



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0091084
(43) 공개일자 2024년06월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/496 (2024.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01) A61K 33/243 (2019.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7017710(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년06월05일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2023-7002727
원출원일자(국제) 2017년06월05일
심사청구일자 2023년02월23일
(85) 번역문제출일자 2024년05월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/035991
(87) 국제공개번호 WO 2017/214052
국제공개일자 2017년12월14일
(30) 우선권주장
62/346,426 2016년06월06일 미국(US)
62/454,628 2017년02월03일 미국(US)
- (71) 출원인
비온드스프링 파마수티컬스, 인코포레이티드.
미국 10005 뉴욕 뉴욕 리버티 스트리트 28 39플로어
- (72) 발명자
황, 란
미국 10005 뉴욕 뉴욕 리버티 스트리트 28 39 플로어
로이드, 조지, 케네스
미국 10005 뉴욕 뉴욕 리버티 스트리트 28 39 플로어
모한랄, 라몬
미국 10005 뉴욕 뉴욕 리버티 스트리트 28 39 플로어
- (74) 대리인
특허법인에이아이피

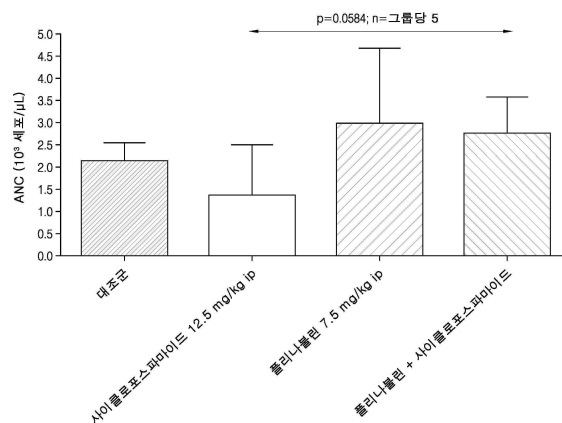
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 호중구감소증을 줄이는 조성물 및 방법

(57) 요약

대상체에게 플리나볼린을 투여함에 의해 화학요법 또는 방사선 요법에 의해 야기된 호중구감소증을 줄이는 방법이 본 명세서에 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/4745 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
A61K 31/704 (2013.01)
A61K 33/243 (2022.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 39/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에게 플리나볼린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 호중구감소증을 감소시키는 방법으로,

여기서 상기 호중구감소증이 하나 이상의 화학치료제를 포함하는 제1 화학요법적 조성물의 투여에 의해 유도된 것이거나, 방사선 요법의 투여에 의해 유도된 것이고,

상기 하나 이상의 화학치료제가 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라나이트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 토포테칸, 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 발루비신 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 화학요법적 조성물이 탁산을 포함하지 않는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 대상체에게 하나 이상의 추가적인 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 제1 화학요법적 조성물은 단일 화학치료제를 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 제1 화학요법적 조성물은 2종 이상의 화학치료제를 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가적인 화학요법적 조성물이 도세탁셀을 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가적인 화학요법적 조성물이 도세탁셀, 파클리탁셀 및 카바지탁셀로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 탁산을 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 제1 화학요법적 조성물이 사이클로포스파마이드를 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 제1 화학요법적 조성물은 시스플라틴을 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 제1 화학요법적 조성물은 독소루비신을 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 제1 화학요법적 조성물은 토포테칸을 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 제1 화학요법적 조성물을 투여하기 이전에 플리나불린을 투여하는 것을 포함하는, 호중구 감소증의 감소 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 플리나불린이 상기 제1 화학요법적 조성물의 투여 이전 약 1분 내지 24시간의 범위에서 투여되는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 제1 화학요법적 조성물을 투여한 후에 플리나불린을 투여하는 것을 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 플리나불린이 상기 제1 화학요법적 조성물의 투여 이후 약 1분 내지 24시간의 범위에서 투여되는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 플리나불린 및 상기 제1 화학요법적 조성물이 함께 투여되는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 17

제3항에 있어서,

플리나불린을 상기 제1 화학요법적 조성물의 투여 이전에 투여하고; 그리고

상기 하나 이상의 추가적인 화학요법적 조성물은 상기 제1 화학요법적 조성물의 투여 후에 투여되는 것을 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 18

제3항에 있어서,

상기 제1 화학요법적 조성물을 플리나불린의 투여 이전에 투여하고; 그리고

상기 하나 이상의 추가적인 화학요법적 조성물은 상기 플리나불린 투여 후에 투여되는 것을 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 19

제3항에 있어서,

상기 제1 화학요법적 조성물이 상기 하나 이상의 추가적 화학요법적 조성물의 투여 이전에 투여되고; 그리고

플리나불린이 상기 하나 이상의 추가적 화학치료제의 투여 후에 투여되는 것을 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 플리나불린, 상기 제1 화학요법적 조성물 및 상기 하나 이상의 추가적 화학요법적 조성물 각각의 투여 간의 시간 간격이 약 1분 내지 24시간에서 독립적으로 선택되는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 대상체에 방사선 요법을 투여하는 것을 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 대상체가 호중구감소증을 앓고 있는지를 확인하는 것을 추가로 포함하는, 호중구감소증의

감소 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 제1 화학요법적 조성물에 의해 유도된 상기 호중구감소증은 등급 3 또는 4 호중구감소증인, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 대상체에 대해 호중구감소증으로 진행될 위험이 있는지를 확인하는 것을 추가로 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 호중구감소증의 감소는 대상체에서 호중구감소증의 개시(oneset) 가능성의 감소, 또는 호중구감소증의 중증도의 감소를 포함하는, 호중구감소증의 감소 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화학 및 의학의 분야에 관한 것이다. 더 상세하게는, 본 발명은 호중구감소증(neutropenia)을 줄이는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 몇몇의 암 요법은 유해한 부작용을 가질 수 있다. 예를 들어, 많은 화학치료제는 호중구감소증을 야기할 수 있는 골수억제성 효과를 가진다. 유사하게, 방사선 요법은 호중구감소증의 원인일 수 있다. 암 요법에 의해 야기된 호중구감소증을 막을 수 있는 치료제가 필요하다.

발명의 내용

[0003] 요약

[0004] 본 명세서에서 개시된 일부 구현예는 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 호중구감소증을 줄이는 방법을 포함하되, 여기서 호중구감소증이 하나 이상의 화학치료제를 포함하는 제1 화학요법적 조성물의 투여에 의하거나 방사선 요법의 투여에 의해 유도되고, 상기 화학요법적 조성물은 도세탁셀을 포함하지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0005] 도 1은 사이클로포스파마이드, 플리나블린, 또는 사이클로포스파마이드와 플리나블린의 조합의 투약 24시간 후 호중구 수의 그래프이다.

도 2는 사이클로포스파마이드, 플리나블린, 또는 사이클로포스파마이드와 플리나블린의 조합의 투약 48시간 후 호중구 수의 그래프이다.

도 3은 사이클로포스파마이드, 플리나블린, 또는 사이클로포스파마이드와 플리나블린의 조합의 투여 후 호중구 수의 시간 경과 그래프이다.

도 4는 사이클로포스파마이드, 사이클로포스파마이드와 플리나블린의 조합 및 대조군들의 투약 후 1일차 및 3일차에 절대적인 호중구 수(ANC)를 나타낸다.

도 5는 대조군의 ANC의 백분율로 표현될 때 사이클로포스파마이드, 플리나블린, 또는 사이클로포스파마이드와 플리나블린의 조합의 투약 후 3일차에 ANC 수준을 나타낸다.

도 6은 사이클로포스파마이드 및 사이클로포스파마이드와 플리나블린의 조합의 투약 후 3일차에 ANC 수준을 나타낸다.

도 7은 미접촉, 독소루비신, 플리나블린, 및 독소루비신과 플리나블린의 조합의 투여 후 ANC 수준의 시간 경과 그래프이다.

도 8은 독소루비신 및 독소루비신과 플리나불린의 조합의 투여 후 미접촉군의 ANC 수준을 백분율로 표현할 때 ANC 수준의 시간 경과의 그래프이다.

도 9는 시스플라틴, 플리나불린, 및 시스플라틴과 플리나불린의 조합의 투여 후 3일차에 ANC 수준을 나타낸다.

도 10은 시스플라틴 치료 단독군에서 ANC 수준의 백분율로 표현될 때 ANC 수준 변화로 시스플라틴 유도된 호중구감소증에 대한 플리나불린에 대한 용량 반응 곡선을 나타낸다.

도 11a 및 11b는 대조군, 플리나불린, 및 토포테칸과 플리나불린의 조합의 투여 후 ANC 수준을 도시한다: 도 11a는 0.25 mg/kg 토포테칸 및 7.5 mg/kg 플리나불린이 투여될 때 ANC 수준을 나타낸다; 도 11b는 1 mg/kg 토포테칸 및 3.75 mg/kg 플리나불린이 투여될 때 ANC 수준을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0006] 플리나불린, (3Z,6Z)-3-벤질리덴-6-([5-(2-메틸-2-프로파닐)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌)-2,5-피페라진디온은 천연 화합물 페닐라히스틴의 합성 유사체이다. 플리나불린은 그것의 전체로 본 명세서에 참고로 편입되는, 미국 특허 7,064,201 및 7,919,497에 상술된 방법 및 절차에 따라 쉽게 제조될 수 있다. 일부 구현에는 호중구감소증을 줄이기 위한 플리나불린 또는 이들의 약제학적으로 효과적인 염의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 호중구감소증은 화학요법에 의해, 예를 들어, 골수억제 효과를 갖는 약물의 투여에 의해 유도된다. 다른 구현예에서, 상기 호중구감소증은 방사선 요법에 의해 유도된다.
- [0007] 정의
- [0008] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 개시내용이 속하는 당해 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되어지는 것과 동일한 의미를 갖는다. 모든 특허, 출원, 공개된 출원, 및 기타 공보는 그 전문이 참고로 편입된다. 본 명세서에서 용어에 대한 복수의 정의가 있는 경우, 달리 언급되지 않는 한 이 부문에서의 것이 우선한다.
- [0009] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "대상체"는 인간 또는 비-인간 포유동물, 예를 들어 개, 고양이, 마우스, 랫트, 소, 양, 돼지, 염소, 비-인간 영장류 또는 조류, 예를 들어 닭, 뿐만 아니라 임의의 다른 척추동물 또는 무척추동물을 의미한다.
- [0010] 용어 "포유동물"은 그것의 통상적인 생물학적 의미로 사용된다. 따라서, 이것은 구체적으로, 비제한적으로, 유인원 (침팬지, 꼬리 없는 원숭이, 원숭이) 및 인간, 소, 말, 양, 염소, 돼지, 토끼, 개, 고양이, 설치류, 랫트, 마우스 기니아 피그, 등을 포함하는 영장류를 포함한다.
- [0011] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도까지 경감시키거나, 또는 그 개시의 가능성을 감소시키는데 효과적이고, 그리고 질환 또는 병태를 치료하는 것을 포함하는 치료제의 양을 지칭한다.
- [0012] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "치료하다", "치료", 또는 "치료하는"은 예방적 및/또는 치료 목적으로 화합물 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 지칭한다. 용어 "예방적 치료"는 질환 또는 병태의 증상을 아직 나타내지는 않았으나 특정 질환 또는 병태에 감염되기 쉽거나 또는 달리는 그 위험에 있는 대상체를 치료하여 그것에 의하여 본 치료는 환자가 상기 질환 또는 병태를 전개할 가능성을 감소시키는 것을 지칭한다. 용어 "치료학적 치료"는 질환 또는 병태로부터 이미 고통받고 있는 대상체에게 치료를 투여하는 것을 지칭한다.
- [0013] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고 생물학적이거나 또는 달리는 약제학적 용도에 부적당하지 않은 염을 지칭한다. 많은 사례에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 아미노 및/또는 카복실기 또는 여기에 유사한 기의 존재에 의해 산성 및/또는 염기성 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유래될 수 있는 무기 산은, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 염이 유래될 수 있는 유기 산은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 무기 및 유기 염기를 사용하여 형성될 수 있다. 염이 유래될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄, 및 기타 동종의 것을 함유하는 염기를 포함하고; 특히 바람직한 것은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 일부 구현예에서, 무기 염기로 본 명세서에서 개시된 화합물의 처리는 본 화합물로부터 불안

정한 수소의 손실을 초래하여 무기 양이온 예컨대 Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} 및 Ca^{2+} 및 기타 동종의 것을 포함하는 염 형태를 제공한다. 염이 유래될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어, 1차, 2차, 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 환형 아민, 염기성 이온교환수지, 및 기타 동종의 것, 구체적으로 예컨대 이소프로필 아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 및 에탄올아민을 포함한다. 1987년 9월 11일 공개된 Johnston 등의 WO 87/05297 (그 전문이 본 명세서에 참고로 편입됨)에 기재된 바와 같이, 많은 이러한 염이 당해 기술에 공지되어 있다.

[0014] 치료 방법

[0015] 일부 구현예에서, 플리나불린은 화학요법 또는 방사선요법 관련된 호중구감소증 (중증 호중구감소증 예컨대 FN 을 포함함)을 완화 또는 치료하는데 효과적일 수 있다. 플리나불린 치료를 받은 환자는 다른 치료 방법 (예를 들어, G-CSF)과 비교할 때 낮은 뼈 통증, 보다 낮은 입원 빈도, 및 사이클 1에서 등급 4 호중구감소증의 보다 낮은 빈도를 나타냈다. 또한, 플리나불린 치료는 또한 다른 치료 방법 (예를 들어, G-CSF)과 비교할 때 최소 또는 낮은 열병 호중구감소증을 초래했다.

[0016] 일부 구현예에서, 플리나불린은 화학요법적 조성물에 의해 야기된 호중구감소증을 줄이거나, 완화시키거나, 또는 예방하기 위해 G-CSF와 함께 사용될 수 있다. 호중구감소증 예방의 이점과 일치하여, 플리나불린을 투여받은 환자는 G-CSF 치료를 덜 필요로할 수 있다.

[0017] 플리나불린 치료를 받은 환자는 화학치료제 용량 감소를 더 적게 요구할 것이다. 플리나불린의 안전성 프로파일은 화학치료제 유도된 호중구감소증 (예를 들어, G-CSF 치료)을 치료 또는 완화하는데 사용되는 다른 약물보다 더 우수하다.

[0018] 플리나불린 치료를 받은 환자는 하기 상태 중 적어도 하나를 나타낼 수 있다: 1) 등급 4 호중구감소증의 보다 낮은 발병률 (절대 호중구수 [ANC] $< 0.5 \times 109/L$); 2) 열병 호중구감소증 (FN)의 보다 낮은 발병률 (ANC $< 0.5 \times 109/L$ 및 체온 $\geq 38.3^\circ\text{C}$); 3) 치료 주기 동안 더 높은 호중구 수; 4) 사이클 1 내지 4에서 문서로 기록된 감염의 보다 낮은 발생률; 5) 치료 주기 동안 FN에 기인한 입원의 보다 낮은 발생과 보다 짧은 기간; 6) 더 나은 건강-관련된 삶의 질. G-CSF 치료 (예를 들어, 페그필그라스팁 또는 필그라스팁)와 비교될 때, 플리나불린 치료는 항생제 사용의 보다 낮은 발생률, 도세탁셀 용량 지연, 용량 감소, 및/또는 용량 중단 of the 보다 낮은 발생률, 유해 사례 (AE)/심각한 유해 사례 (SAE)의 보다 낮은 발생률, 발생, 및 중증도, 뼈 통증의 보다 낮은 발생률, 발생 및 중증도, 더 나은 전신 내성 (물리적 시험 및 안전성 실험실 평가)을 나타냈다.

[0019] 일부 구현예는 제1 화학요법적 조성물 내 하나 이상의 화학치료제에 의해 유도된 호중구감소증을 줄이거나 또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화학요법 치료를 받고 있는 환자에게 플리나불린을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 호중구감소증은 제1 화학요법적 조성물 내 하나의 제제에 의해 유도된다. 일부 구현예에서, 상기 호중구감소증은 제1 화학요법적 조성물 내 2종 이상의 제제에 의해 유도된다. 일부 구현예에서, 상기 호중구감소증은 적어도 하나의 추가의 화학요법적 조성물 내에 존재하는 하나 이상의 화학치료제에 의해 유도된다. 일부 구현예에서, 상기 호중구감소증은 제1 화학요법적 조성물 및 적어도 하나의 추가의 화학요법적 조성물 내 화학치료제에 의해 유도된다. 일부 구현예에서, 상기 호중구감소증은 제1 화학요법적 조성물 및 도세탁셀 내 화학치료제에 의해 유도된다. 일부 구현예에서, 제1 화학요법적 조성물은 타산을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제1 화학요법적 조성물은 도세탁셀을 포함하지 않는다.

[0020] 일부 구현예에서, 플리나불린은 화학요법 치료에서 발생하는 호중구 감소를 예방, 치료 또는 완화하는데 유용하다.

[0021] 일부 구현예는 호중구감소증을 야기하기에 충분한 양으로 하나 이상의 화학요법적 조성물을 투여받은 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은: 환자에 있어 호중구 감소를 경감 또는 예방하는데 효과적인 용량으로 플리나불린을 투여하는 것을 포함한다.

[0022] 일부 구현예는 호중구감소증의 정도를 완화시키고 호중구감소증의 중증 지속기간을 단축시키기 위하여 플리나불린을 사용하는 것에 관한 것이다.

[0023] 일부 구현예에서, 플리나불린의 투여 이전에 대상체의 절대 호중구수 (ANC)는 $500/\text{mm}^3$ 미만이다. 일부 구현예에서, 플리나불린의 투여 이전에 대상체의 ANC는 약 500 내지 약 $1000/\text{mm}^3$ 의 범위 내이다. 일부 구현예에서, 플리나불린의 투여 이전에 대상체의 ANC는 약 1000 내지 약 $1500/\text{mm}^3$ 의 범위 내이다. 일부 구현예에서, 플리나불린의 투여 이전에 대상체의 ANC는 $1500/\text{mm}^3$ 초과이다.

- [0024] 일부 구현예에서, 대상체의 ANC는 폴리나불린의 투여 후 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 100%, 125%, 150%, 또는 175%, 200%의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체의 ANC는 폴리나불린의 투여 후 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 100%, 125%, 150%, 또는 175%, 200% 미만의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체의 ANC는 폴리나불린의 투여 후 약 5% - 40%, 10%-40%, 12.5%-40%, 5% - 50%, 10%-50%, 12.5%-50%, 15%-50%, 17.5%-50%, 20%-50%, 25%-50%, 27.5%-50%, 30%-50%, 5% - 60%, 10%-60%, 12.5%-60%, 15%-60%, 17.5%-60%, 20%-60%, 25%-60%, 27.5%-60%, 30%-60%, 35%-60%, 37.5%-60%, 40%-60%, 45%-70%, 또는 50%-80%의 범위에서 증가를 나타낸다.
- [0025] 일부 구현예에서, 본 대상체는 화학요법 (예를 들어, 제1 화학요법적 조성물) 또는 방사선 요법에 의해 유도된 등급 4 호중구감소증을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 화학요법 (예를 들어, 제1 화학요법적 조성물) 또는 방사선 요법에 의해 유도된 등급 3 호중구감소증을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 화학요법 (예를 들어, 제1 화학요법적 조성물) 또는 방사선 요법에 의해 유도된 등급 2 호중구감소증을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 화학요법 (예를 들어, 제1 화학요법적 조성물) 또는 방사선 요법에 의해 유도된 등급 1 호중구감소증을 갖는다.
- [0026] 일부 구현예는 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 환자를 동정하는 단계; 및 약제학적 유효량의 폴리나불린을 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 환자에 있어서 화학요법 또는 방사선 요법 유도된 호중구감소증을 치료하는 것에 관한 것이다.
- [0027] 일부 구현예는 비-소세포 폐암이 있는 환자를 동정하는 단계; 및 약제학적 유효량의 폴리나불린을 투여하는 단계를 포함하는, 비-소세포 폐암이 있는 대상체에 있어서 화학요법 또는 방사선 요법 유도된 호중구감소증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0028] 일부 구현예는 호르몬 난치성 전이성 전립선암이 있는 환자를 동정하는 단계; 및 약제학적 유효량의 폴리나불린을 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬 난치성 전이성 전립선암이 있는 대상체에 있어서 화학요법 또는 방사선 요법 유도된 호중구감소증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0029] 일부 구현예에서, 호중구감소증은 열병 호중구감소증이다. 일부 구현예에서, 호중구감소증은 약물 유도 호중구감소증이다. 일부 구현예에서, 호중구감소증은 타산-유도된 호중구감소증이다. 일부 구현예에서, 호중구감소증은 사이클로포스파마이드에 의해 유도된다. 일부 구현예에서, 호중구감소증은 시스플라틴에 의해 유도된다. 일부 구현예에서, 호중구감소증은 독소루비신에 의해 유도된다. 일부 구현예에서, 호중구감소증은 토포테칸에 의해 유도된다.
- [0030] 일부 구현예에서, 본 방법은 대상체에게 하나 이상의 추가의 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 제2 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 제3 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 제4 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 제5 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 제6 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 제7 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 제8 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 다양한 구현예에서, 각각의 화학요법적 조성물은 독립적으로 하나 이상의 화학치료제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 화학요법적 조성물은 하나 이상의 다른 화학요법적 조성물과 공통적으로 하나 이상의 화학치료제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학요법적 조성물이 2종 이상의 제제를 포함하는 경우, 본 조성물 내 각각의 제제는 별도로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학요법적 조성물이 2종 이상의 제제를 포함하는 경우, 본 조성물 내 각각의 제제는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0031] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제2 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제2 화학요법적 조성물은 폴리나불린의 투여 후 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제2 화학요법적 조성물은 폴리나불린의 투여 전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 화학요법적 조성물은 폴리나불린과 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물과 동시에 투여될 수 있다.
- [0032] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제3 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제3 화학요법적 조성물은 폴리나불린의 투여 이전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제3 화학

요법적 조성물은 플리나불린의 투여 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제3 화학요법적 조성물은 플리나불린과 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제3 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제3 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제3 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물과 동시에 투여될 수 있다.

[0033] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제4 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제4 화학요법적 조성물은 플리나불린의 투여 이전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제4 화학요법적 조성물은 플리나불린의 투여 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제4 화학요법적 조성물은 플리나불린과 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제4 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제4 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제4 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물과 동시에 투여될 수 있다.

[0034] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제5 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제5 화학요법적 조성물은 플리나불린의 투여 이전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제5 화학요법적 조성물은 플리나불린의 투여 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제5 화학요법적 조성물은 플리나불린과 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제5 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제5 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제5 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물과 동시에 투여될 수 있다.

[0035] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제6 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제6 화학요법적 조성물은 플리나불린의 투여 이전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제6 화학요법적 조성물은 플리나불린의 투여 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제6 화학요법적 조성물은 플리나불린과 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제6 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제6 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제6 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물과 동시에 투여될 수 있다.

[0036] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제7 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제7 화학요법적 조성물은 플리나불린의 투여 이전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제7 화학요법적 조성물은 플리나불린의 투여 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제7 화학요법적 조성물은 플리나불린과 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제7 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제7 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제7 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물과 동시에 투여될 수 있다.

[0037] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제8 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제8 화학요법적 조성물은 플리나불린의 투여 이전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제8 화학요법적 조성물은 플리나불린의 투여 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제8 화학요법적 조성물은 플리나불린과 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제8 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 전에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제8 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제8 화학요법적 조성물은 제1 화학요법적 조성물과 동시에 투여될 수 있다.

[0038] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제1 화학요법적 조성물의 투여 이전에 플리나불린을 투여하는 것; 및 제1 화학요법적 조성물의 투여 후에 추가의 하나 이상의 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 플리나불린의 투여 이전에 제1 화학요법적 조성물을 투여하는 것; 및 플리나불린의 투여 후에 추가의 하나 이상의 화학요법적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 추가의 하나 이상의 화학요법적 조성물의 투여 이전에 제1 화학요법적 조성물을 투여하는 것; 및 추가의 하나 이상의 화학치료제의 투여 후에 플리나불린을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0039] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 각각의 플리나불린, 제1 화학요법적 조성물, 및 추가의 하나 이상의 화학요법적 조성물의 투여 사이에, 약 1분 내지 24시간 사이에서 독립적으로 선택되는, 시간 주기를 포함할 수 있다.

[0040] 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 화학요법적 조성물 (예를 들어, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 또는 제8 화학요법적 조성물)은 메토티렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴, MVAC (메토티렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴), 도세탁셀, 트라스투주맙, 사이클로포스파마이드, 파클리탁셀, 고밀도-용량 AC

에 이은 T (즉, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 파클리탁셀), TAC (도세탁셀, 독소루비신, 사이클로포스파마이드), 플루오로우라실, 블레오마이신, 에토포시드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, BEACOPP (블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손), 젬시타빈, 이포스파마이드, 카보플라틴, ICE (이포스파마이드, 카보플라틴, 에토포시드), 리톡시맙, RICE (리톡시맙, 이포스파마이드, 카보플라틴, 에토포시드), CHOP-14 (사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손), 메스나, 노반트론, MINE (메스나, 이포스파마이드, 노반트론, 에토포시드), 텍사메타손, 사이타라빈 DHAP (텍사메타손, 시스플라틴, 사이타라빈), 메틸프레드니솔론, ESHAP (에토포시드, 메틸프레드니솔론, 시스플라틴, 사이타라빈), HyperCVAD 및 리톡시맙 (사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손, 리톡시맙), 다카바진, 빈블라스틴, 다카바진-기재 조합 (다카바진, 시스플라틴, 빈블라스틴), IL-2 및 인터페론 알파와 함께 다카바진-기재 조합 (다카바진, 시스플라틴, 빈블라스틴, IL-2, 인터페론 알파), 토포테칸, MAID (메스나, 독소루비신, 이포스파민, 다카바진), VeIP (빈블라스틴, 이포스파마이드, 시스플라틴), VIP (에토포시드, 이포스파마이드, 시스플라틴), TIP (파클리탁셀, 이포스파마이드, 시스플라틴), 젬시타빈, CMF 클래식 (사이클로포스파마이드, 메토티렉세이트, 플루오로우라실), AC (독소루비신, 사이클로포스파마이드), FEC (플루오로우라실, 에피루비신, 사이클로포스파마이드), TC (도세탁셀, 사이클로포스파마이드), 시스플라틴/토포테칸, 파클리탁셀/시스플라틴, 이리코테칸, FOLFOX (플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴), 이리코테칸/시스플라틴, 에피루비신/시스플라틴/5-플루오로우라실, 에피루비신/시스플라틴/카페시타빈, DT-PACE (텍사메타손/탈리도마이드/시스플라틴/독소루비신/사이클로포스파마이드/에토포시드), ET-PACE 및 보르테조미, EPOCH (에토포시드, 프레드니손, 빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 독소루비신), GDP (젬시타빈, 텍사메타손, 시스플라틴), GDP 및 리톡시맙, FMR (플루다라빈, 미토잔트론, 리톡시맙, CHOP 및 리톡시맙 (사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 리톡시맙), 시스플라틴/파클리탁셀, 시스플라틴/비노렐빈, 시스플라틴/도세탁셀, 시아플라틴/에토포시드, 카보플라틴/파클리탁셀, 카보플라틴/도세탁셀, FOLFIRINOX (5-FU/류코보린, 이리노테칸 및 옥살리플라틴), 카바지탁셀, 에토포시드/카보플라틴, 에토포시드/시스플라틴으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 독립적으로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 화학요법적 조성물 (예를 들어, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 또는 제8 화학요법적 조성물)은 메토티렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴, 도세탁셀, 트라스투주맙, 사이클로포스파마이드, 파클리탁셀, 플루오로우라실, 블레오마이신, 에토포시드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 젬시타빈, 이포스파마이드, 카보플라틴, 메스나, 노반트론, 사이타라빈 메틸프레드니솔론, 리톡시맙 다카바진, 빈블라스틴, 토포테칸, 젬시타빈, 이리코테칸, 에피루비신, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 보르테조미, 및 카바지탁셀로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 독립적으로 포함할 수 있다.

[0041]

일부 구현예에서, 제1 화학요법적 조성물은 메토티렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴, MVAC (메토티렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴), 트라스투주맙, 사이클로포스파마이드, 고밀도-용량 AC에 이은 T (즉, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 파클리탁셀), 플루오로우라실, 블레오마이신, 에토포시드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, BEACOPP (블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손), 젬시타빈, 이포스파마이드, 카보플라틴, ICE (이포스파마이드, 카보플라틴, 에토포시드), 리톡시맙, RICE (리톡시맙, 이포스파마이드, 카보플라틴, 에토포시드), CHOP-14 (사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손), 메스나, 노반트론, MINE (메스나, 이포스파마이드, 노반트론, 에토포시드), 텍사메타손, 사이타라빈 DHAP (텍사메타손, 시스플라틴, 사이타라빈), 메틸프레드니솔론, ESHAP (에토포시드, 메틸프레드니솔론, 시스플라틴, 사이타라빈), HyperCVAD 및 리톡시맙 (사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손, 리톡시맙), 다카바진, 빈블라스틴, 다카바진-기재 조합 (다카바진, 시스플라틴, 빈블라스틴), IL-2 및 인터페론 알파와 함께 다카바진-기재 조합 (다카바진, 시스플라틴, 빈블라스틴, IL-2, 인터페론 알파), 토포테칸, MAID (메스나, 독소루비신, 이포스파민, 다카바진), VeIP (빈블라스틴, 이포스파마이드, 시스플라틴), VIP (에토포시드, 이포스파마이드, 시스플라틴), TIP (파클리탁셀, 이포스파마이드, 시스플라틴)로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 젬시타빈, CMF 클래식 (사이클로포스파마이드, 메토티렉세이트, 플루오로우라실), AC (독소루비신, 사이클로포스파마이드), FEC (플루오로우라실, 에피루비신, 사이클로포스파마이드), 시스플라틴/토포테칸, 파클리탁셀/시스플라틴, 이리코테칸, FOLFOX (플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴), 이리코테칸/시스플라틴, 에피루비신/시스플라틴/5-플루오로우라실, 에피루비신/시스플라틴/카페시타빈, DT-PACE (텍사메타손/탈리도마이드/시스플라틴/독소루비신/사이클로포스파마이드/에토포시드), ET-PACE 및 보르테조미, EPOCH (에토포시드, 프레드니손, 빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 독소루비신), GDP (젬시타빈, 텍사메타손, 시스플라틴), GDP 및 리톡시맙, FMR (플루다라빈, 미토잔트론, 리톡시맙, CHOP 및 리톡시맙 (사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니

손, 리톡시맵), 시스플라틴/파클리탁셀, 시스플라틴/비노렐빈, 시아플라틴/에토포시드, 카보플라틴/파클리탁셀, FOLFIRINOX (5-FU/류코보린, 이리노테칸 및 옥살리플라틴), 카바지탁셀, 에토포시드/카보플라틴, 에토포시드/시스플라틴. 일부 구현예에서, 제1 화학요법적 조성물은 메토크세이트, 빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴, 트라스투주맵, 사이클로포스파마이드, 플루오로우라실, 블레오마이신, 에토포시드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 젬시타빈, 이포스파마이드, 카보플라틴, 메스나, 노반트론, 사이타라빈, 메틸프레드니솔론, 리톡시맵, 다카바진, 빈블라스틴, 토포테칸, 젬시타빈, 이리코테칸, 에피루비신, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 및 보르테조미드로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 포함할 수 있다.

[0042]

일부 구현예는 약 1 mg/m² 내지 약 50 mg/m²의 범위인 용량으로 폴리나불린을 투여하는 것을 포함하는 호중구 생존을 자극하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 폴리나불린은 체표면적의 m² 당 약 1-50 mg 범위인 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 폴리나불린은 체표면적의 m² 당 약 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-13, 1-13.75, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-22.5, 1-25, 1-27.5, 1-30, 1.5-2, 1.5-3, 1.5-4, 1.5-5, 1.5-6, 1.5-7, 1.5-8, 1.5-9, 1.5-10, 1.5-11, 1.5-12, 1.5-13, 1.5-13.75, 1.5-14, 1.5-15, 1.5-16, 1.5-17, 1.5-18, 1.5-19, 1.5-20, 1.5-22.5, 1.5-25, 1.5-27.5, 1.5-30, 2.5-2, 2.5-3, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-8, 2.5-9, 2.5-10, 2.5-11, 2.5-12, 2.5-13, 2.5-13.75, 2.5-14, 2.5-15, 2.5-16, 2.5-17, 2.5-18, 2.5-19, 2.5-20, 2.5-22.5, 2.5-25, 2.5-27.5, 2.5-30, 2.5-7.5, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 3-13.75, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-22.5, 3-25, 3-27.5, 3-30, 3.5-6.5, 3.5-13.75, 3.5-15, 2.5-17.5, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 4-13, 4-13.75, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-20, 4-22.5, 4-25, 4-27.5, 4-30, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-13.75, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-22.5, 5-25, 5-27.5, 5-30, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-13.75, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 6-20, 6-22.5, 6-25, 6-27.5, 6-30, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-13.75, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 7-22.5, 7-25, 7-27.5, 7-30, 7.5-12.5, 7.5-13.5, 7.5-15, 8-9, 8-10, 8-11, 8-12, 8-13, 8-13.75, 8-14, 8-15, 8-16, 8-17, 8-18, 8-19, 8-20, 8-22.5, 8-25, 8-27.5, 8-30, 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-13.75, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20, 9-22.5, 9-25, 9-27.5, 9-30, 10-11, 10-12, 10-13, 10-13.75, 10-14, 10-15, 10-16, 10-17, 10-18, 10-19, 10-20, 10-22.5, 10-25, 10-27.5, 10-30, 11.5-15.5, 12.5-14.5, 7.5-22.5, 8.5-32.5, 9.5-15.5, 15.5-24.5, 5-35, 17.5-22.5, 22.5-32.5, 25-35, 25.5-24.5, 27.5-32.5, 2-20, t 2.5-22.5, 또는 9.5-21.5 mg 범위인 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 폴리나불린은 체표면적의 m² 당 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 mg 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 폴리나불린은 체표면적의 m² 당 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 mg 미만의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본 폴리나불린은 체표면적의 m² 당 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 mg 초과 용량으로 투여된다.

[0043]

일부 구현예에서, 폴리나불린 용량은 약 5 mg - 300 mg, 5 mg -200 mg, 7.5 mg - 200 mg, 10 mg - 100 mg, 15 mg - 100 mg, 20 mg - 100 mg, 30 mg - 100 mg, 40 mg - 100 mg, 10 mg - 80 mg, 15 mg - 80 mg, 20 mg - 80 mg, 30 mg - 80 mg, 40 mg - 80 mg, 10 mg - 60 mg, 15 mg - 60 mg, 20 mg - 60 mg, 30 mg - 60 mg, 또는 약 40 mg - 60 mg이다. 일부 구현예에서, 투여된 폴리나불린은 약 20 mg - 60 mg, 27 mg - 60 mg, 20 mg - 45 mg, 또는 27 mg - 45 mg이다. 일부 구현예에서, 투여된 폴리나불린은 약 5 mg-7.5 mg, 5 mg-9 mg, 5 mg-10 mg, 5 mg-12mg, 5mg-14mg, 5mg-15 mg, 5 mg-16 mg, 5 mg-18 mg, 5 mg-20 mg, 5 mg-22 mg, 5 mg-24 mg, 5 mg-26 mg, 5 mg-28mg, 5mg-30mg, 5mg-32mg, 5mg-34mg, 5mg-36mg, 5mg-38mg, 5mg-40mg, 5mg-42mg, 5mg-44mg, 5mg-46mg, 5mg-48mg, 5mg-50mg, 5mg-52mg, 5mg-54mg, 5mg-56mg, 5mg-58mg, 5mg-60mg, 7 mg-7.7 mg, 7 mg-9 mg, 7 mg-10 mg, 7 mg-12mg, 7mg-14mg, 7mg-15 mg, 7 mg-16 mg, 7 mg-18 mg, 7 mg-20 mg, 7 mg-22 mg, 7 mg-24 mg, 7 mg-26 mg, 7 mg-28mg, 7mg-30mg, 7mg-32mg, 7mg-34mg, 7mg-36mg, 7mg-38mg, 7mg-40mg, 7mg-42mg, 7mg-44mg, 7mg-

46mg, 7mg-48mg, 7mg-50mg, 7mg-52mg, 7mg-54mg, 7mg-56mg, 7mg-58mg, 7mg-60mg, 9 mg-10 mg, 9 mg-12mg, 9mg-14mg, 9mg-15 mg, 9 mg-16 mg, 9 mg-18 mg, 9 mg-20 mg, 9 mg-22 mg, 9 mg-24 mg, 9 mg-26 mg, 9 mg-28mg, 9mg-30mg, 9mg-32mg, 9mg-34mg, 9mg-36mg, 9mg-38mg, 9mg-40mg, 9mg-42mg, 9mg-44mg, 9mg-46mg, 9mg-48mg, 9mg-50mg, 9mg-52mg, 9mg-54mg, 9mg-56mg, 9mg-58mg, 9mg-60mg, 10 mg-12mg, 10mg-14mg, 10mg-15 mg, 10 mg-16 mg, 10 mg-18 mg, 10 mg-20 mg, 10 mg-22 mg, 10 mg-24 mg, 10 mg-26 mg, 10 mg-28mg, 10mg-30mg, 10mg-32mg, 10mg-34mg, 10mg-36mg, 10mg-38mg, 10mg-40mg, 10mg-42mg, 10mg-44mg, 10mg-46mg, 10mg-48mg, 10mg-50mg, 10mg-52mg, 10mg-54mg, 10mg-56mg, 10mg-58mg, 10mg-60mg, 12mg-14mg, 12mg-15 mg, 12 mg-16 mg, 12 mg-18 mg, 12 mg-20 mg, 12 mg-22 mg, 12 mg-24 mg, 12 mg-26 mg, 12 mg-28mg, 12mg-30mg, 12mg-32mg, 12mg-34mg, 12mg-36mg, 12mg-38mg, 12mg-40mg, 12mg-42mg, 12mg-44mg, 12mg-46mg, 12mg-48mg, 12mg-50mg, 12mg-52mg, 12mg-54mg, 12mg-56mg, 12mg-58mg, 12mg-60mg, 15 mg-16 mg, 15 mg-18 mg, 15 mg-20 mg, 15 mg-22 mg, 15 mg-24 mg, 15 mg-26 mg, 15 mg-28mg, 15mg-30mg, 15mg-32mg, 15mg-34mg, 15mg-36mg, 15mg-38mg, 15mg-40mg, 15mg-42mg, 15mg-44mg, 15mg-46mg, 15mg-48mg, 15mg-50mg, 15mg-52mg, 15mg-54mg, 15mg-56mg, 15mg-58mg, 15mg-60mg, 17 mg-18 mg, 17 mg-20 mg, 17 mg-22 mg, 17 mg-24 mg, 17 mg-26 mg, 17 mg-28mg, 17mg-30mg, 17mg-32mg, 17mg-34mg, 17mg-36mg, 17mg-38mg, 17mg-40mg, 17mg-42mg, 17mg-44mg, 17mg-46mg, 17mg-48mg, 17mg-50mg, 17mg-52mg, 17mg-54mg, 17mg-56mg, 17mg-58mg, 17mg-60mg, 20 mg-22 mg, 20 mg-24 mg, 20 mg-26 mg, 20 mg-28mg, 20mg-30mg, 20mg-32mg, 20mg-34mg, 20mg-36mg, 20mg-38mg, 20mg-40mg, 20mg-42mg, 20mg-44mg, 20mg-46mg, 20mg-48mg, 20mg-50mg, 20mg-52mg, 20mg-54mg, 20mg-56mg, 20mg-58mg, 20mg-60mg, 22 mg-24 mg, 22 mg-26 mg, 22 mg-28mg, 22mg-30mg, 22mg-32mg, 22mg-34mg, 22mg-36mg, 22mg-38mg, 22mg-40mg, 22mg-42mg, 22mg-44mg, 22mg-46mg, 22mg-48mg, 22mg-50mg, 22mg-52mg, 22mg-54mg, 22mg-56mg, 22mg-58mg, 22mg-60mg, 25 mg-26 mg, 25 mg-28mg, 25mg-30mg, 25mg-32mg, 25mg-34mg, 25mg-36mg, 25mg-38mg, 25mg-40mg, 25mg-42mg, 25mg-44mg, 25mg-46mg, 25mg-48mg, 25mg-50mg, 25mg-52mg, 25mg-54mg, 25mg-56mg, 25mg-58mg, 25mg-60mg, 27 mg-28mg, 27mg-30mg, 27mg-32mg, 27mg-34mg, 27mg-36mg, 27mg-38mg, 27mg-40mg, 27mg-42mg, 27mg-44mg, 27mg-46mg, 27mg-48mg, 27mg-50mg, 27mg-52mg, 27mg-54mg, 27mg-56mg, 27mg-58mg, 27mg-60mg, 30mg-32mg, 30mg-34mg, 30mg-36mg, 30mg-38mg, 30mg-40mg, 30mg-42mg, 30mg-44mg, 30mg-46mg, 30mg-48mg, 30mg-50mg, 30mg-52mg, 30mg-54mg, 30mg-56mg, 30mg-58mg, 30mg-60mg, 33mg-34mg, 33mg-36mg, 33mg-38mg, 33mg-40mg, 33mg-42mg, 33mg-44mg, 33mg-46mg, 33mg-48mg, 33mg-50mg, 33mg-52mg, 33mg-54mg, 33mg-56mg, 33mg-58mg, 33mg-60mg, 36mg-38mg, 36mg-40mg, 36mg-42mg, 36mg-44mg, 36mg-46mg, 36mg-48mg, 36mg-50mg, 36mg-52mg, 36mg-54mg, 36mg-56mg, 36mg-58mg, 36mg-60mg, 40mg-42mg, 40mg-44mg, 40mg-46mg, 40mg-48mg, 40mg-50mg, 40mg-52mg, 40mg-54mg, 40mg-56mg, 40mg-58mg, 40mg-60mg, 43mg-46mg, 43mg-48mg, 43mg-50mg, 43mg-52mg, 43mg-54mg, 43mg-56mg, 43mg-58mg, 42mg-60mg, 45mg-48mg, 45mg-50mg, 45mg-52mg, 45mg-54mg, 45mg-56mg, 45mg-58mg, 45mg-60mg, 48mg-50mg, 48mg-52mg, 48mg-54mg, 48mg-56mg, 48mg-58mg, 48mg-60mg, 50mg-52mg, 50mg-54mg, 50mg-56mg, 50mg-58mg, 50mg-60mg, 52mg-54mg, 52mg-56mg, 52mg-58mg, 또는 52mg-60mg 이다. 일부 구현예에서, 플리나볼린 용량은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 12.5 mg, 약 13.5 mg, 약 15 mg, 약 17.5 mg, 약 20 mg, 약 22.5 mg, 약 25 mg, 약 27 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150mg, 또는 약 200 mg 초과이다. 일부 구현예에서, 플리나볼린 용량은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 12.5 mg, 약 13.5 mg, 약 15 mg, 약 17.5 mg, 약 20 mg, 약 22.5 mg, 약 25 mg, 약 27 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150mg, 또는 약 200 mg 미만 정도이다.

[0044] 화학요법적 조성물 또는 화학치료제는 치료에 적합한 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 2-5일에 걸쳐 분할 용량으로 약 40-50 mg/kg의 범위인 용량으로 하나 이상의 화학치료제 (예를 들어, 시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 토포테칸)를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 주기당 2-5일에 걸쳐 약 10-30, 5-100, 10-200, 10-100, 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 20-200, 20-100, 20-90, 20-80, 20-70, 20-60, 20-50, 20-40, 20-30, 30-200, 30-100, 30-90, 30-80, 30-70, 30-60, 30-50, 30-40, 40-200, 40-100, 40-90, 40-80, 40-70, 40-60, 40-50, 50-300, 50-200, 50-100, 50-90, 50-80, 50-70, 50-60, 60-300, 60-200, 60-100, 60-90, 60-80, 60-70, 70-300, 70-200, 70-100, 70-90, 70-80, 80-300, 80-200, 80-100, 80-90, 또는 90-300, 90-200, 90-100, 100-500, 100-400, 100-300, 또는 100-200 mg/kg의 범위인 용량으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 7-10일에 걸쳐 분할 용량으로 약 10-15 mg/kg 또는 매주 2회 3-5 mg/kg의 범위인 용량으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 매주 2회 약 10-30, 5-100, 10-200, 10-100, 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-

40, 10-30, 10-20, 20-200, 20-100, 20-90, 20-80, 20-70, 20-60, 20-50, 20-40, 20-30, 30-200, 30-100, 30-90, 30-80, 30-70, 30-60, 30-50, 30-40, 40-200, 40-100, 40-90, 40-80, 40-70, 40-60, 40-50, 50-300, 50-200, 50-100, 50-90, 50-80, 50-70, 50-60, 60-300, 60-200, 60-100, 60-90, 60-80, 60-70, 70-300, 70-200, 70-100, 70-90, 70-80, 80-300, 80-200, 80-100, 80-90, 또는 90-300, 90-200, 90-100, 100-500, 100-400, 100-300, 또는 100-200 mg/kg의 범위인 용량으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 초기 용량 및 유지 용량 둘 모두에 대해 1일당 약 1-5 mg/kg의 범위인 용량으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 것을 포함한다.

[0045] 일부 구현예에서, 본 방법은 주기당 5일에 대해 매일 약 10-30, 5-100, 10-200, 10-100, 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 20-200, 20-100, 20-90, 20-80, 20-70, 20-60, 20-50, 20-40, 20-30, 30-200, 30-100, 30-90, 30-80, 30-70, 30-60, 30-50, 30-40, 40-200, 40-100, 40-90, 40-80, 40-70, 40-60, 40-50, 50-300, 50-200, 50-100, 50-90, 50-80, 50-70, 50-60, 60-300, 60-200, 60-100, 60-90, 60-80, 60-70, 70-300, 70-200, 70-100, 70-90, 70-80, 80-300, 80-200, 80-100, 80-90, 또는 90-300, 90-200, 90-100, 100-500, 100-400, 100-300, 또는 100-200 mg/m²의 범위인 용량으로 하나 이상의 화학치료제 (예를 들어, 시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 토포테칸)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 매 4주 마다 1회 주기당 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 또는 1000 mg/m²의 용량으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 방사선 요법에 대한 이전 노출 및/또는 이전 화학요법의 정도에 의존하여 매 3 내지 4주 마다 1회 주기당 10-30, 5-100, 10-200, 10-100, 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 20-200, 20-100, 20-90, 20-80, 20-70, 20-60, 20-50, 20-40, 20-30, 30-200, 30-100, 30-90, 30-80, 30-70, 30-60, 30-50, 30-40, 40-200, 40-100, 40-90, 40-80, 40-70, 40-60, 40-50, 50-300, 50-200, 50-100, 50-90, 50-80, 50-70, 50-60, 60-300, 60-200, 60-100, 60-90, 60-80, 60-70, 70-300, 70-200, 70-100, 70-90, 70-80, 80-300, 80-200, 80-100, 80-90, 또는 90-300, 90-200, 90-100, 100-500, 100-400, 100-300, 또는 100-200 mg/m²의 용량으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 매 4주 마다 반복된 주기당 50 mg/m²의 용량으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 매 3주 또는 매 4주 주기당 약 10-30, 5-100, 10-200, 10-100, 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 20-200, 20-100, 20-90, 20-80, 20-70, 20-60, 20-50, 20-40, 20-30, 30-200, 30-100, 30-90, 30-80, 30-70, 30-60, 30-50, 30-40, 40-200, 40-100, 40-90, 40-80, 40-70, 40-60, 40-50, 50-300, 50-200, 50-100, 50-90, 50-80, 50-70, 50-60, 60-300, 60-200, 60-100, 60-90, 60-80, 60-70, 70-300, 70-200, 70-100, 70-90, 70-80, 80-300, 80-200, 80-100, 80-90, 또는 90-300, 90-200, 90-100, 100-500, 100-400, 100-300, 또는 100-200 mg/m²의 범위인 용량으로 하나 이상의 화학치료제 (예를 들어, 시스플라틴)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 매 3주 또는 매 4주 마다 1회 주기당 30-70 또는 40-60 mg/m²의 용량으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 1 초과 화학치료제가 환자에게 투여될 때, 투여된 각각의 화학치료제의 용량은 본 명세서에 기재된 임의의 하나의 용량 범위로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0046] 일부 구현예에서, 하나 이상의 화학치료제는 1회분 당 약 10-30, 5-100, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 20-500, 20-400, 20-300, 20-200, 20-100, 20-90, 20-80, 20-70, 20-60, 20-50, 20-40, 20-30, 30-500, 30-400, 30-300, 30-200, 30-100, 30-90, 30-80, 30-70, 30-60, 30-50, 30-40, 40-500, 40-400, 40-300, 40-200, 40-100, 40-90, 40-80, 40-70, 40-60, 40-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100, 50-90, 50-80, 50-70, 50-60, 60-500, 60-400, 60-300, 60-200, 60-100, 60-90, 60-80, 60-70, 70-500, 70-400, 70-300, 70-200, 70-100, 70-90, 70-80, 80-500, 80-400, 80-300, 80-200, 80-100, 80-90, 90-500, 90-400, 90-300, 90-200, 90-100, 100-500, 100-400, 100-300, 또는 100-200 mg의 양으로 투여된다.

[0047] 일부 구현예에서, 본 플리나볼린은 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여 이전에 투여된다. 일부 구현예에서, 본 플리나볼린은 화학치료제 또는 화학요법적 조성물과 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 본 플리나볼린은 화학치료제가 투여된 이후 또는 화학요법적 조성물 후에 투여된다.

[0048] 일부 구현예에서, 본 플리나볼린은 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여 후 약 1분, 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간,

10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 24시간, 30시간, 36시간, 40시간, 또는 48시간에 투여된다. 일부 구현예에서, 본 폴리나불린은 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여 후 약 1분, 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 30시간, 36시간, 40시간, 또는 48시간 미만 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 본 폴리나불린은 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여 후 약 1분, 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간 30시간, 36시간, 40시간, 또는 48시간 초과 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 본 폴리나불린은 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여 후 약 1분-5분, 1분-10분, 1분-15분, 1분-20분, 1분-25분, 1분-30분, 0.25시간-0.5시간, 0.25-0.75시간, 0.25-1시간, 0.5시간-1시간, 0.5시간-2시간, 0.5시간-2.5시간, 1시간-2시간, 1시간-3시간, 1시간-5시간, 1시간-24시간, 1분-24시간, 또는 1분-2시간, 1일- 2일, 1일 - 3일, 1일-4일, 1일-5일, 또는 1일-6일 후에 투여된다.

[0049]

일부 구현예에서, 폴리나불린이 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 투여 이전에 투여될 때, 본 폴리나불린은 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여 전 약 1분-5분, 1분-10분, 1분-15분, 1분-20분, 1분-25분, 1분-30분, 0.25시간-0.5시간, 0.25-0.75시간, 0.25-1시간, 0.5시간-1시간, 0.5시간-2시간, 0.5시간-2.5시간, 1시간-2시간, 1시간-3시간, 1시간-5시간, 1시간-24시간, 1분-1시간, 1분-2시간, 1분-5시간, 1분-24시간, 1일- 2일, 1일 - 3일, 1일-4일, 1일-5일, 또는 1일-6일에 투여된다. 일부 구현예에서, 본 폴리나불린은 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여 전 약 1분, 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 30시간, 36시간, 40시간, 48시간, 4일, 5일, 6일, 또는 7일에 투여된다. 일부 구현예에서, 본 폴리나불린은 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여 전 약 1분, 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 30시간, 36시간, 40시간, 48시간, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 미만 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 본 폴리나불린은 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여 전 약 1분, 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 30시간, 36시간, 40시간, 48시간, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 초과 후에 투여된다.

[0050]

일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매 3주 마다 1회의 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주 마다 1회의 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주 마다 2회의 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주의 치료 주기에서 매 1주 마다 1회의 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주의 치료 주기에서 매 1주 마다 2회의 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 21-일 치료 주기 중 1일차, 8일차, 및 15일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여는 폴리나불린을 투여하기 이전에 화학치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여는 폴리나불린을 투여한 후에 화학치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여는 폴리나불린과 동시에 화학치료제를 투여하는 것을 포함한다. 이 단락에 기재된 화학요법적 조성물은 독립적으로 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 또는 제8 화학요법적 조성물일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 1주 동안 그 주의 매일 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 2주, 3주, 또는 4주 동안 그 주의 매일 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차 및 2일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차 및 3일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 폴리나불린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예

에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차, 3일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 플리나볼린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차, 3일차 및 4일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 플리나볼린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 및 5일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 플리나볼린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 및 6일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 플리나볼린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 3일차 및 5일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 및 플리나볼린의 공동-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물은 동일 또는 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물은 나머지의 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물과 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물은 제2 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물과 동일하거나 또는 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물은 제3 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물과 동일하거나 또는 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물은 제4 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물과 동일하거나 또는 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물은 제5 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물과 동일하거나 또는 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물은 제6 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물과 동일하거나 또는 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물은 제7 투여 일에 사용된 화학요법적 조성물과 동일하거나 또는 상이하다.

[0051]

일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매 3주마다 1회의 화학치료제 또는 화학요법적 조성물 (예를 들어, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 또는 제8)의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주마다 1회의 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주마다 2회의 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주의 치료 주기에서 매 1주마다 1회의 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주의 치료 주기에서 매 1주마다 2회의 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주의 치료 주기에서 매주 3회 (예를 들어, 1, 2, 3일차, 또는 1, 3, 5일차)의 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 21-일 치료 주기 중 1일차, 8일차, 및 15일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 이 단락에 기재된 화학요법적 조성물은 독립적으로 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 또는 제8 화학요법적 조성물일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 1주 동안 그 주의 매일 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 2주, 3주, 또는 4주 동안 그 주의 매일 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차 및 2일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차 및 3일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 3일차, 5일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차, 3일차, 및 4일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 및 5일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다. 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 및 6일차에 화학치료제 또는 화학요법적 조성물의 투여를 포함한다.

[0052]

일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매 3주마다 1회의 플리나볼린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주마다 1회의 플리나볼린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주마다 2회의 플리나볼린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주의 치료 주기에서 매 1주마다 1회의 플리나볼린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주의 치료 주기에서 매 1주마다 2회의 플리나볼린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주의 치료 주기에서 매 1주마다 3회 (예를 들어, 1, 2, 3일차, 또는 1, 3, 5일차)의 플리나볼린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 21-일 치료 주기 중 1일차, 8일차, 및 15일차에 플리나볼린의 투여를 포함한다. 이 단락에 기재된 화학요법적 조성물은 독립적으로 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 또는 제8 화학요법적 조성물일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄

은 1주 동안 그 주의 매일 플리나불린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 2주, 3주, 또는 4주 동안 그 주의 매일 플리나불린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차에 플리나불린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차 및 2일차에 플리나불린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차, 및 3일차에 플리나불린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 3일차, 5일차에 플리나불린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차, 3일차, 및 4일차에 플리나불린의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 및 5일차에 플리나불린의 투여를 포함한다. 치료 스케줄은 매주 치료에서 1일차, 2일차, 3일차, 4일차, 5일차, 및 6일차에 플리나불린의 투여를 포함한다.

[0053] 치료 주기는 처방이 임상적으로 용인되는 한 반복될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학치료제 및 플리나불린에 대한 치료 주기는 n 회 반복되고, 여기서 n 은 2 내지 30의 범위인 정수이다. 일부 구현예에서, n 은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 일부 구현예에서, 새로운 치료 주기는 이전의 치료 주기의 완료 직후에 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 새로운 치료 주기는 이전의 치료 주기의 완료 일정 기간 후에 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 새로운 치료 주기는 이전의 치료 주기의 완료 후 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 또는 7주 후에 발생할 수 있다.

[0054] 일부 구현예에서, 플리나불린의 사용은 등급 1 또는 2 호중구감소증의 발병률을 적어도 약 5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 25%, 27.5%, 30%, 32.5%, 35%, 37.5%, 40%, 42.5%, 45%, 47.5%, 50%, 52.5%, 55%, 57.5%, 60%, 62.5%, 65%, 67.5%, 70%, 72.5%, 75%, 77.5%, 80%, 82.5%, 85%, 87.5%, 90%, 95%, 또는 100% 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나불린의 사용은 등급 3 또는 4 호중구감소증의 발병률을 적어도 약 5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 25%, 27.5%, 30%, 32.5%, 35%, 37.5%, 40%, 42.5%, 45%, 47.5%, 50%, 52.5%, 55%, 57.5%, 60%, 62.5%, 65%, 67.5%, 70%, 72.5%, 75%, 77.5%, 80%, 82.5%, 85%, 87.5%, 90%, 95%, 또는 100% 미만 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나불린의 사용은 등급 3 또는 4 호중구감소증의 발병률을 약 5%-40%, 10%-40%, 12.5%-40%, 5%-50%, 10%-50%, 12.5%-50%, 15%-50%, 17.5%-50%, 20%-50%, 25%-50%, 27.5%-50%, 30%-50%, 5%-60%, 10%-60%, 12.5%-60%, 15%-60%, 17.5%-60%, 20%-60%, 25%-60%, 27.5%-60%, 30%-60%, 35%-60%, 37.5%-60%, 40%-60%, 45%-70%, 또는 50%-80%의 범위로 감소시킬 수 있다.

[0055] 일부 구현예에서, 플리나불린의 사용은 등급 3 또는 4 호중구감소증의 발병률을 감소시키는데 있어서 G-CSF (예를 들어, 페그필그라스티)의 사용보다 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350%, 400%, 450%, 또는 500% 더 효과적일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나불린의 사용은 등급 3 또는 4 호중구감소증의 발병률을 감소시키는데 있어서 G-CSF (예를 들어, 페그필그라스티)의 사용보다 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350%, 400%, 450%, 또는 500% 초과로 더 효과적일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나불린의 사용은 등급 3 또는 4 호중구감소증의 발병률을 감소시키는데 있어서 G-CSF (예를 들어, 페그필그라스티)의 사용보다 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350%, 400%, 450%, 또는 500% 초과로 더 효과적일 수 있다.

[0056] 일부 구현예에서, 플리나불린의 사용은 중증 호중구감소증의 지속기간을 약 5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 25%, 27.5%, 30%, 32.5%, 35%, 37.5%, 40%, 42.5%, 45%, 47.5%, 50%, 52.5%, 55%, 57.5%, 60%, 62.5%, 65%, 67.5%, 70%, 72.5%, 75%, 77.5%, 80%, 82.5%, 85%, 87.5%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 10배, 11배, 12배, 13배, 14배, 15배, 또는 16배 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나불린의 사용은 중증 호중구감소증의 지속기간을 약 5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 25%, 27.5%, 30%, 32.5%, 35%, 37.5%, 40%, 42.5%, 45%, 47.5%, 50%, 52.5%, 55%, 57.5%, 60%, 62.5%, 65%, 67.5%, 70%, 72.5%, 75%, 77.5%, 80%, 82.5%, 85%, 87.5%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%,

200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350% 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 10배, 11배, 12배, 13배, 14배, 15배, 또는 16배 초과로 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나볼린의 사용은 중증 호중구감소증의 지속기간을 약 5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 25%, 27.5%, 30%, 32.5%, 35%, 37.5%, 40%, 42.5%, 45%, 47.5%, 50%, 52.5%, 55%, 57.5%, 60%, 62.5%, 65%, 67.5%, 70%, 72.5%, 75%, 77.5%, 80%, 82.5%, 85%, 87.5%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350% 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 10배, 11배, 12배, 13배, 14배, 15배, 또는 16배 미만으로 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나볼린의 사용은 중증 호중구감소증의 지속기간을 약 5%-15배, 20%-10배, 또는 50%-500%의 범위에서 감소시킬 수 있다.

[0057] 일부 구현예에서, 플리나볼린은 중증 호중구감소증의 지속기간을 감소시키는데 있어서 G-CSF (예를 들어, 페그필그라스티م)보다 약 5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 25%, 27.5%, 30%, 32.5%, 35%, 37.5%, 40%, 42.5%, 45%, 47.5%, 50%, 52.5%, 55%, 57.5%, 60%, 62.5%, 65%, 67.5%, 70%, 72.5%, 75%, 77.5%, 80%, 82.5%, 85%, 87.5%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350% 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 10배, 11배, 12배, 13배, 14배, 15배, 또는 16배 더 효과적일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 중증 호중구감소증의 지속기간을 감소시키는데 있어서 G-CSF (예를 들어, 페그필그라스티م)보다 약 5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 25%, 27.5%, 30%, 32.5%, 35%, 37.5%, 40%, 42.5%, 45%, 47.5%, 50%, 52.5%, 55%, 57.5%, 60%, 62.5%, 65%, 67.5%, 70%, 72.5%, 75%, 77.5%, 80%, 82.5%, 85%, 87.5%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350% 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 10배, 11배, 12배, 13배, 14배, 15배, 또는 16배 초과로 더 효과적일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 중증 호중구감소증의 지속기간을 감소시키는데 있어서 G-CSF (예를 들어, 페그필그라스티م)보다 약 5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 25%, 27.5%, 30%, 32.5%, 35%, 37.5%, 40%, 42.5%, 45%, 47.5%, 50%, 52.5%, 55%, 57.5%, 60%, 62.5%, 65%, 67.5%, 70%, 72.5%, 75%, 77.5%, 80%, 82.5%, 85%, 87.5%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350% 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 10배, 11배, 12배, 13배, 14배, 15배, 또는 16배 미만 더 효과적일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나볼린은 중증 호중구감소증의 지속기간을 감소시키는데 있어서 G-CSF (예를 들어, 페그필그라스티م)보다 약 5%-15배, 20%-10배, 또는 50%-500%의 범위에서 더 효과적일 수 있다.

[0058] 투여 기간은 종양이 제어하에 있고 처방이 임상적으로 용인되는 한 여러-주의 치료주기가 될 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나볼린 또는 다른 치료제의 단일 투약량은 1주 1회, 그리고 바람직하게는 3-주 (21일) 치료 주기 중 1일차 및 8일차 각각에 1회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나볼린 또는 다른 치료제의 단일 투약량은 주 1회, 주 2회, 주당 3회, 주당 4회, 주당 5회, 주당 6회, 또는 1-주, 2-주, 3-주, 4-주, 또는 5-주 치료 주기 동안 매일 투여될 수 있다. 투여는 치료 주기 내 각각의 주의 동일 또는 상이한 날에 될 수 있다.

[0059] 치료 주기는 처방이 임상적으로 용인되는 한 반복될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 주기는 n회 반복되고, 여기서 n은 2 내지 30의 범위인 정수이다. 일부 구현예에서, n은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 일부 구현예에서, 새로운 치료 주기는 이전의 치료 주기의 완료 직후에 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 새로운 치료 주기는 이전의 치료 주기의 완료 일정 기간 후 발생할 수 있다.

[0060] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 투여는, 비제한적으로, 경구로, 실하로, 볼로, 피하로, 정맥내로, 비강내로, 국소적으로, 경피로, 진피내로, 복강내로, 근육내로, 폐내로, 질로, 직장으로, 안구내로, 또는 위내로 (예를 들어, 위 공급 튜브를 포함하는, 유사한 유용성을 제공하는 제제에 대한 임의의 허용된 투여 방식을 통해 이루어질 수 있다. 바람직한 구현예의 대상체인 징후를 치료하는데 경구 및 비경구 투여가 관례적이다.

[0061] 일부 구현예는 그것을 필요로 하는 대상체에 플리나볼린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 호중구감소증을 줄이는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 호중구감소증은 화학요법-유도된다. 일부 구현예에서, 호중구감소증은 골수억제성인 제1 화학요법적 조성물의 투여에 의해 유도된다. 본 화학요법적 조성물은 하나 이상의 화학치료제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 화학치료제는 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 파클리탁셀, 카보플라틴, 시스플라틴, 이리노테칸, 토포테칸, 및 이것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 전술한 것 중 2종 이상의 조합, 또는 전술한 것 중 하나 이상과 도세탁셀의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 화학치료제는 포스파마이드류, 루비신류, 플라티늄류, 테칸류, 및 이것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 전술한 것 중 2종 이상의 조합, 또는 전술한 것 중 하나 이상과 도세탁셀의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

- [0062] 일부 구현예에서, 본 화학치료제는 포스파마이드류, 루비신류, 플라틴류, 테칸류, 탁산류, 및 이것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 전술한 것 중 2종 이상의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 제1 화학요법적 조성물은 포스파마이드류, 루비신류, 플라틴류, 테칸류, 및 이것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 전술한 것 중 2종 이상의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학요법적 조성물 (예를 들어, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8 화학요법적 조성물)은 포스파마이드류, 루비신류, 플라틴류, 테칸류, 탁산류, 및 이것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 전술한 것 중 2종 이상의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 플라틴은 시스플라틴, 카보플라틴, 및 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라나이트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 및 사트라플라틴으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 테칸은 토포테칸, 이리노테칸, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 포스파마이드는 사이클로포스파마이드, 이포사마이드, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 탁산은 도세탁셀, 파클리탁셀, 카바시탁셀로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 루비신은 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 및 발루비신으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0063] 일부 구현예에서, 호중구감소증은 방사선 요법에 의해 유도된다. 일부 구현예는 그것을 필요로 하는 대상체에 플리나불린을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 호중구감소증의 개시 가능성을 줄이거나 또는 그 중증도를 줄이는 것을 포함한다.
- [0064] 전술한 방법의 일부 구현예는 플리나불린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 추가의 화학치료제를 투여하는 것을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 추가의 화학치료제는 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 파클리탁셀, 카보플라틴, 시스플라틴, 이리노테칸, 토포테칸, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 전술한 것 중 2종 이상의 조합, 또는 전술한 것 중 하나 이상과 도세탁셀의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 플리나불린 및 하나 이상의 추가의 화학치료제는 동시에 투여된다. 하나의 그와 같은 구현예에서, 조합한 투여는 단일 투약 형태에 제제들을 배합시킴에 의해 달성된다. 또 다른 구현예에서, 제제들은 순차적으로 투여된다. 일 구현예에서 본 제제들은 동일한 경로를 통해, 예컨대 경구로 또는 정맥내로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 제제들은 상이한 경로를 통해 투여되는데, 예컨대 하나는 경구로 투여되고 또 다른 것은 정맥내로 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 제제의 투여와 공동-투여된 하나 이상의 제제의 투여 사이의 기간은 약 1시간, 2시간, 3시간, 5시간, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간, 18시간, 20시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 14일, 21일, 28일, 또는 30일일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나불린은 하나 이상의 추가의 화학치료제의 투여 이전에 투여된다. 다른 구현예에서, 추가의 화학치료제는 플리나불린 이전에 투여된다.
- [0065] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 하나 이상의 화학치료제와 플리나불린을 공동-투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 2개의 화학치료제와 플리나불린을 공동-투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 3개의 화학치료제와 플리나불린을 공동-투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 4개의 화학치료제와 플리나불린을 공동-투여하는 것을 포함한다.
- [0066] 일부 구현예에서, 제2 및/또는 제3 화학치료제가 제1 화학치료제 및 플리나불린과 함께 투여될 때, 본 제2 또는 제3 화학치료제는 제1 화학치료제와 플리나불린의 공투여 이전에, 이후에 또는 그와 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 또는 제3 화학치료제의 투여 스케줄은 제1 화학치료제와 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 또는 제3 화학치료제의 투여 스케줄은 제1 화학치료제와 동일할 수 있다.
- [0067] 일부 구현예에서, 추가의 화학치료제는 도세탁셀을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 추가의 화학치료제는 탁산을 포함하지 않는다.
- [0068] 일부 구현예는 대상체에 플리나불린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 방사선 요법을 투여하는 것을 포함한다.
- [0069] 일부 구현예는 대상체가 호중구감소증으로부터 고통받고 있는 것을 확인하는 단계 및 그 다음 상기 대상체에게 플리나불린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예는 호중구감소증의 검출 전에 이것의 발병률 또는 중증도를 감소시키기 위해 대상체에게 플리나불린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예는 (예를 들어, 골수억제성 화학요법 또는 방사선 요법에 기인하여) 호중구감소증을 전개할 위험이 있지만, 아직 호중구감소증을 나타내지 않는 대상체를 확인하는 단계 및 그 다음 상기 대상체에게 플리나불린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포

함한다.

[0070] 전술한 방법의 일부 구현예에서, 호중구감소증을 줄이는 작용을 하는 어떤 추가 제제도 투여되지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 방법은 과립구-집락 자극 인자 (예를 들어, 필그라스티프)를 투여함이 없이 실시된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 상기에서 인용된 제제를 넘어 임의의 추가의 활성제를 투여함이 없이 실시된다.

[0071] 전술한 구현예의 일부에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0072] 일부 구현예에서, 위에 기재된 방법은, 비제한적으로, 경구로, 설하로, 볼로, 피하로, 정맥내로, 비강내로, 국소적으로, 경피로, 진피내로, 복강내로, 근육내로, 폐내로, 질로, 직장으로, 안구내로, 또는 위내로를 포함하는 유사한 유용성을 제공하는 제제에 대해 임의의 허용된 투여 방식을 통해 플리나블린 및 임의의 추가의 화학치료제를 투여함에 의해 달성될 수 있다. 바람직한 구현예의 대상체인 징후를 치료하는데 경구 및 비경구 투여가 관례적이다.

[0073] 투여 기간은 여러-주 치료주기가 될 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나블린 또는 다른 치료제의 단일 투약량은 1주 1회, 그리고 바람직하게는 3-주 (21일) 치료 주기 중 1일차 및 8일차 각각에 1회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나블린 또는 다른 치료제의 단일 투약량은 주 1회, 주 2회, 주당 3회, 주당 4회, 주당 5회, 주당 6회, 또는 1-주, 2-주, 3-주, 4-주, 또는 5-주 치료 주기 동안 매일 투여될 수 있다. 투여는 치료 주기 내 각각의 주의 동일 또는 상이한 날에 될 수 있다.

[0074] 치료 주기는 처방이 임상적으로 용인되는 한 반복될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 주기는 n 회 반복되고, 여기서 n 은 2 내지 30의 범위인 정수이다. 일부 구현예에서, n 은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 일부 구현예에서, 새로운 치료 주기는 이전의 치료 주기의 완료 직후에 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 새로운 치료 주기는 이전의 치료 주기의 완료 일정 기간 후 발생할 수 있다.

[0075] 약제학적 조성물

[0076] 일부 구현예는 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 효과적인 염 및 추가의 화학치료제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 다양한 구현예에서, 추가의 화학치료제는 포스포마이드류, 루비신류, 플라티늄, 테칸류, 및 이것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 전술한 것 중 2종 이상의 조합, 또는 전술한 것 중 하나 이상과 도세탁셀의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 추가의 화학치료제는 타산이 아니다. 일부 구현예에서, 추가의 화학치료제는 도세탁셀이 아니다. 다양한 구현예에서, 추가의 화학치료제는 사이클로포스포마이드, 독소루비신, 카보플라틴, 시스플라틴, 토포테칸, 및 이것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 전술한 것 중 2종 이상의 조합, 또는 전술한 것 중 하나 이상과 도세탁셀의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, 추가의 화학치료제는 사이클로포스포마이드, 독소루비신, 파클리탁셀, 카보플라틴, 시스플라틴, 이리노테칸, 및 이것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 전술한 것 중 2종 이상의 조합, 또는 전술한 것 중 하나 이상과 도세탁셀의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 효과적인 염 및 독소루비신 또는 이의 약제학적으로 효과적인 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 효과적인 염, 독소루비신 또는 이의 약제학적으로 효과적인 염, 및 도세탁셀 또는 이의 약제학적으로 효과적인 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 효과적인 염 및 파클리탁셀 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 효과적인 염 및 카보플라틴 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 효과적인 염 및 카보플라틴 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 효과적인 염 및 이리노테칸 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 플리나블린 또는 이의 약제학적으로 효과적인 염 및 사이클로포스포마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 도세탁셀을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 타산을 포함하지 않는다.

[0077] 일부 구현예에서, 위에 기재된 약제학적 조성물은 호중구감소증을 줄이는 작용을 하는 임의의 추가 제제를 포함하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 과립구-집락 자극 인자 (예를 들어, 필그라스티프)를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 약제학적 조성물은 상기 조성물에서 인용된 제제를 넘어 임의의

추가 활성제를 포함하지 않는다.

- [0078] 다른 구현예는 2종 이상의 별개의 약제학적 조성물을 포함하는데, 그 중 하나는 폴리나불린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 및 추가의 화학치료제를 포함하는 하나 이상의 다른 약제학적 조성물이다. 다양한 구현예에서, 본 추가의 화학치료제는 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 파클리탁셀, 카보플라틴, 시스플라틴, 이리노테칸, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0079] 일부 구현예에서, 위에 기재된 조성물은 추가로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 희석제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 약제학적으로 허용가능한 희석제는 Kolliphor HS-15® (폴리에틸렌 글리콜 (15)-하이드록시스테아레이트, 콜리포르)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 약제학적으로 허용가능한 희석제는 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 약제학적으로 허용가능한 희석제는 콜리포르 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 약제학적으로 허용가능한 희석제는 콜리포르 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있고, 여기서 희석제의 총 중량을 기준으로 콜리포르는 약 40중량 %이고 프로필렌 글리콜은 약 60중량 %이다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 추가로 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다.
- [0080] 일부 구현예에서, 위에 기재된 조성물은 추가로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 캐리어 또는 부형제를 포함할 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 캐리어" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산매, 코팅물, 향균 및 향진균제, 등장성 및 흡수 지연제 그리고 기타 동종의 것을 포함한다. 약제학적으로 활성인 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당해 분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 성분과 양립 불가능한 것을 제외하고, 치료 조성물에서 그것의 사용이 고려된다. 또한, 본 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 것과 같은 다양한 아조반트가 포함될 수 있다. 약제학적 조성물에서 다양한 성분의 함입을 위한 고려사항들은 예를 들어, 문헌 [Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press]에 기재되어 있고, 이것은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다.
- [0081] 약제학적으로-허용가능한 캐리어 또는 이들의 성분으로 제공될 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그것의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 메틸 셀룰로스; 분말화된 트라가칸쓰; 맥아; 젤라틴; 탈크; 고체 윤활제, 예컨대 스테아르산 및 스테아르산 마그네슘; 황산칼슘; 식물성 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 테오브로마의 오일; 폴리올 예컨대 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜; 알긴산; 유화제, 예컨대 TWEENS; 습윤제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트; 착색제; 풍미제; 정제화 제제, 안정화제; 산화방지제; 보존제; 무발열원 물; 등장성 염수; 및 포스페이트 완충 용액이다.
- [0082] 본 명세서에 기재된 조성물은 바람직하게는 단위 투약 형태로 제공된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은, "단위 투약 형태"는 양호한 의학적 관행에 따라 동물, 바람직하게는 포유동물 대상체에 단일 용량으로 투여하기에 적합한 화합물 또는 조성물의 양을 함유하는 조성물이다. 단일 또는 단위 투약 형태의 제조는 그러나 투약 형태가 1일 1회 또는 치료의 과정당 1회 투여됨을 의미하지 않는다. 이러한 투약 형태는 1일당 1회, 2회, 3회 또는 그 초과 투여되는 것이 고려되고, 일정 기간 (예를 들어, 약 30분 내지 약 2-6시간)에 걸쳐 주입으로서 투여되거나, 또는 연속적 주입으로서 투여될 수 있으며, 그리고 단일 투여가 구체적으로 배치되지는 않지만, 치료의 과정 동안 1회보다 많이 주어질 수 있다. 숙련가는 공식화는 치료의 전체 과정을 구체적으로 고려하지 않고 그리고 이러한 결정은 공식화보다는 치료의 당해 분야의 숙련가에게 남겨진다는 것을 인식할 것이다.
- [0083] 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되는, 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)]에 개시된 것과 같은 표준 약제학적 제형 기술이 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 제조하기 위해 사용될 수 있다.
- [0084] 상기에 기재된 바와 같은 조성물은 투여에 대한 여러 가지의 경로, 예를 들어, 경구, 설하, 볼, 비강, 직장, 국소 (경피 및 진피내를 포함함), 안구, 뇌내, 두개내, 척추강내, 동맥내, 정맥내, 근육내, 또는 다른 근본적인 투여 경로에 대해 임의의 여러 가지의 적합한 형태일 수 있다. 숙련가는 경구 및 비강 조성물은 흡입에 의해 투여되고 이용가능한 방법론을 사용하여 제조되는 조성물을 포함한다는 것을 인정할 것이다. 원하는 특정한 투여 경로에 따라, 본 기술 분야에 공지된 여러 가지의 약제학적으로-허용가능한 캐리어가 사용될 수 있다. 약제학적으로-허용가능한 캐리어는, 예를 들어, 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 굴수성 물질, 표면-활성제, 및 캡슐화 물질을 포함한다. 화합물 또는 조성물의 활성을 실질적으로 간섭하지 않는, 선택적인 약제학적으로-활성 물질이

포함될 수 있다. 화합물 또는 조성물과 연계하여 이용된 캐리어의 양은 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 물질의 실제적인 양을 제공하기에 충분하다. 본 명세서에서 기재된 방법에서 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 하기 참조 문헌에 기재되어 있고, 모두는 본 명세서에 참고로 편입된다: 문헌 [Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002)]; [Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989)]; 및 [Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004)].

[0085] 정제, 캡슐 (예를 들어, 액체 겔 캡슐 및 고체 겔 캡슐), 과립 및 벌크 분말과 같은 이러한 고형 형태를 포함하는 다양한 경구 투약 형태가 사용될 수 있다. 정제는 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 풍미제, 유동-유도제, 및 용융화제를 함유하여, 압축, 습제 정제, 장용 코팅, 당-코팅, 필름-코팅, 또는 다중-압축될 수 있다. 액체 경구 투약 형태는 적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁화제, 희석제, 감미제, 용융화제, 착색제 및 풍미제를 함유하는, 수용액, 에멀전, 현탁액, 비-발포성 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 현탁액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포 제제를 포함한다.

[0086] 경구 투여용 단위 투약 형태의 제조에 적합한 약제학적으로-허용가능한 캐리어는 본 기술 분야에 공지되어 있다. 정제는 불활성 희석제로서 종래의 약제학적으로-양립가능한 아췌반트, 예컨대 탈산칼슘, 탄산나트륨, 만니톨, 락토스 및 셀룰로스; 결합제 예컨대 전분, 젤라틴 및 수크로스; 붕해제 예컨대 전분, 알긴산 및 크로스카르멜로스; 윤활제 예컨대 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 및 탈크를 전형적으로 포함한다. 분말 혼합물의 유동 특성을 개선하기 위해 활택제 예컨대 이산화규소가 사용될 수 있다. 외관을 위해 착색제, 예컨대 FD&C 염료가 첨가될 수 있다. 감미제 및 풍미제, 예컨대 아스파르탐, 사카린, 멘톨, 박하, 및 과일 풍미제는 씹을 수 있는 정제에 대해 유용한 아췌반트이다. 캡슐은 상기에 개시된 하나 이상의 고체 희석제를 전형적으로 포함한다. 캐리어 성분의 선택은 맛, 비용, 및 저장 안정성 같은 2차 고려사항들에 의해 좌우되고, 이는 임계적이지 않고 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 될 수 있다.

[0087] 경구 조성물은 또한 액체 용액, 에멀전, 현탁액, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 이러한 조성물의 제조를 위해 적합한 약제학적으로-허용가능한 캐리어는 당해 기술에 공지되어 있다. 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및 현탁액을 위한 캐리어의 전형적인 성분은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 수크로스, 소르비톨 및 물을 포함한다. 현탁액에 대해, 전형적인 현탁화제는 메틸 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, AVICEL RC-591, 트라카간스 및 나트륨 알기네이트를 포함하고; 전형적인 습윤제는 레시틴 및 폴리소르베이트 80을 포함하고; 그리고 전형적인 보존제는 메틸 파라벤 및 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 경구 액체 조성물은 또한 상기에 개시된 하나 이상의 성분 예컨대 감미제, 풍미제 및 착색제를 함유할 수 있다.

[0088] 이러한 조성물은 또한 당해 조성물이 원하는 국소 도포의 부근에서 위장관 내로 방출되거나 또는 원하는 작용을 연장하도록 여러 번 방출되도록, 전형적으로 pH 또는 시간-의존적 코팅물로 통상적인 방법에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 투약 형태는, 비제한적으로, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, 유드라짓 코팅물, 왁스 및 셀락 중 하나 이상을 전형적으로 포함한다.

[0089] 당해 화합물의 전신 전달을 달성하기에 유용한 다른 조성물은 설하, 볼 및 비강 투약 형태를 포함한다. 이러한 조성물은 가용성 충전제 물질 예컨대 수크로스, 소르비톨 및 만니톨; 및 결합제 예컨대 아카시아, 미세결정성 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 중 하나 이상을 전형적으로 포함한다. 상기에 개시된 활택제, 윤활제, 감미제, 착색제, 산화방지제 및 풍미제가 또한 포함될 수 있다.

[0090] 국소적 안과 사용을 위해 제형화된 액체 조성물은 이것이 눈에 국소적으로 투여될 수 있도록 제형화된다. 때때로 제형 고려사항들 (예를 들어 약물 안정성)이 최적의 안락을 보다 적게 필요로 할 수 있을지라도 안락은 가능한 최대로 극대화될 수 있다. 안락이 극대화될 수 없는 경우, 액체는 국소적 안과 사용을 위한 환자에게 용인될 수 있도록 액체가 제형화될 수 있다. 추가로, 안과적으로 허용가능한 액체는 일회용으로 포장될 수 있거나, 또는 여러 번 사용에 대한 오염을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다.

[0091] 안과 적용의 경우, 용액 또는 약제는 종종 주요 비히클로서 생리적 염수 용액을 사용하여 제조된다. 안과 용액은 바람직하게는 적절한 완충계로 편안한 pH에서 유지될 수 있다. 제형은 또한 통상적인, 약제학적으로 허용가능한 보존제, 안정화제 및 계면활성제를 함유할 수 있다.

[0092] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 보존제는, 비제한적으로, 염화 벤즈알코늄, PHMB, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐수은, 아세테이트 및 페닐질산수은을 포함한다. 유용한 계면활성제는, 예를 들어,

Tween 80이다. 마찬가지로, 다양한 유용한 비히클이 본 명세서에 개시된 안과용 제제에 사용될 수 있다. 이들 비히클은, 비제한적으로, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴록사머, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 정제수를 포함한다.

- [0093] 긴장성 조정제가 필요에 따라 또는 편리하게 첨가될 수 있다. 이들은, 비제한적으로, 염, 특히 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린, 또는 임의의 다른 적합한 안과적으로 허용가능한 긴장성 조정제를 포함한다.
- [0094] 수득한 제제가 안과적으로 허용가능한 한, pH를 조정하기 위한 다양한 완충액 및 수단이 사용될 수 있다. 많은 조성물에 대해, pH는 4 내지 9 사이일 것이다. 따라서, 완충액은 아세테이트 완충액, 시트레이트 완충액, 인산 염 버퍼 및 보레이트 완충액을 포함한다. 필요에 따라 이들 제형의 pH를 조정하기 위해 산 또는 염기가 사용될 수 있다.
- [0095] 안과적으로 허용가능한 산화방지제는, 비제한적으로, 나트륨 메타바이설파이트, 티오황산나트륨, 아세틸시스테인, 부틸화된 하이드록시아니솔 및 부틸화된 하이드록시톨루엔을 포함한다.
- [0096] 안과용 제제에 포함될 수 있는 다른 부형제 성분은 킬레이트제이다. 다른 킬레이트제가 또한 적절하게 또는 에데테이트 디나트륨과 연계하여 사용될 수 있지만, 유용한 킬레이트제는 에데테이트 디나트륨 (EDTA)이다.
- [0097] 국소적 사용을 위해, 본 명세서에 개시된 조성물을 함유하는 크림, 연고, 겔, 용액 또는 현탁액, 등이 이용된다. 국소 제형은 일반적으로 약제학적 캐리어, 보조-용매, 유화제, 침투 증강제, 보존제 시스템, 및 완화제를 포함할 수 있다.
- [0098] 정맥내 투여를 위해, 본 명세서에 기재된 조성물은 약제학적으로 허용가능한 희석제, 예컨대 염수 또는 텍스트로소 용액에 용해 또는 분산될 수 있다. 비제한적으로 NaOH, 탄산 나트륨, 아세트산 나트륨, HCl, 및 시트르산을 포함하여, 원하는 pH를 달성하기 위해 적합한 부형제가 포함될 수 있다. 다양한 구현예에서, 최종 조성물의 pH는 2 내지 8, 또는 바람직하게는 4 내지 7의 범위이다. 산화방지제 부형제는 아황산수소나트륨, 아세톤 아황산수소나트륨, 나트륨 포름알데하이드, 설폭실레이트, 티오우레아, 및 EDTA를 포함할 수 있다. 최종 정맥내 조성물에서 발견되는 적합한 부형제의 다른 비-제한적인 예는 인산나트륨 또는 칼륨, 시트르산, 타르타르산, 젤라틴, 및 탄수화물 예컨대 텍스트로소, 만니톨, 및 텍스트란을 포함할 수 있다. 추가의 허용가능한 부형제는 문헌 [Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, *PDA J Pharm Sci and Tech* **1998**, 52 238-311] 및 [Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, *PDA J Pharm Sci and Tech* **2011**, 65 287-332]에 기재되어 있고, 이 둘 모두는 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다. 비제한적으로 페닐질산수은, 티메로살, 염화 벤제토늄, 염화 벤즈알코늄, 페놀, 크레졸, 및 클로로부탄올을 포함한, 정균 또는 정진균 용액을 달성하기 위해 항미생물제가 또한 포함될 수 있다.
- [0099] 정맥내 투여를 위한 조성물은 투여 바로 이전에 물에서 적합한 희석제 예컨대 멸균수, 염수 또는 텍스트로소로 재구성되는 하나 이상의 고체의 형태로 간병인에게 제공될 수 있다. 다른 구현예에서, 조성물은 비경구로 투여할 준비가 된 용액으로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 투여 이전에 추가로 희석되는 용액으로 제공된다. 본 명세서에서 기재된 화합물 및 또 다른 제제의 조합을 투여하는 것을 포함하는 구현예에서, 조합은 혼합물로서 간병인에게 제공될 수 있거나, 또는 간병인이 투여 이전에 2종의 제제를 혼합할 수 있거나, 또는 2종의 제제는 별도로 투여될 수 있다.
- [0100] 본 명세서에서 기재된 활성 화합물의 실제 용량은 특정 화합물, 및 치료될 병태에 좌우된다; 적절한 용량의 선택은 숙련가의 지식 범위 내에 있다. 일부 구현예에서, 폴리나볼린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약 5 mg/체표면적의 m^2 내지 약 150 mg/체표면적의 m^2 , 약 5 mg/체표면적의 m^2 내지 약 100 mg/체표면적의 m^2 , 약 10 mg/체표면적의 m^2 내지 약 100 mg/체표면적의 m^2 , 약 10 mg/체표면적의 m^2 내지 약 80 mg/체표면적의 m^2 , 약 10 mg/체표면적의 m^2 내지 약 50 mg/체표면적의 m^2 , 약 10 mg/체표면적의 m^2 내지 약 40 mg/체표면적의 m^2 , 약 10 mg/체표면적의 m^2 내지 약 30 mg/체표면적의 m^2 , 약 13.5 mg/체표면적의 m^2 내지 약 100 mg/체표면적의 m^2 , 약 13.5 mg/체표면적의 m^2 내지 약 80 mg/체표면적의 m^2 , 약 13.5 mg/체표면적의 m^2 내지 약 50 mg/체표면적의 m^2 , 약 13.5 mg/체표면적의 m^2 내지 약 40 mg/체표면적의 m^2 , 약 13.5 mg/체표면적의 m^2 내지 약 30 mg/체표면적의 m^2 , 약 15 mg/체표면적의 m^2 내지 약 80 mg/체표면적의 m^2 , 약 15 mg/체표면적의 m^2 내지 약 50 mg/체표면적의 m^2 , 또는 약 15 mg/체표면적의 m^2 내지 약 30 mg/체표면적의 m^2 일 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리나볼린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약 13.5 mg/체표면적의 m^2 내지 약 30 mg/체표면적의 m^2 일 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리나볼린 또는 다른 치료제의 단일 용량은, 체표면적으로, 약 5 mg/ m^2 , 약 10 mg/ m^2 , 약 12.5 mg/ m^2 , 약

13.5 mg/m², 약 15 mg/m², 약 17.5 mg/m², 약 20 mg/m², 약 22.5 mg/m², 약 25 mg/m², 약 27.5 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 또는 약 100 mg/m² 일 수 있다.

[0101] 일부 구현예에서, 플리나볼린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약 5 mg 내지 약 300 mg, 약 5 mg 내지 약 200 mg, 약 7.5 mg 내지 약 200 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 15 mg 내지 약 100 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 30 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 15 mg 내지 약 80 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, 약 30 mg 내지 약 80 mg, 약 40 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 15 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 또는 약 40 mg 내지 약 60 mg일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나볼린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 27 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 45 mg, 또는 약 27 mg 내지 약 45 mg일 수 있다. 일부 구현예에서, 플리나볼린 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 12.5 mg, 약 13.5 mg, 약 15 mg, 약 17.5 mg, 약 20 mg, 약 22.5 mg, 약 25 mg, 약 27 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150mg, 또는 약 200 mg일 수 있다.

[0102] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 다른 치료 예컨대 방사선 또는 생물학적 요법과 조합하여 투여되거나 또는 사용될 수 있다.

[0103] 본 발명을 더 설명하기 위해, 하기의 실시예가 포함된다. 본 실시예는 물론 본 발명을 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 청구항의 범위 내에서의 이들 실시예의 변화는 당해 분야의 숙련가의 범위 내에 있으며 본 명세서에 기재되고 청구된 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 본 개시내용으로 무장한 본 기술 분야에서의 숙련가는 철저한 실시예 없이도 본 발명을 제조하고 사용할 수 있다는 것을 독자는 인식할 것이다.

[0104] 실시예

[0105] 실시예 1

[0106] 호중구감소증에 대한 플리나볼린 단독, 사이클로포스파마이드 단독, 및 플리나볼린과 사이클로포스파마이드의 조합의 효과가 수컷 스프래그-다우리 랫트에서 평가되었다. 각 15마리의 랫트를 표 1에 따라 4개 치료 그룹에 배치하였다. 지시된 용량을 1일차에 복강내 주사를 통해 투여하였고 투여 2는 투여 1에 이어 1시간 후에 주어졌다.

표 1

처리 그룹

그룹 번호	처리	투여 1	투여 2
1	미접촉 대조군	-	-
2	비히클 + 플리나볼린	비히클 10 ml/kg	플리나볼린 7.5mg/kg (7.5 ml/kg)
3	사이클로포스파마이드 + 비히클	사이클로포스파마이드 12.5 mg/kg (10 ml/kg)	비히클 7.5 ml/kg
4	사이클로포스파마이드 + 플리나볼린	사이클로포스파마이드 12.5 mg/kg (10 ml/kg)	플리나볼린 7.5 mg/kg (7.5 ml/kg)

[0107]

[0108] 비히클의 투여를 포함한 처리 그룹에 대해, 본 비히클은 7.11% Tween 80 (v/v): 25.5% 프로필렌 글리콜 (v/v): 67.4% D5W (v/v)로 구성하였다. D5W는 주사용 물 내 5% 텍스트로스이다. 플리나볼린의 투여를 포함한 그룹에 대해, 플리나볼린을 먼저 Tween 80 - PG 혼합물에 용해시키고 그리고 그 다음 D5W로 희석하였다. 사이클로포스파마이드의 투여를 포함한 그룹에 대해, 사이클로포스파마이드의 용액은 원하는 최종 농도로 주사하기 위해 멸균 수 내에 용해시켜 사용 일에 제조되었다.

[0109] 동물을 체중을 기준으로 무작위로 하여 그룹에 배정하였다. 투약의 개시 전에, 연구에 사용하기에 부적합한 것으로 간주된 임의의 배정된 동물은 동일한 수술에서 얻어지고 동일한 환경 조건하에서 유지된 대리 동물로 대체되었다.

[0110] PMI Nutrition International Certified Rodent Chow No. 5CR4는 지정된 절차 동안을 제외하고 연구 전체에 걸

처 선택적으로 제공되었다. 임상 징후 (예를 들어, 파손된/손상된 앞니 또는 다른 건강상 변화)에 의해 보증되는 바와 같은 식사 형태에서 동일한 식이가 개별 동물에게 제공되었다.

[0111] 혈액은 -1일차 출혈에 대해 경정맥 정맥천자에 의해 수집하고 2일차 (그룹 즉 총 20 랫트 당 5 랫트), 3일차 (그룹 즉 총 20 랫트 당 5 랫트) 및 10일차 (그룹 즉 총 20 랫트 당 5 랫트)에 마취하에서 복부 대동맥을 통해 말단으로 수집하였다. 수집 후, 샘플은 총 세포수와 분화 세포수에 대해 시험되었다. 그룹 당 5마리 랫트가 2일, 3일 및 10일차에 종결되었다. 동물을 이소플루란 (1-5%)으로 마취시키고 ~1-2.0mL의 혈액을 복부 대동맥을 통해 수집한다. 수집 후, 0.3mL를 EDTA 튜브로 옮기고 총 세포수와 분화 세포수를 분석하였다. 채혈 직후, 동물을 복부 대동맥의 방혈에 의해 안락사시켰다.

[0112] 도 1은 사이클로포스파마이드, 플리나블린, 또는 사이클로포스파마이드와 플리나블린의 조합의 투약 24시간 후 (즉, 2일차에 종결된 20 랫트로부터의 것) 호중구 수의 그래프이다. 결과는 사이클로포스파마이드의 투여가 호중구수에서의 감소를 야기한 반면 플리나블린과 사이클로포스파마이드의 조합은 호중구수를 유지했다는 것을 나타낸다. 이들 결과는 플리나블린이 사이클로포스파마이드에 의해 야기된 호중구감소증을 감소시켰다는 것을 나타낸다 ($p=0.0584$). 플리나블린 단독은 호중구수를 감소시키지 않았다.

[0113] 도 2는 사이클로포스파마이드, 플리나블린, 또는 사이클로포스파마이드와 플리나블린의 조합의 투약 48시간 후 (즉, 3일차에 종결된 20 랫트로부터의 것) 호중구 수의 그래프이다. 이들 결과는 또한 사이클로포스파마이드의 투여가 호중구수에서의 감소를 야기한 반면 플리나블린과 사이클로포스파마이드의 조합은 호중구수를 유지했다는 것을 나타낸다. 이들 결과는 플리나블린이 사이클로포스파마이드에 의해 야기된 호중구감소증을 감소시켰다는 것을 나타낸다 ($p=0.0494$). 플리나블린 단독은 호중구수를 감소시키지 않았다.

[0114] 도 3은 -1일차 출혈뿐만 아니라 2, 3, 및 10일차에 종결을 포함한 모든 랫트로부터의 결과를 도시한다. 다시, 본 결과는 플리나블린이 사이클로포스파마이드에 의해 야기된 호중구감소증을 감소시켰다는 것을 나타낸다.

[0115] 실시예 2

[0116] 화학치료제 예컨대 사이클로포스파마이드에 의해 유도된 호중구감소증을 줄이거나 또는 치료하는데 있어서 플리나블린의 효과를 평가하기 위한 연구를 수행하였다. 수컷 스프래그-다워리 랫트를 먼저 사이클로포스파마이드, 또는 비히클 염수 (대조군)로 처리하였다. 대조군 샘플은 7.1% Tween 80 (v/v), 25.5% 프로필렌 글리콜 (v/v), 및 67.4% D5W(물 내 5% 텍스트로스) (v/v)를 함유했다. 한 시간 후, 랫트에 표 2에 나타난 투여 계획에 따라 플리나블린 또는 그것의 비히클을 투약했다. 각각의 시험 그룹은 15 랫트를 포함했다.

표 2

처리 그룹

그룹 번호	처리	투여 1	투여 2
1	미접촉 대조군	-	-
2	사이클로포스파마이드 + 비히클	사이클로포스파마이드 12.5mg/kg, (10ml/kg)	비히클 7.5ml/kg
3	사이클로포스파마이드 + 플리나블린	사이클로포스파마이드 12.5mg/kg, (10ml/kg)	플리나블린 7.5 mg/kg (7.5 ml/kg)
4	비히클 + 플리나블린	비히클 (10ml/kg)	플리나블린 7.5 mg/kg (7.5 ml/kg)

[0117]

[0118] -1일차 (투여전), 2일차 (24 시간), 3일차 (48 시간), 10일차 (9일) 및 15일차 (14일)에 수집된 혈액 샘플 내 절대 호중구 수를 위해 채혈을 수행하였다. 측정된 절대 호중구 수 (ANC)는 표 3에 열거되고 도 4에 도시되어 있다. 표 4는 -1일차 기준선의 백분율로 표현된 ANC를 나타낸다.

표 3

처리 그룹 (평균 \pm 표준편차) N= 그룹 당 5 마리 랫트에 대한 -1 일차 및 3 일차에 ANC (10^3 세포/ μ L).

일	대조군	플리나볼린	사이클로포스파마이드	사이클로포스파마이드 + 플리나볼린
-1	1.73 \pm 0.24	1.69 \pm 0.21	1.68 \pm 0.19	1.87 \pm 0.46
3	1.22 \pm 0.22	1.10 \pm 0.26	0.48 \pm 0.13	1.55 \pm 1.03

표 4

통계적 유의도 (t-시험)로, 기준선 (-1 일차)의 백분율로 표현된 ANC

그룹	대조군	플리나볼린	사이클로포스파마이드	사이클로포스파마이드 + 플리나볼린
ANC % (-1 일차)	70.5	65.1	28.5	82.9
P 값	0.0034	0.0045	<0.00001	0.5437 NS

대조군 그룹은 기준선 (-1일차)으로부터 일부 변화를 보였고, 그리고 이 변화는 다른 처리 그룹에서의 변화와 비교되었다. 이들은 3일차에 대한 대조군 수준의 백분율로 표현되었다. 표 5 및 도 5는 3일차에 각각의 그룹에서 ANC 수준을 나타내고 그리고 플리나볼린 처리를 한 화학치료제와 하지 않은 화학치료제 사이의 차이는 표 6 및 도 6에 도시되어 있다.

표 5

3 일차에 대조군 ANC의 백분율로 표현된, 3 일차에 각각의 그룹에서의 ANC 수준

그룹	대조군	플리나볼린	사이클로포스파마이드	사이클로포스파마이드 + 플리나볼린
3 일차 대조군 %	100.0	90.2	39.3	127.0
P 값	-	0.889 NS	0.0005	0.39 NS

표 6

3 일차에 화학치료제 단독 대 화학치료제와 플리나볼린의 조합의 ANC 수준의 비교

그룹	사이클로포스파마이드	사이클로포스파마이드 + 플리나볼린
ANC (10^3 / μ L)	0.48 \pm 0.13	1.55 \pm 1.03
P 값 화학치료제 대 화학치료제 + 플리나볼린		0.0494

[0124] 이 연구에서 나타난 바와 같이, 화학치료제인 사이클로포스파마이드는 각각 단일 복막-내 주사 후 대략 48 시간에 랫트에서 호중구감소증을 유도했다. 폴리나볼린의 투여는 사이클로포스파마이드-유도된 호중구감소증을 역전시켰고 ANC 수준을 증가시키는데 도움을 주었다.

[0125] 실시예 3

[0126] 독소루비신 유도된 호중구감소증을 줄이거나 또는 치료하는데 있어서 폴리나볼린의 효과를 평가하기 위한 연구를 수행하였다. 수컷 스프래그-다워리 랫트를 먼저 독소루비신 또는 비히클 염수 (대조군)로 처리하였다. 대조군 샘플은 7.1% Tween 80 (v/v), 25.5% 프로필렌 글리콜 (v/v), 및 67.4% D5W (v/v)을 포함했다. 한 시간 후, 랫트에 표 7에 나타난 투여 계획에 따라 폴리나볼린 또는 그것의 비히클을 투약했다. 각각의 시험 그룹은 6 랫트를 포함했다. 독소루비신은 정맥내로 투여되었고, 폴리나볼린은 복강내 주사를 통해 투여되었다.

표 7

처리 그룹			
그룹	처리	독소루비신 용량 (mg/kg)	폴리나볼린 용량 (mg/kg)
A	미접촉 대조군	-	-
B	독소루비신 + 비히클	3	0
C	폴리나볼린	-	7.5
D	독소루비신 + 폴리나볼린	3	1.75
E	독소루비신 + 폴리나볼린	3	3.5
F	독소루비신 + 폴리나볼린	3	7.5

[0127]

[0128] 1일차에 대조군, 독소루비신 이어서 한 시간 후에 폴리나볼린, 또는 대조군으로 폴리나볼린 비히클로 단일 투약 후 -1일차 (투여전), 2일차, 3일차, 4일차, 5일차 및 8일차에서 수집된 혈액 샘플 내 ANC를 위해 채혈을 수행하였다. ANC는 적어도 8일의 지속기간으로 독소루비신 투여에 따라 감소했다. ANC에서의 증가는 독소루비신 24시간 후 모든 그룹에서 관찰되었다. 이 변화는 대조군과 폴리나볼린 단독-처리된 그룹에서 빠르게 정규화되었다. 폴리나볼린 단독 처리된 랫트에서의 ANC는 어떤 시점에서도 미접촉 동물과 통계적으로 상이하지 않았다 (표 8, 도 7).

표 8

평균 ± 표준편차 (n)로 표현된 ANC ($10^3/\mu\text{L}$) 수준의 시간 경과 변화

일	미접촉	독소루비신 3.0 mg/kg	플리나볼린 7.5 mg/kg	독소루비신 + 플리나볼린 1.75 mg/kg	독소루비신 + 플리나볼린 3.5 mg/kg	독소루비신 + 플리나볼린 7.5 mg/kg
-1	2.23 ± 0.787 (5)	1.79 ± 0.666 (6)	2.02 ± 0.378 (6)	2.46 ± 0.792 (6)	2.20 ± 0.645 (6)	2.12 ± 0.582 (6)
2	8.31 ± 1.658 (6)*	4.37 ± 1.985 (6)*, #	5.24 ± 3.429 (6)	4.39 ± 2.802 (6)*	6.01 ± 1.290 (6)*, #	8.93 ± 3.107 (6)*, !
3	1.73 ± 0.474 (6)	0.88 ± 0.156 (6)*, #	1.98 ± 0.792 (6)	1.21 ± 0.930 (6)*	1.25 ± 0.294 (6)*, !	2.10 ± 0.575 (6)!
4	3.31 ± 0.945 (6)*	1.02 ± 0.359 (6)*, #	2.17 ± 1.101 (6)	0.77 ± 0.443 (6)*, #	0.55 ± 0.130 (6)*, #, !	1.35 ± 0.484 (6)*, #
5	3.38 ± 1.207 (6)*	0.65 ± 0.269 (6)*, #	2.13 ± 0.568 (5)	0.85 ± 0.445 (6)*, #	0.52 ± 0.109 (6)*, #	1.06 ± 0.546 (6)*, #
8	3.00 ± 1.566 (6)	0.97 ± 0.248 (6)*, #	3.18 ± 1.304 (5)	1.24 ± 0.644 (6)*, #	1.22 ± 0.239 (6)*, #	1.29 ± 0.606 (5)*

*투여전과 통계적으로 상이함 ($p < 0.05$)

#미접촉과 통계적으로 상이함 ($p < 0.05$)

!독소루비신 단독과는 통계적으로 유의성 있음 ($p < 0.05$)

[0129]

[0130]

표 9 및 도 8에서 나타낸 바와 같이, 미접촉 동물에서 ANC의 백분율로 표현될 때, 독소루비신의 호중구감소증 효과는 투여 후 24시간 내에 관찰되었고 5일차까지 중증도에서 증가하였다. 플리나볼린 (7.5 mg/kg)은 투여 후 2 및 3일차에서 독소루비신의 효과를 상당히 줄였고, 그리고 5 및 8일차에는 더 낮은 정도로 독소루비신-유도된 호중구감소증을 완화시켰다.

표 9

미접촉 그룹 백분율로 표현된, 처리 그룹 (7.5 mg/kg)에서의 ANC 수준

일	독소루비신		독소루비신 + 플리나볼린 (7.5 mg/kg)		
	미접촉 %	p 값	미접촉 %	p 값 vs. 미접촉	p 값 vs. 독소루비신
2	52.6	0.004	107.5	NS	0.0127
3	50.9	0.0019	121.4	NS	0.0005
4	30.8	0.0002	40.8	0.0011	NS
5	19.2	0.0003	31.4	0.0016	NS
8	32.3	0.0106	43.0	0.0489	NS

[0131]

[0132]

결과가 독소루비신 단독 백분율로 표현될 때, 독소루비신-유도된 호중구감소증에 대해 플리나볼린에 의한 유사한 완화가 표 10에서 나타낸 바와 같이 7.5 mg/kg 용량의 플리나볼린 및 또한 3.5 mg/kg 용량의 플리나볼린에 대해 관측되었다.

표 10

독소루비신 처리된 그룹의 백분율로 표현된, 처리 그룹에서의 ANC 수준

일	독소루비신 + 플리나블린		독소루비신 + 플리나블린		독소루비신 + 플리나블린	
	1.75 mg/kg		3.5 mg/kg		7.5 mg/kg	
	독소루비신 단독 %	p 값	독소루비신 단독 %	p 값	독소루비신 단독 %	p 값
2	100.5	NS	137.6	NS	204.3	0.0127
3	137.5	NS	142.0	0.0219	238.6	0.0005
4	75	NS	53.9	NS	132.0	NS
5	130.8	NS	80.0	NS	163.0	NS
8	127.8	NS	125.8	NS	133.0	NS

[0133]

[0134]

독소루비신은 3.0 mg/kg의 용량으로 투여될 때 랫트에서 오래 지속되는 호중구감소증을 유도했다. 플리나블린은 독소루비신 한 시간 후에 투여될 때 3.5 및 7.5 mg/kg IP의 용량으로 독소루비신-유도된 호중구감소증을 상당히 감소시켰다.

[0135]

실시예 4

[0136]

시스-플라틴 유도된 호중구감소증을 줄이거나 또는 치료하는데 있어서 플리나블린의 효과를 평가하기 위한 연구를 수행하였다. 수컷 스프래그-다워리 랫트를 먼저 시스-플라틴 또는 비히클 염수 (대조군)로 처리하였다. 대조군 샘플은 7.1% Tween 80 (v/v), 25.5% 프로필렌 글리콜 (v/v), 및 67.4% D5W (v/v)을 포함했다. 한 시간 후, 랫트에 표 11에 나타난 투여 계획에 따라 플리나블린 또는 그것의 비히클을 투약했다. 각각의 시험 그룹은 6 랫트를 포함했다.

표 11

처리 그룹

그룹	처리	투여 1	투여 2
a	미접촉 대조군	-	-
b	시스-플라틴 + 비히클	시스플라틴 6.5 mg/kg, (10ml/kg)	비히클 (TI), 7.5ml/kg, 단일, 시스-플라틴 후 1 시간
c	비히클 + 플리나블린	비히클 (시스-플라틴용), 10ml/kg	플리나블린 4.9 mg/kg (4.9 ml/kg)
d	시스-플라틴 + 플리나블린	시스플라틴 6.5 mg/kg, (10ml/kg)	플리나블린 1.14 mg/kg (1.14 ml/kg)
e	시스-플라틴 + 플리나블린	시스플라틴 6.5 mg/kg, (10ml/kg)	플리나블린 4.9 mg/kg (4.9 ml/kg)
f	비히클 + 플리나블린	비히클 (시스-플라틴용), 10ml/kg	플리나블린 7.5 mg/kg (7.5 ml/kg)
g	시스-플라틴 + 플리나블린	시스플라틴 6.5 mg/kg, (10ml/kg)	플리나블린 7.5 mg/kg (7.5 ml/kg)

[0137]

[0138] 1일차에 대조군, 시스플라틴 이어서 한 시간 후에 폴리나블린, 또는 대조군으로 폴리나블린 비히클로 단일 투약 후 -1일차 (투여전), 2일차, 3일차, 4일차, 및 5일차에서 수집된 혈액 샘플 내 ANC를 위해 채혈을 수행하였다. ANC는 시스플라틴 투여에 따라 감소했다. 표 12는 투여전 및 3일차에서 상이한 처리 그룹의 ANC를 나타낸다.

표 12

처리 그룹에 대한 투여전 및 3일차 (시스플라틴 ANC 최하점)에서 ANC (10^3 세포/ μ L)		
일	-1	3
대조군	1.69± 0.41	1.46± 0.28
시스플라틴	2.03± 0.81	0.93± 0.28
폴리나블린 4.9 mg/kg	1.98± 0.47	2.42± 0.73
폴리나블린 7.5 mg/kg	2.12± 0.25	4.55± 1.41
시스플라틴 + 폴리나블린 1.14 mg/kg	2.03± 0.60	1.35± 0.38
시스플라틴 + 폴리나블린 2.3 mg/kg	2.07± 0.71	1.70± 0.63
시스플라틴 + 폴리나블린 4.9 mg/kg	2.04± 0.45	2.81± 1.24
시스플라틴 + 폴리나블린 7.5 mg/kg	1.55± 0.24	2.08± 0.55

[0139]

[0140] 표 13은 기준선 (-1일차 처리전)의 백분율로 표현된 처리 후 3일차에서 ANC 수준을 나타낸다.

표 13

통계적 유의도 (t-시험)로, 기준선 (-1 일차)의 백분율로 표현된 3 일차 ANC								
그룹	대조군	시스플라틴	플리나블린 4.9 mg/kg	플리나블린 7.5 mg/kg	시스플라틴 + 플리나블린 1.14 mg/kg	시스플라틴 + 플리나블린 2.3 mg/kg	시스플라틴 + 플리나블린 4.9 mg/kg	시스플라틴 + 플리나블린 7.5 mg/kg
-1 일차의 %	86.4	45.8	122.2	214.6	66.5	84.2	137.7	134.2
ANC 수준에 기초한 P 값	0.293 3 NS	0.0101	0.2391 NS	0.0014	0.0417	0.3525 NS	0.1837 NS	0.0521 NS

[0141]

[0142]

대조군 그룹에서 ANC 수준은 투여전과 3일차 사이에서 유의성 있게 다르지 않았고 그룹들 사이의 직접적인 비교가 이루어질 수 있었다. 랫트 내 6.5 mg/kg에서의 시스플라틴은 투약 후 3일차에 통계적으로 유의한 호중구감소증을 유도했다. 4.9 mg/kg에서의 플리나블린은 ANC 수준을 변화시키지 않았다. 플리나블린 (2.3 mg/kg, 4.9 mg/kg 및 7.5 mg/kg)이 시스플라틴 한 시간 후 투여될 때, ANC 수준은 복용전 수준과 유의성 있게 다르지 않았다. 표 14는 다양한 시험 그룹에 대한 3일차에 ANC 수준을 나타낸다. 도 9는 시스플라틴 단독 그룹 및 시스-플라틴과 플리나블린 조합 그룹에 대한 3일차에 ANC 수준을 도시한다. 도 10은 시스-플라틴 만의 처리 그룹에서 측정된 ANC 수준의 백분율로 표현된 ANC 데이터로, 랫트에서 시스-플라틴 유도된 호중구감소증에 대해 플리나블린에 대한 용량-반응 곡선을 도시한다. 시스-플라틴과 플리나블린 조합 투약된 그룹에서 ANC 수준이 시스-플라틴 단독 그룹에서 ANC의 백분율로 표현될 때 (3일차), 플리나블린은 시스-플라틴 단독 그룹에서 관측된 호중구감소증을 줄이는데 있어 용량-반응 효과를 나타냈다.

표 14

시스-플라틴만의 처리 그룹의 %로 표현된, 처리 그룹에서 ANC 수준에 대한 플리나블린의 효과				
비교	시스-플라틴 대 시스 + 플리나블린 1.14	시스-플라틴 대 시스 + 플리나블린 2.3	시스-플라틴 대 시스 + 플리나블린 4.9	시스-플라틴 대 시스 + 플리나블린 7.5
시스-플라틴 단독 그룹 (3 일차)의 ANC %	145.2	182.8	302.2	223.7
P 값	0.0548 NS	0.212	0.0047	0.0011

[0143]

[0144]

6.5 mg/kg IP의 용량에서, 시스-플라틴은 통계적으로 유의한 호중구감소증을 유도했다. 연구에서 나타난 바와 같이, 플리나블린은 용량-의존 방식으로 시스-플라틴 유도된 호중구감소증을 상당히 감소시켰다.

[0145]

실시예 5

[0146]

토폠테칸 유도된 호중구감소증을 줄이거나 또는 치료하는데 있어서 플리나블린의 효과를 평가하기 위한 연구를

수행하였다. 대조군 샘플은 7.1% Tween 80 (v/v), 25.5% 프로필렌 글리콜 (v/v), 및 67.4% D5W(물 내 5% 텍스트로스) (v/v)를 함유했다. 성숙한 수컷 스프래그-다우리 랫트에 1, 3 및 5일차에 토포테칸 (0.25 또는 1.0 mg/kg IV)을 투여하였다. 토포테칸을 10mL/kg의 용량 용적으로 주사기 주입 펌프 및 멸균된 일회용 주사기를 사용하여 30분의 기간에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다.

[0147] 플리나불린 (3.75 mg/kg, IP)을 각각의 토포테칸 용량에 따른 토포테칸 1시간 후 투약했다. 플리나불린 (7.5 mg/kg IP)을 단지 1일차에만 토포테칸 용량 (0.25 mg/kg) 1시간 후 투약했다.

[0148] 채혈은 시범연구에 대해 -2, 0, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10일차에 수행하였고, 주요 연구에 대해 -2, 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15일차에 수행하였다. 총 혈구수 및 분화 혈구수에 대해 3일차에 수집된 혈액 샘플을 분석하였다.

[0149] 도 11a 및 11b는 대조군, 플리나불린, 및 토포테칸과 플리나불린의 조합의 투여 후 ANC 수준의 변화를 예시한다. 도 11a 및 11b에서 나타난 바와 같이, 토포테칸은 1 또는 0.25 mg/kg의 용량으로 투여될 때, 랫트에서 오래 지속되는 호중구감소증을 유도했다. 플리나불린은 토포테칸 한 시간 후 투여될 때 3.75 및 7.5 mg/kg IP의 용량으로 토포테칸-유도된 호중구감소증을 상당히 감소시켰다.

[0150] 실시예 6

[0151] 시험 화학치료제-유도된 호중구감소증을 줄이거나 또는 치료하는데 있어서 플리나불린의 효과를 평가하기 위한 연구가 수행될 수 있다. 시험 화학치료제의 유효량을 시험 대상체 (예를 들어, 성숙한 수컷 스프래그-다우리 랫트)에 1, 3 및 5일차에 투여한다. 시험 화학치료제를 시험 대상체에 투여한 후 약 3.75 mg/kg 내지 40 mg/kg의 범위인 플리나불린을 투약한다. 채혈은 시범연구에 대해 -2, 0, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10일차에 수행하고, 주요 연구에 대해 -2, 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15일차에 수행한다. 총 혈구수 및 분화 혈구수에 대해 혈액 샘플을 분석한다.

[0152] 실시예 7

[0153] 테칸 화합물 유도된 호중구감소증을 줄이거나 또는 치료하는데 있어서 플리나불린의 효과를 평가하기 위한 연구가 수행될 수 있다. 테칸 화합물의 유효량을 시험 대상체 (예를 들어, 성숙한 수컷 스프래그-다우리 랫트)에 투여한다. 테칸 화합물을 시험 대상체에 투여한 후 약 3.75 mg/kg 내지 40 mg/kg의 범위인 플리나불린을 투약한다. 채혈은 시범연구에 대해 -2, 0, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10일차에 수행하고, 주요 연구에 대해 -2, 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15일차에 수행한다. 총 혈구수 및 분화 혈구수에 대해 혈액 샘플을 분석한다.

[0154] 실시예 8

[0155] 플라틴 화합물 유도된 호중구감소증을 줄이거나 또는 치료하는데 있어서 플리나불린의 효과를 평가하기 위한 연구가 수행될 수 있다. 플라틴 화합물의 유효량을 시험 대상체 (예를 들어, 성숙한 수컷 스프래그-다우리 랫트)에 1, 3 및 5일차에 투여한다. 플라틴 화합물을 시험 대상체에 투여한 후 약 3.75 mg/kg 내지 40 mg/kg의 범위인 플리나불린을 투약한다. 채혈은 시범연구에 대해 -2, 0, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10일차에 수행하고, 주요 연구에 대해 -2, 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15일차에 수행한다. 총 혈구수 및 분화 혈구수에 대해 혈액 샘플을 분석한다.

[0156] 실시예 9

[0157] 포스파마이드 화합물 유도된 호중구감소증을 줄이거나 또는 치료하는데 있어서 플리나불린의 효과를 평가하기 위한 연구가 수행될 수 있다. 포스파마이드 화합물의 유효량을 시험 대상체 (예를 들어, 성숙한 수컷 스프래그-다우리 랫트)에 1, 3 및 5일차에 투여한다. 포스파마이드 화합물을 시험 대상체에 투여한 후 약 3.75 mg/kg 내지 40 mg/kg의 범위인 플리나불린을 투약한다. 채혈은 시범연구에 대해 -2, 0, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10일차에 수행하고, 주요 연구에 대해 -2, 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15일차에 수행한다. 총 혈구수 및 분화 혈구수에 대해 혈액 샘플을 분석한다.

[0158] 실시예 10

[0159] 루비신 화합물 유도된 호중구감소증을 줄이거나 또는 치료하는데 있어서 플리나불린의 효과를 평가하기 위한 연구가 수행될 수 있다. 루비신 화합물의 유효량을 시험 대상체 (예를 들어, 성숙한 수컷 스프래그-다우리 랫트)에 1, 3 및 5일차에 투여한다. 루비신 화합물을 시험 대상체에 투여한 후 약 3.75 mg/kg 내지 40 mg/kg의 범위인 플리나불린을 투약한다. 채혈은 시범연구에 대해 -2, 0, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10일차에 수행하고, 주요 연구에

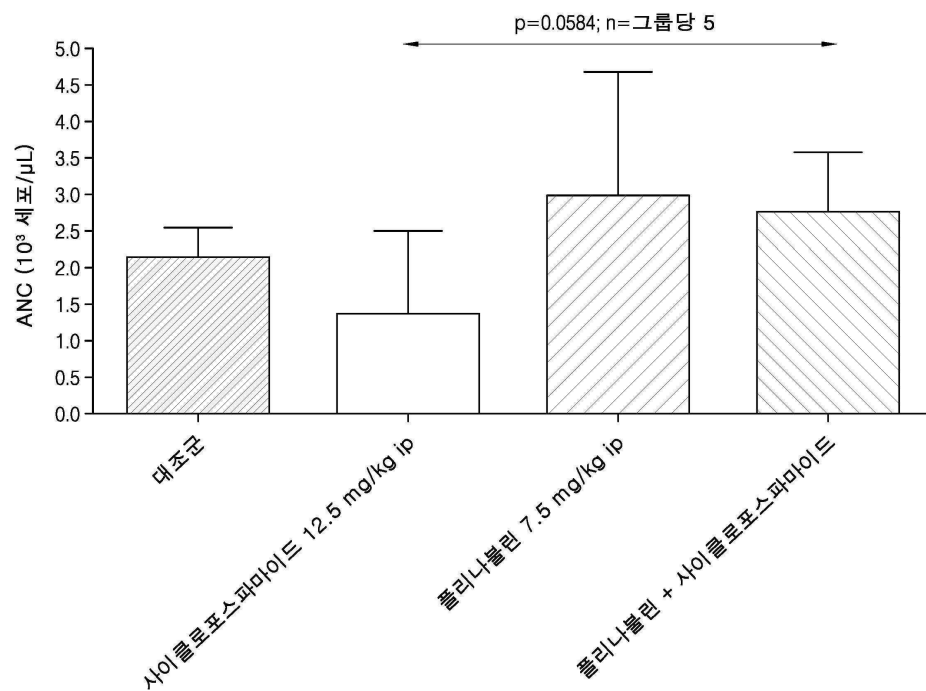
대해 -2, 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15일차에 수행한다. 총 혈구수 및 분화 혈구수에 대해 혈액 샘플을 분석한다.

[0160] 실시예 11

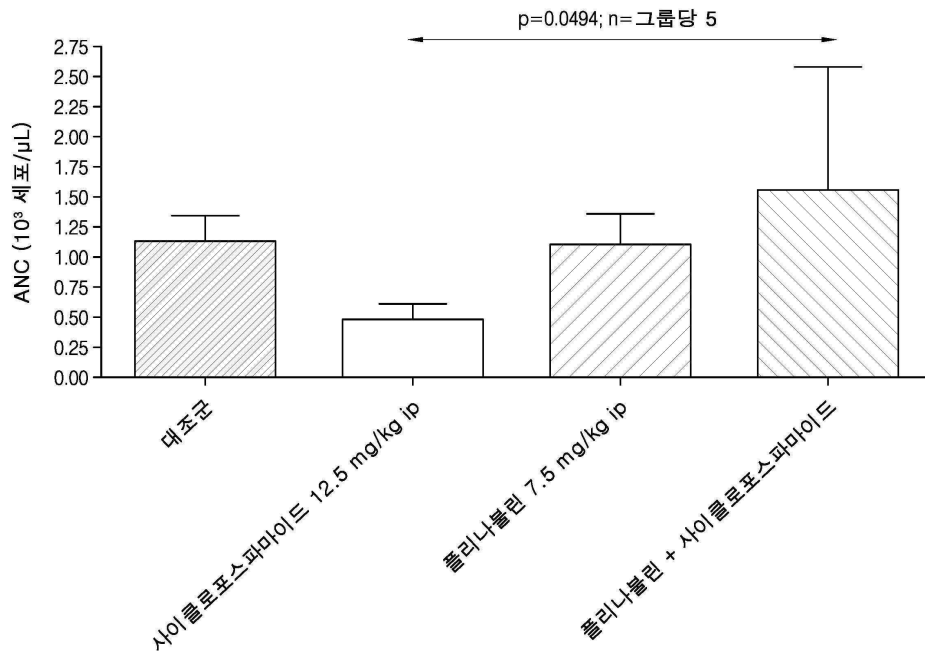
[0161] 방사선 요법 유도된 호중구감소증을 줄이거나 또는 치료하는데 있어서 플리나불린의 효과를 평가하기 위한 연구가 수행될 수 있다. 방사선 요법은 시험 대상체 (예를 들어, 성숙한 수컷 스프래그-다우리 랫트)에 1, 3 및 5일차에 투여한다. 방사선을 시험 대상체에 투여한 후 약 3.75 mg/kg 내지 40 mg/kg의 범위인 플리나불린을 투약한다. 채혈은 시험연구에 대해 -2, 0, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10일차에 수행하고, 주요 연구에 대해 -2, 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15일차에 수행한다. 총 혈구수 및 분화 혈구수에 대해 혈액 샘플을 분석한다.

도면

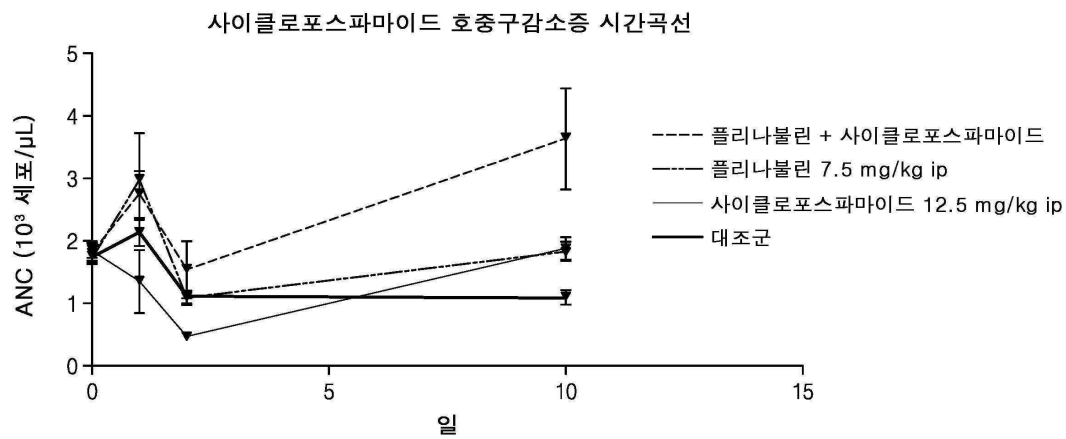
도면1



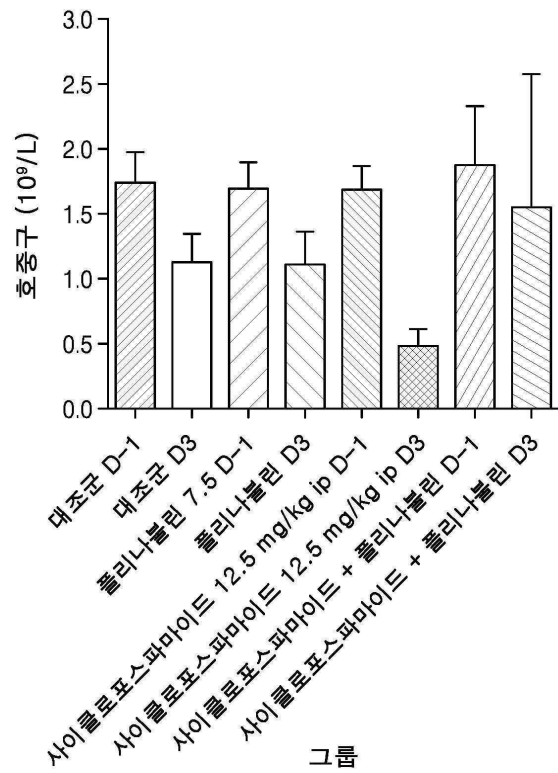
도면2



도면3

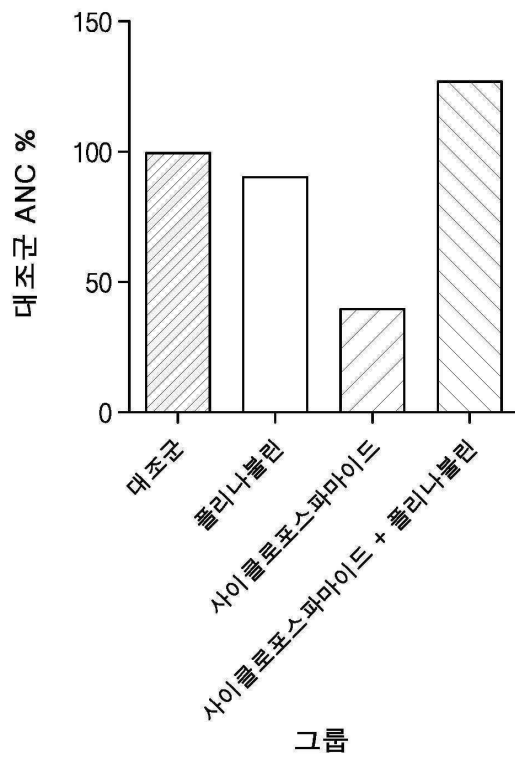


도면4

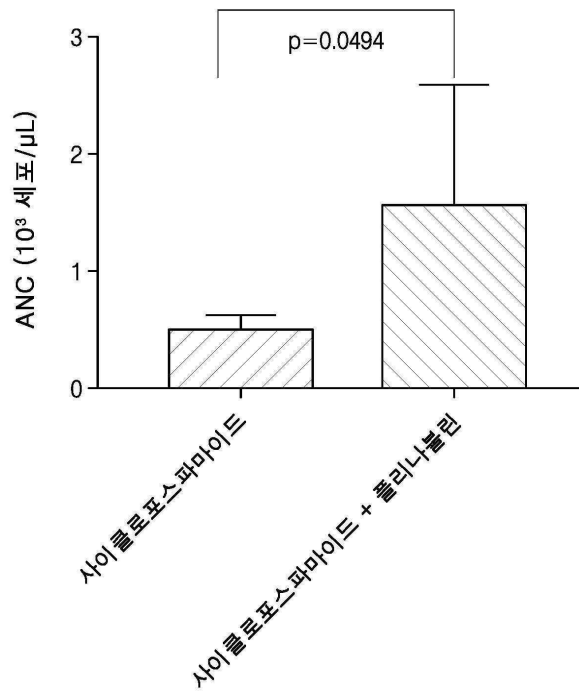


도면5

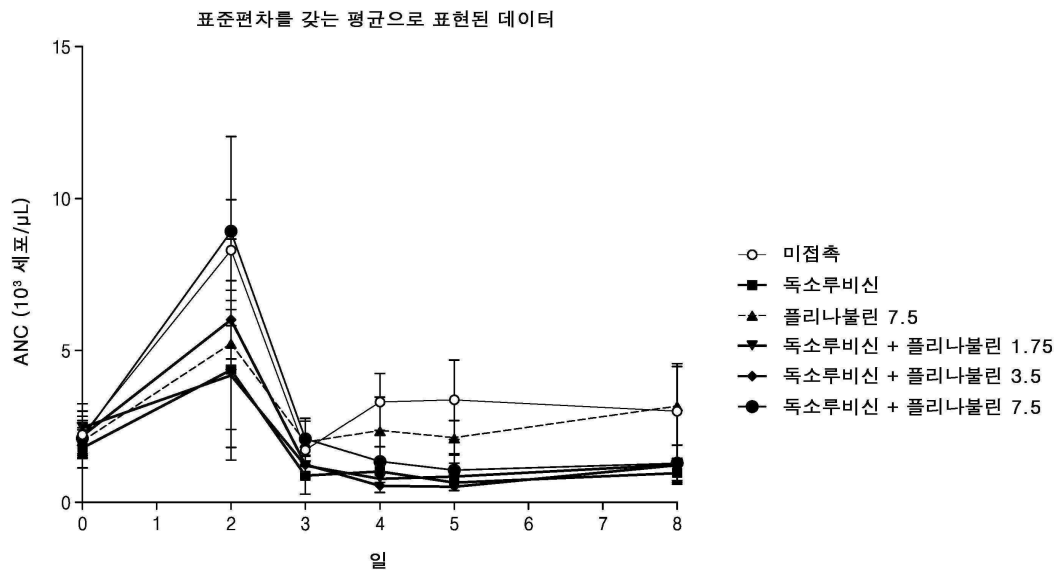
p 대 대조군 0.0005 NS



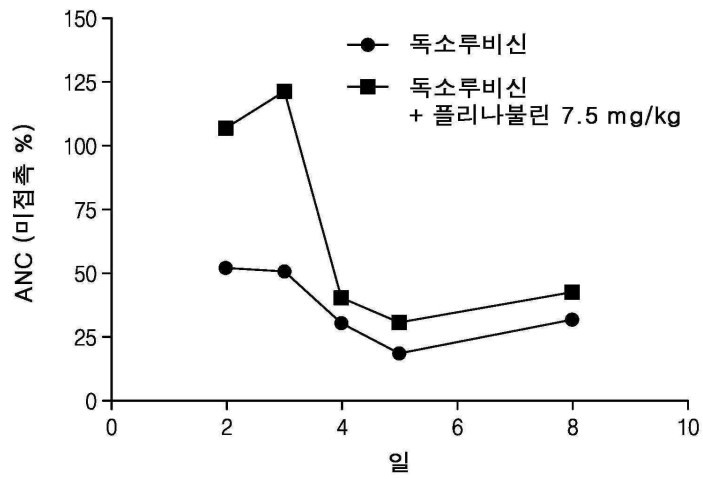
도면6



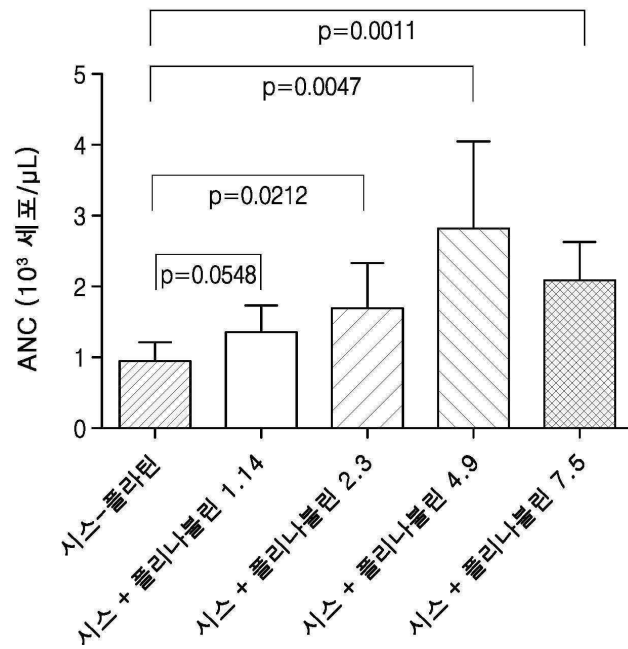
도면7



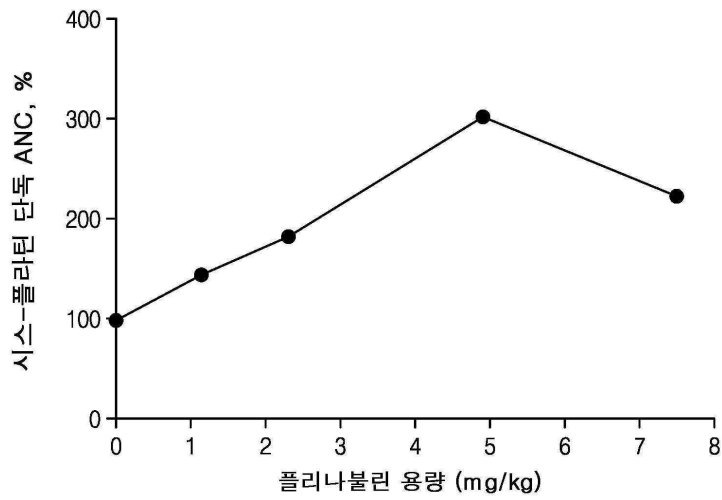
도면8



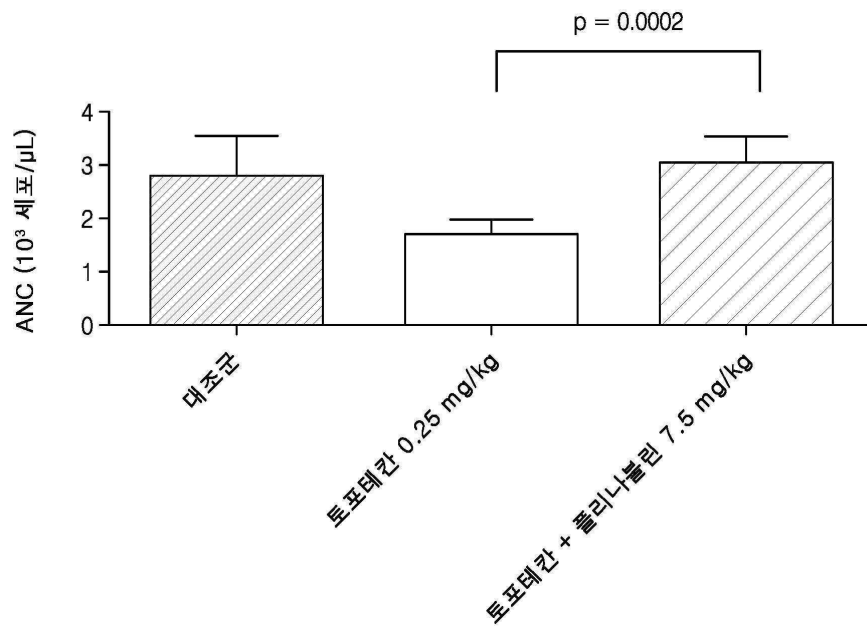
도면9



도면10



도면11a



도면11b

