에 있어서, 상기 28일 투약 주기는 총 24회의 연속적인 28일 투약 주기까지 반복되는, 방법.
- [0694] E351. E338 내지 E343 중 어느 하나에 있어서, E315 내지 E335 중 어느 하나의 약학적 조성물이 (a) 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 5일; 이어서 (b) 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 투여되지 않는 2일을 포함하는 7일 투약 주기로 투여되는, 방법.
- [0695] E352. E338 내지 E351 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 RASA1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는, 방법.
- [0696] E353. 고형 종양을 갖는 환자를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 화합물 A, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태, 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 조합물의 용도.
- [0697] E354. E353에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 동일하거나 또는 상이한 투여 형태인, 용도.
- [0698] E355. E354에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 동일한 투여 형태인, 용도.
- [0699] E356. E355에 있어서, 상기 투여 형태가 E315 내지 E350 중 어느 하나의 약학적 조성물인, 용도.
- [0700] E357. E354에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 상이한 투여 형태로 투여되는, 용도.
- [0701] E358. E357에 있어서, 화합물 A가 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 전에, 동시에 또는 이후에 투여되는, 용도.
- [0702] E359. E357 또는 E358에 있어서, 화합물 A의 투여 형태가 캡슐인, 용도.
- [0703] E360. E357 내지 E359 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태의 투여 형태가 캡슐인, 용도.
- [0704] E361. E357 내지 E359 중 어느 하나에 있어서, 화합물 B의 약학적으로 허용되는 염이 화합물 B의 말레산 염인, 용도.
- [0705] E362. E357 내지 E360 중 어느 하나에 있어서, 화합물 A 및 화합물 B, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 형태가 경구 투여되는, 용도.
- [0706] E363. E353 내지 E360 중 어느 하나에 있어서, 상기 고형 종양은 악성 말초 신경집 종양, 담도암, 유방암, 담관암, 요로상피암, 자궁신생물, 폐 선암종, 편평 비소세포 폐암, 비편평 비소세포 폐암, 위암, 육종, 방광암, 두경부암, 소세포 폐암, 자궁내막암, 식도암, 췌장암종, 담낭암, 대장암, 갑상선암, 간세포암, 전립선암, 구강암, 자궁경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 및 복막 장액성 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0707] E364. E363에 있어서, 상기 환자는 비소세포 폐암을 갖는, 용도.
- [0708] E365. E363에 있어서, 상기 환자는 자궁내막암을 갖는, 용도.
- [0709] E366. E363에 있어서, 상기 환자는 난소암을 갖는, 용도.
- [0710] E367. E366에 있어서, 상기 환자는 저등급 장액성 난소암을 갖는, 용도.
- [0711] E368. E353 내지 E367 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1, 및 MEK2 중 하나 이상에 확인된 돌연변이를 갖는, 용도.

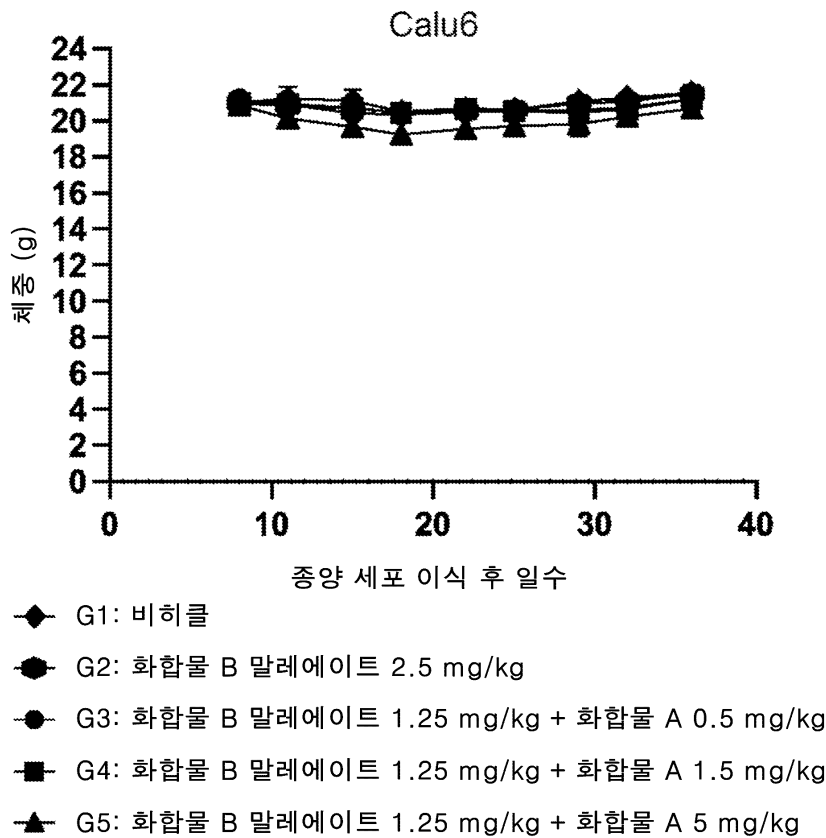
- [0712] E369. E353 내지 E367 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 RASA1 및/또는 RAF1에 확인된 돌연변이를 갖는, 용도.
- [0713] **참조문헌 목록**
- [0714] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, 등 Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364(26):2507-16.
- [0715] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, 등 Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380(9839):358-65.
- [0716] Kwong, Lawrence N., 등 "Co-clinical assessment identifies patterns of BRAF inhibitor resistance in melanoma." The Journal of clinical investigation 125.4 (2015): 1459-1470.
- [0717] Larkin, James, 등 "Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma." New England Journal of Medicine 371.20 (2014): 1867-1876.
- [0718] Long, Georgina V., 등 "Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial." The Lancet 386.9992 (2015): 444-451.
- [0719] Flaherty, Keith T., 등 "Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations." New England Journal of Medicine 367.18 (2012): 1694-1703
- [0720] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, 등 Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012;367(2):107-14.
- [0721] Reddy, Sangeetha M., Alexandre Reuben, 및 Jennifer A. Wargo. "Influences of BRAF inhibitors on the immune microenvironment and the rationale for combined molecular and immune targeted therapy." Current oncology reports 18.7 (2016): 42
- [0722] Rizos, Helen, 등 "BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact." Clinical cancer research 20.7 (2014): 1965-1977

도면

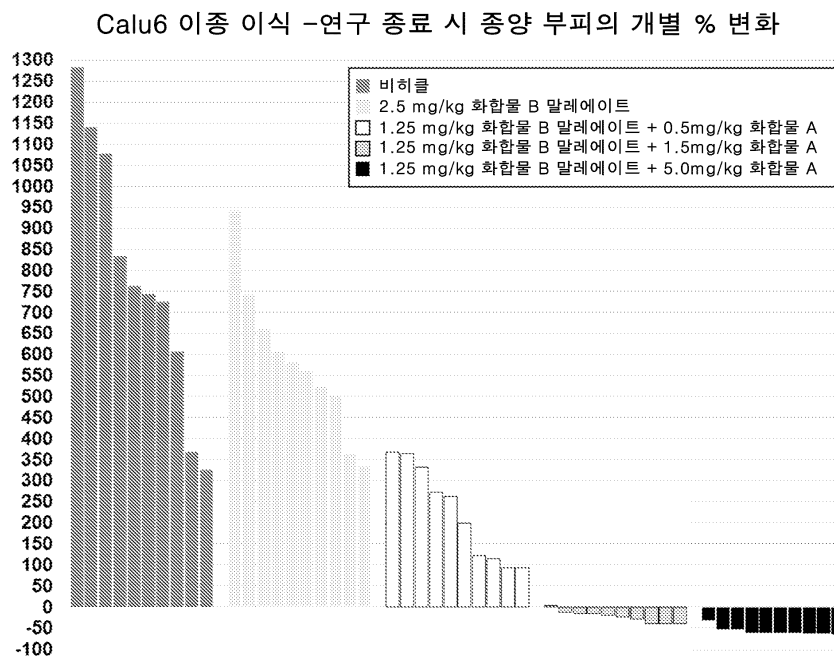
도면1



도면2



도면3



도면4

