



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월05일
(11) 등록번호 10-2439911
(24) 등록일자 2022년08월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7037798
(22) 출원일자(국제) 2017년06월02일
심사청구일자 2020년05월15일
(85) 번역문제출일자 2018년12월27일
(65) 공개번호 10-2019-0119507
(43) 공개일자 2019년10월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/035653
(87) 국제공개번호 WO 2017/210538
국제공개일자 2017년12월07일
(30) 우선권주장
62/345,389 2016년06월03일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2015008729 A1

(73) 특허권자
어레이 바이오파마 인크.
미국 콜로라도 80301 볼더 월넷 스트리트 3200
(72) 발명자
카포니그로 조르다노
미국 콜로라도 80301 볼더 월넷 스트리트 3200
카오 주 알렉산더
미국 콜로라도 80301 볼더 월넷 스트리트 3200
(74) 대리인
강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 25 항

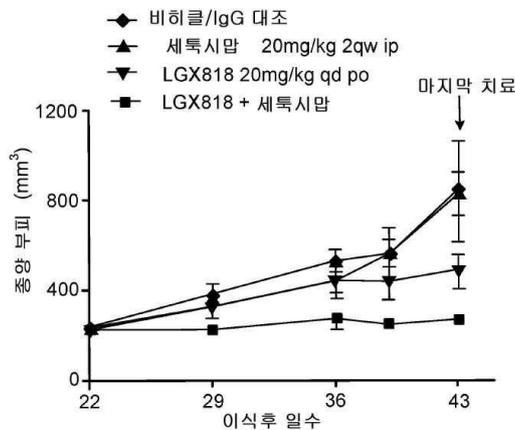
심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 제약학적 복합제제

(57) 요약

본 출원은 (a) B-Raf 저해제, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) 최소한 하나의 미토겐 활성화 단백질 키나아제 (MEK) 저해제, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 (c) 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염; 그리고 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 복합제제; 이러한 제약학적 복합제제의 제조 방법, 및 증식성 질환들, 가령, 암의 치료에서 이러한 제약학적 복합제제의 용도를 제공한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/04 (2018.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/542 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

BRAF 돌연변이를 가지는 결장직장암 치료에 사용하기 위한, 다음을 치료적 유효량으로 독립적으로 포함하는 제약학적 복합제제:

(a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트(화합물 A) 또는 이의 제약상 허용가능한 염인 BRAF 저해제,

(b) 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드인 MEK 저해제 (화합물 B) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및

(c) 세특시맙인 항-EGFR 항체 (화합물 C).

청구항 2

청구항 1에 있어서, BRAF 저해제는 비정질 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 또는 이의 제약상 허용가능한 염임을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 MEK 저해제는 20.38, 28.39, 11.18, 29.18, 22.43, 22.75, 25.23, 16.05, 및 11.82에서 XRPD 피크 (2θ 도)를 가짐을 특징으로 하는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드인, 제약학적 복합제제.

청구항 4

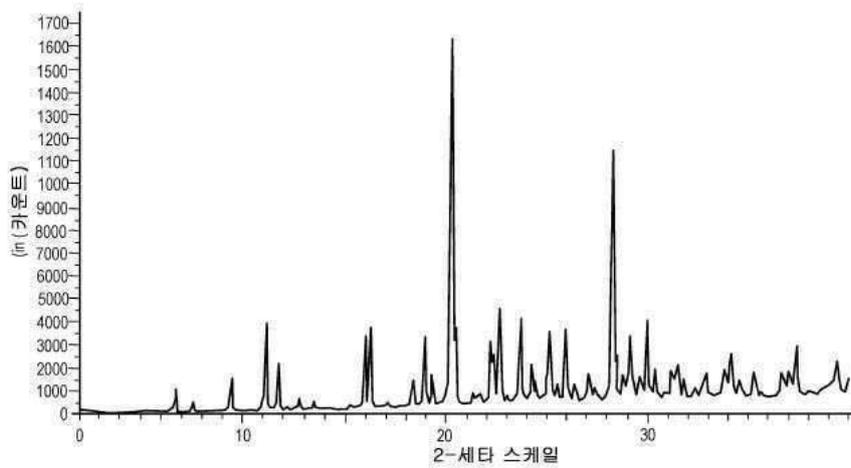
청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 MEK 저해제는 20.38, 28.39, 11.18, 29.18, 22.43, 22.75, 25.23, 16.05, 11.82, 23.74, 16.33, 및 19.00에서 XRPD 피크 (2θ 도)를 가짐을 특징으로 하는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드인, 제약학적 복합제제.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 MEK 저해제는 20.3800, 28.3913, 11.1794, 29.1781, 22.4263, 22.7475, 25.2388, 16.0469, 11.8200, 23.7469, 16.3331, 18.9975, 30.0125, 25.9825, 37.3462, 6.7937, 9.4694, 34.2062, 30.4287, 및 31.4044에서 XRPD 피크 (2θ 도)를 가짐을 특징으로 하는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드인, 제약학적 복합제제.

청구항 6

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 MEK 저해제는 아래 도시된 XRPD 패턴을 가짐을 특징으로 하는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드인, 복합 제약학적 복합제제:



청구항 7

청구항 1에 있어서, BRAF 저해제 (화합물 A), MEK 저해제 (화합물 B), 및 항-EGFR 항체 (화합물 C)는 각각
 동시, 별도 또는 순차 투여를 위한 단일 단위 투약 형태로 제형화됨을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 8

청구항 1에 있어서, BRAF 저해제 (화합물 A)는 경구 투여를 위해 제형화됨을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 9

청구항 8에 있어서, BRAF 저해제 (화합물 A)는 캡슐로 제형화됨을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 캡슐은 75 mg의 화합물 A를 포함함을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 11

청구항 1에 있어서, MEK 저해제 (화합물 B)는 경구 투여를 위해 제형화됨을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 12

청구항 11에 있어서, MEK 저해제 (화합물 B)는 정제로 제형화됨을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 정제는 15 mg의 화합물 B를 포함함을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 항-EGFR 항체 (화합물 C)는 정맥내 투여를 위해 제형화됨을 특징으로 하는 제약학적 복합제
 제.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 결장직장암은 전이성 결장직장암임을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 16

청구항 1에 있어서, BRAF 돌연변이는 BRAF V600 돌연변이인 것을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 17

청구항 16에 있어서, BRAF V600 돌연변이는 BRAF V600E 돌연변이인 것을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 18

결장직장암의 치료에 사용하기 위한 동시, 별도 또는 순차 투여에 관한 지시사항들과 함께 청구항 1의 제약학적 복합제제를 포함하는 상업용 패키지.

청구항 19

청구항 1에 따른 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 (화합물 A) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 (화합물 B) 또는 이의 제약상 허용가능한 염을, 동시, 별도 또는 순차 투여를 위한 지시사항과 함께 포함하는,

결장직장암의 치료에서 세특시맵 (화합물 C)와 함께 사용하기 위한 상업용 패키지.

청구항 20

청구항 1에 있어서, 치료적 유효량의 화합물 A는 300 mg이고 일일 1회 경구 투여됨을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 21

청구항 1에 있어서, 치료적 유효량의 화합물 B는 1차 및 2차 치료적 유효량으로 일일 2회 경구 투여되고, 여기서 1차 치료적 유효량의 화합물 B는 치료적 유효량의 화합물 A와 함께 섭취됨을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 화합물 B의 1차 및 2차 치료적 유효량 각각은 45 mg의 화합물 B를 포함함을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 23

청구항 21에 있어서, 상기 1차 치료적 유효량의 화합물 B는 치료적 유효량의 화합물 A 투여 30분 이내에 투여됨을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 24

청구항 1에 있어서, 치료적 유효량의 화합물 C는 초기 용량으로서 120분에 걸쳐 400 mg/m² 의 양으로 정맥내 주입으로, 후속하여 60 분에 걸쳐 250 mg/m² 의 양으로 매주 정맥내 주입으로 투여됨을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 25

청구항 21에 있어서, 치료적 유효량의 화합물 C는 치료적 유효량의 화합물 A 및 1차 치료적 유효량의 화합물 B를 투여하고 최소한 30 내지 90분 후에 투여됨을 특징으로 하는 제약학적 복합제제.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 6월 3일 출원된 미국 가특허출원 제 62/345,389호의 이익을 주장하며, 이 출원은 본 출원에 그 전문이 참고문헌으로 첨부된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 치료적 유효량의, 독립적으로, (a) BRAF 저해제, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) 최소한 하나의 미토겐 활성화 단백질 키나아제 (MEK) 저해제, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 (c) 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염; 및 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 복합제제; 이러한 제약학적 복합제제의 제조 방법, 및 증식성 질환들, 가령, 암 치료에서 이러한 제약학적 복합제제의 용도에 관한 것이다.

[0005] 본 발명은 또한 치료적 유효량의, 독립적으로, (a) BRAF 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) 최소한 하나의 미토겐 활성화 단백질 키나아제 (MEK) 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 (c) 항-EGFR 항체, 및 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 복합제제; 증식성 질환들, 가령, 암의 치료에서 이러한 복합제제의 용도; 및 치료적 유효량의 상기 복합제제를 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 질환, 가령, 암을 앓고 있는 대상체의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0006] 발명의 배경

[0007] 미토겐-활성화 단백질 키나아제 (MAPK) 경로는 배위 결합하여 세포 증식, 생존, 분화 및 이동을 제어하는 수많은 효과기 분자들의 활성을 매개한다. 예를 들어, 성장 인자, 사이토카인 또는 호르몬에 의한 세포 자극은 형질막-관련 Ras를 GTP-결합되게 함으로써 이를 활성화시켜 RAF를 동원하는 결과를 가져온다. 이러한 상호작용은 RAF의 키나아제 활성을 유도하여, MAPK/ERK (MEK)의 직접 인산화를 초래하고, 그 후 세포의 신호-관련 키나아제 (ERK)를 인산화시킨다. 그 후 활성화된 ERK는 다양한 효과기 분자들, 예를 들어, 키나아제, 포스포타아제, 전사 인자 및 세포골격 단백질을 인산화시킨다. 그러므로, RAS-RAF-MEK-ERK 신호전달 경로는 세포 표면 수용체들로부터 핵으로 신호를 전달하며, 예를 들어, 세포 증식 및 생존에 필수적이다. 이러한 신호전달 연쇄반응의 조절은 다수의 RAS (KRAF, NRAS 및 HRAS 포함), RAF (ARAF, BRAF, CRAF/RAF-1), MEK (MEK-1 및 MEK-2) 및 ERK (ERK-1 및 ERK-2) 아이소형들에 의해 추가로 풍부해진다. 연구는 이 경로가 증식, 분화, 생존 및 혈관신생을 비롯한 몇 가지 중요한 세포 활성들을 조절함을 보여주었다. 이 경로에서 단백질의 부적절한 활성화는 많은 암들, 가령, 흑색종, 비소 세포 폐암, 결장직장암 및 갑상선 암에서 발생하는 것으로 밝혀졌다. 인간 암들 중 10-20%가 종양발생 Ras 돌연변이를 보유하고 많은 인간 암들이 활성화된 성장 인자 수용체들을 가지기 때문에, 이러한 경로는 개입에 이상적인 표적이다.

[0008] 많은 신호전달 경로들에서 RAD의 중요한 역할 및 위치는 포유동물에서 탈조절된 및 우세한 저해성 RAF 돌연변이체들을 사용한 연구들 뿐만 아니라 생화학적 및 유전자 기술들을 이용하여 유기체를 모델링하기 위한 연구들로부터 입증되었다. 과거에는, RAS의 하류 효과기로서의 그 기능에 중점을 둔 항-종양 약물 표적인 RAF에 초점을 두었다. 그러나 최근에 발견된 내용들은 RAF가 종양발생 Ras 대립유전자를 필요로 하지 않고 특정 종양들의 형성에 있어 중요한 역할을 가질 수 있음을 제시한다. 특히, BRAF 및 NRAS의 대립유전자들의 활성화가 약 70%의 흑색종에서, 40%의 유두 갑상선 암종, 30%의 난소 저급 암종, 및 10%의 결장직장암에서 확인되었다. K-Ras에서의 돌연변이는 대략 90%의 이자암에서 발생한다. 대부분의 BRAF 돌연변이는 키나아제 도메인에서 발견되며, 하나의 치환 (V600E)이 80% 이상에 해당한다. 돌연변이된 BRAF 단백질은 RAF-MEK-ERK 경로를 MEK를 향한 활성화된 키나아제 활성을 통해 또는 CRAF 활성화를 통해 활성화시킨다. 데이터는 Raf 키나아제 저해제가 MAPK 경로를 통해 신호전달을 유의하게 저해하여, BRAF (V600E) 종양들에서의 두드러진 위축을 초래할 수 있음을 입증한다. 결장직장암은 미국의 남성 및 여성에서 세 번째로 가장 흔한 암으로, 134,000건 이상의 새로운 사례들 그리고 이 질환으로 인한 거의 50,000명의 사망이 2016년에 나타났다. 미국에서, BRAF 돌연변이는 결장직장암 환자의 8 내지 15 퍼센트에서 발생하며 이들 환자들에 대한 좋지 않은 예후를 나타낸다. 1차 치료 후 공지된 역사적 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존 (OS) 결과들은 각각 1.8 내지 2.5 개월 그리고 4 내지 6 개월이고, 이러한 모집단에서 EGFR-기반 치료에 관한 다양한 연구결과들로부터 얻은 공지된 반응율은 6 퍼센트 내지 8 퍼센트 범위이다. 지난 20년간 전이성 결장직장암의 치료에 있어서의 유의한 진전에도 불구하고, 전이성 결장직장암 (mCRC) 환자들의 예후는 실망스러운 채로 남아있다. 전신 화학요법은 계속하여 mCRC 환자들을 위한 주요한 치료 양식이 되고 있다 (James J. Lee, MD, PhD, 및 Weijing Sun, MD, Clinical Advances in Hematology & Oncology, January 2016, Vol 14, Issue 1). 미국 식약청 (FDA)은 몇 가지 세포독성제 및 mCRC에 대한 표적화

제제를 승인하였으며, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 및 카페시타빈이 포함된다(S-1은 일본과 몇몇 다른 국가들에서 승인되었으나 미국에서는 승인되지 않았다). 플루오로피리미딘 (5-플루오로우라실 [5-FU] 또는 경구 카페시타빈)과 옥살리플라틴 또는 이리노테칸의 복합제제는 1차 또는 2차 치료로 mCRC를 위한 표준 세포독성 화학요법제로 널리 허용되어 왔다. 이들 요법들은 폴리난산/5-FU/옥살리플라틴 (FOLFOX), 카페시타빈/ 옥살리플라틴 (XELOX), 폴리난산/5-FU/이리노테칸 (FOLFIRI), 및 카페시타빈/이리노테칸 (XELIRI)으로 구성된다. 더욱 최근인, 2015년 9월에, FDA는 난치성 mCRC에 사용하기 위한 트라이플루리딘 및 티피라실의 복합제제 (Lonsurf, Taiho Oncology)를 승인하였다 (James J. Lee, MD, PhD, 및 Weijing Sun, MD, Clinical Advances in Hematology & Oncology, January 2016, Vol 14, Issue 1).

[0009] EGFR는 세포 막에 존재하는 막통과 수용체들이다. 이들은 세포의 결합 성분, 막통과 성분 및 세포내 티로신 키나아제 성분을 가진다. EGFR은 정상 세포 성장, 세포자멸사 및 다른 세포 기능들을 제어함에 중요한 역할을 한다. EGFR 활성의 탈조절은 상기 수용체들의 지속적 또는 비정상적 활성화를 초래하여 조절되지 않은 세포 분열을 유발할 수 있다. 표피 성장 인자 수용체 저해제는 해당 분야에 공지이다. 두 가지 약물 범주가 EGFR에 영향을 준다: 단일클론 항체 및 티로신 키나아제 저해제 (TKIs). 단일클론 항체의 예들에는 파니투무맙 및 세툽시맙이 포함되며, 이들의 작용 방법은 세포의 결합과 후속적인 EGFR 신호전달 경로들의 저해를 통한 것이다. 티로신 키나아제 저해제의 예들에는 에를로티닙, 게피티닙, 및 라파티닙이 포함되며, 이들의 작용 방법은 세포내 결합 그리고 후속한 EGFR 신호전달 경로의 저해를 통한 것이다.

[0010] 암 환자에 대한 수많은 치료 방안들이 존재함에도 불구하고, 효과적인 장기간의 암 치료를 위해 투여될 수 있는 새로운 복합제제 치료제에 대한 수요 및 효과적이고 안전한 치료제에 대한 수요가 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0011] 발명의 요약

[0012] 본 출원은 치료적 유효량의, 독립적으로, (a) BRAF 저해제, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) 최소한 하나의 미토겐 활성화 단백질 키나아제 (MEK) 저해제, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 (c) 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염; 및 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 복합제제를 제공한다.

[0013] 또한 본 출원은 치료적 유효량의, 독립적으로, (a) BRAF 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) 최소한 하나의 MEK 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 (c) 항-EGFR 항체; 그리고 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 복합제제를 제공한다.

[0014] 또한 본 출원은 치료적 유효량의, 독립적으로, (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설펜아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일]카바메이트인 BRAF 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) 최소한 하나의 MEK 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 (c) 항-EGFR 항체; 그리고 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 복합제제를 제공한다. 한 구체예에서, BRAF 저해제, MEK 저해제, 및 항-EGFR 항체는 동시, 별도 또는 순차 투여를 위하여 별도의 단위 투여량으로 제제화된다.

[0015] 또한 본 출원은 치료적 유효량의, 독립적으로, (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설펜아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일]카바메이트인 BRAF 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) 최소한 하나의 MEK 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 여기서 상기 MEK 저해제 중 최소한 하나는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이고, 및 (c) 항-EGFR 항체; 그리고 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 복합제제를 제공한다. 한 구체예에서, BRAF 저해제, MEK 저해제, 및 항-EGFR 항체는 동시, 별도 또는 순차 투여를 위하여 별도의 단위 투여량으로 제제화된다.

[0016] 또한 본 출원은 치료적 유효량의, 독립적으로, (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설펜아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일]카바메이트인 BRAF 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 또는 이의 제약상 허용가능한 염인 MEK 저해제, 및 (c) 세툽시맙인 항-EGFR 항체; 그리고 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 복합제제를 제공한다. 한 구체예에서, BRAF 저해제, MEK 저해제, 및 항-EGFR 항체는 동시, 별도 또는 순차 투여를

위하여 별도의 단위 투여량으로 제제화된다.

- [0017] 또한 본 출원에 기재된 치료적 유효량의 제약학적 복합제제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 질환 치료 방법을 제공한다.
- [0018] 또한 치료적 유효량의, 독립적으로, : (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 또는 이의 제약상 허용 가능한 염인, BRAF 저해제, (b) 최소한 하나의 MEK 저해제, 및 (c) 항-EGFR-저해제 항체, 그리고 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 증식성 질환 치료에 사용하기 위한 제약학적 복합제제를 제공한다. 한 구체예에서, MEK 저해제는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एस이드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 한 구체예에서, 항-EGFR-저해제 항체는 세툽시맙이다.
- [0019] 또한 본 발명의 제약학적 복합제제와 종양을 접촉시키는 단계를 포함하는, 종양 크기 감소 방법이 제공된다.
- [0020] 또한 다음 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 암 치료 방법을 제공한다: (a) 환자의 암이 BRAF-관련 암인지 결정하는 단계; 및 (b) 상기 암이 BRAF-관련 암인 것으로 결정된 경우, 치료적 유효량의 본 발명의 제약학적 복합제제를 환자에게 투여하는 단계.
- [0021] 또한 (a) 암이 돌연변이체 BRAF 키나아제를 가지는지 결정하는 단계, 및 (b) 암이 돌연변이체 BRAF-키나아제를 가지는 것으로 결정된 경우, 치료적 유효량의 본 발명의 제약학적 복합제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공한다.
- [0022] 또한 (a) 암에서 돌연변이체 BRAF 키나아제를 탐지하는 단계, 및 (b) 치료적 유효량의 본 발명의 제약학적 복합제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공한다.
- [0023] 한 구체예에서, 본 출원은 세툽시맙 치료를 처방받았던 결장직장암 환자에게 다음을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 결장직장암 환자의 치료 방법을 제공한다: (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 (화합물 A) 또는 이의 제약상 허용가능한 염인, 치료적 유효량의 BRAF 저해제, 및 (b) 치료적 유효량의 MEK 저해제 (화합물 B) 또는 이의 제약상 허용가능한 염.
- [0024] 한 구체예에서, 본 출원은 다음 단계를 포함하는 결장직장암 환자의 치료 방법을 제공한다: a) (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 (화합물 A) 또는 이의 제약상 허용가능한 염인, 치료적 유효량의 BRAF 저해제, 및 (b) 치료적 유효량의 MEK 저해제 (화합물 B) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 1차 용량을 매일 투여하는 단계; b) a) 단계 후 최소한 30분에, 1차 치료적 유효량의 세툽시맙 투여량을 투여하는 단계; c) 2차 용량의 상기 화합물 B를 매일 투여하는 단계, 이 때 상기 2차 용량은 상기 1차 용량의 화합물 B 투여 후 10 내지 14 시 간에 투여되고; 및 d) 2차 치료적 유효량의 세툽시맙 투여량을 매주 투여하는 단계, 이 때 상기 2차 세툽시맙 투여량의 투여는 상기 1차 세툽시맙 투여량의 투여 후 1주 후에 투여된다.
- [0025] 또한 BRAF-관련 암을 가진 것으로 식별 또는 진단받은 환자를 위한 치료 선택 방법들 (예컨대, 시험관 내 방법들)을 제공한다.
- [0026] 또한 본 출원은 환자를 위한 치료 선택방법들을 제공하는데, 이 때 이 방법들은 환자가 BRAF 유전자, BRAF 키나아제, 또는 이 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 탈조절을 가지는지 여부를 결정하기 위하여 환자로부터 얻은 샘플에 대한 분석을 실시하는 단계, 및 BRAF 유전자, BRAF 키나아제, 또는 이 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 탈조절을 가지는 것으로 결정된 환자를, BRAF-관련 암을 가지는 것으로 식별 또는 진단하는 단계를 포함한다.
- [0027] 또한 치료를 위한 환자 선택방법들을 제공하는데, 이 때 이 방법들은 BRAF-관련 암을 가지는 환자를 선택, 식별 또는 진단하는 단계, 및 치료적 유효량의 본 발명의 제약학적 복합제제 투여를 포함하는 치료를 위해 환자를 선택하는 단계를 포함한다.
- [0028] 또한 암을 가진 대상체가 다음을 포함하는 본 발명의 제약학적 복합제제 치료에 대해 긍정적인 반응을 가지게 될 가능성을 결정하는 방법들을 제공한다: 대상체로부터 얻은 샘플 내 암 세포가 하나 이상의 BRAF 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 하나 이상의 BRAF 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상체가 본

발명의 제약학적 복합제제 치료에 긍정적인 반응을 가질 증가된 가능성을 가지는지를 결정하는 단계.

[0029] 또한 다음 단계를 포함하는, 암을 가진 대상체에서 본 발명의 제약학적 복합제제의 치료 효능 예측 방법들을 제공한다: 대상체로부터 얻은 샘플 내 암 세포가 하나 이상의 BRAf 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 본 발명의 제약학적 복합제제 치료가 하나 이상의 BRAF 돌연변이를 가지는 대상체로부터 얻은 샘플 내 암 세포를 가진 대상체에서 유효할 가능성이 더 큼을 결정하는 단계.

[0030] 또한 치료제로서 (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 또는 이의 제약상 허용가능한 염인 BRAF 저해제, (b) 최소한 하나의 MEK 저해제, 및 (c) 항-EGFR 항체, 및 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 복합제제를, 이의 동시, 별도 또는 순차 투여에 관한 지시사항과 함께 포함하는, 증식성 질환 치료에 사용하기 위한 상업용 패키지를 제공한다. 한 구체예에서, MEK 저해제는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एस이드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 한 구체예에서, 항-EGFR-저해제 항체는 세툽시맙이다.

[0031] 또한 (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 또는 이의 제약상 허용가능한 염인 BRAF 저해제, (b) 최소한 하나의 MEK 저해제를, 이의 동시, 별도 또는 순차 투여에 관한 지시사항과 함께 (화합물 C)와 함께 포함하는, 증식성 질환 치료시의 상업용 패키지를 제공한다. 한 구체예에서, MEK 저해제는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एस이드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 한 구체예에서, 항-EGFR-저해제 항체는 세툽시맙이다. 일부 구체예들에서, 본 출원은 비니메티닙 및 세툽시맙과 병용하여 엔코라페닙을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비니메티닙 및 세툽시맙의 복합제제의 독성 (예컨대, 피부 독성, 위장관독성, 골수억제, 심장 독성, 신경소뇌 독성, 또는 광독성)을 감소시키는 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

[0032] 일부 구체예들에서, 본 출원은 엔코라페닙 및 세툽시맙과 병용하여 비니메티닙을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 엔코라페닙 및 세툽시맙의 복합제제의 독성 (예컨대, 피부 독성, 위장관독성, 골수억제, 심장 독성, 신경소뇌 독성, 또는 광독성)을 감소시키는 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

[0033] 일부 구체예들에서, 본 출원은 대상체에서 엔코라페닙, 세툽시맙, 또는 비니메티닙으로 구성된 그룹에서 선택된 제 1 치료제의 유해 사례 감소 (예컨대, 시력, 설사, 손-발 피부 반응, 피부 자극 (예컨대, 발진, 소양증 병소, 피부균열, 표피탈락), 심정지, 부종, 피로, 무력증, 고혈압, 폐렴, 혈전증 (예컨대, 폐 혈전증), 급성 신부전, 얼굴 불완전마비, 두통, 또는 이차 신생물의 감소) 방법을 제공하며, 이 방법은 제 1 치료제 그룹에서 선택되지 않은 다른 2개 치료제들을 제 1 치료제와 병용하여 투여하는 단계를 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 제 1 치료제는 엔코라페닙이고 다른 2개 치료제는 세툽시맙 및 비니메티닙이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 제 1 치료제는 세툽시맙이고 다른 2개 치료제는 엔코라페닙 및 비니메티닙이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 제 1 치료제는 비니메티닙이고 다른 2개 치료제는 세툽시맙 및 엔코라페닙이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

[0034] 일부 구체예들에서, 본 출원은 엔코라페닙 및 항-EGFR 항체를 포함하는 암 치료 요법에서 비니메티닙을 포함시키는 것을 포함하는, BRAF V600E 결장직장암을 가지는 것으로 식별된 대상체에서 암 치료 요법과 연관된 하나 이상의 유해 사례 (예컨대, 피부 독성, 손-발-피부 발진 (HFSR), 발진, 여드름양 발진, 피부염, 망막증, 또는 망막 박리) 감소 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 항-EGFR 항체는 세툽시맙, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 다크미티닙, 네라티닙, 바네타닙, 및 파니투무맙으로 구성된 그룹에서 선택된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 항-EGFR 항체는 세툽시맙이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

[0035] 일부 구체예들에서, 본 출원은 비니메티닙 및 항-EGFR 항체를 포함하는 암 치료 요법에서 엔코라페닙을 포함시키는 것을 포함하는, BRAF V600E 결장직장암을 가지는 것으로 식별된 대상체에서 암 치료 요법과 연관된 하나 이상의 유해 사례 (예컨대, 피부 독성, 손-발-피부 발진 (HFSR), 발진, 여드름양 발진, 피부염, 망막증, 또는 망막 박리) 감소 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 항-EGFR 항체는 세툽시맙, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 다크미티닙, 네라티닙, 바네타닙, 및 파니투무맙으로 구성된 그룹에서 선택된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 항-EGFR 항체는 세툽시맙이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대,

V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

- [0036] 일부 구체예들에서, 본 출원은, 엔코라페닙을 비니메티닙 및 세톡시맙과 병용하여 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 엔코라페닙의 안전 투여량을 증가시키는 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.
- [0037] 일부 구체예들에서, 본 출원은, 비니메티닙을 엔코라페닙 및 세톡시맙과 병용하여 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 비니메티닙의 안전 투여량을 증가시키는 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.
- [0038] 일부 구체예들에서, 본 출원은, 세톡시맙을 비니메티닙 및 엔코라페닙과 병용하여 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 세톡시맙의 안전 투여량을 증가시키는 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.
- [0039] 일부 구체예들에서, 엔코라페닙을 비니메티닙 및 세톡시맙과 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비니메티닙 및 세톡시맙의 복합제제의 약물학적 효능 개선 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 약물학적 효능의 개선은 자기 공명 영상 (MRI) (예컨대, 전신 뼈 MRI), 컴퓨터 단층촬영 스캔, X-선 분석, Tc99m 뼈 스캔, 플루오로데옥시글루코스-양전자 방출 단층촬영 (FDG-PET), 또는 불화 나트륨-양전자 방출 단층촬영 (NaF PET) 스캔에 의해 결정된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.
- [0040] 일부 구체예들에서, 비니메티닙을 엔코라페닙 및 세톡시맙과 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 엔코라페닙 및 세톡시맙의 복합제제의 약물학적 효능 개선 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 약물학적 효능의 개선은 자기 공명 영상 (MRI) (예컨대, 전신 뼈 MRI), 컴퓨터 단층촬영 스캔, X-선 분석, Tc99m 뼈 스캔, 플루오로데옥시글루코스-양전자 방출 단층촬영 (FDG-PET), 또는 불화 나트륨-양전자 방출 단층촬영 (NaF PET) 스캔에 의해 결정된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.
- [0041] 일부 구체예들에서, 세톡시맙을 엔코라페닙 및 비니메티닙과 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 엔코라페닙 및 비니메티닙의 복합제제의 약물학적 효능 개선 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 약물학적 효능의 개선은 자기 공명 영상 (MRI) (예컨대, 전신 뼈 MRI), 컴퓨터 단층촬영 스캔, X-선 분석, Tc99m 뼈 스캔, 플루오로데옥시글루코스-양전자 방출 단층촬영 (FDG-PET), 또는 불화 나트륨-양전자 방출 단층촬영 (NaF PET) 스캔에 의해 결정된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.
- [0042] 일부 구체예들에서, 본 출원은 엔코라페닙으로 암 치료중인 대상체에게 엔코라페닙을 MEK 저해제와 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 엔코라페닙의 최대 허용 용량 (MTD)을 증가시키는 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 최대 허용 용량은 약 50 mg 초과 (예컨대, 약 100 mg 초과, 약 200 mg 초과, 약 300 mg 초과, 약 400 mg 초과, 약 500 mg 초과, 약 600 mg 초과, 또는 약 700 mg 초과, 또는 약 800 mg 초과)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 최대 허용 용량은 약 50 mg (예컨대, 약 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 또는 800 mg)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 암은 BRAF 돌연변이체 V600E와 연관된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 암은 결장직장암 (예컨대, 전이성 결장직장암)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, MEK 저해제는 비니메티닙, 트라메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙, 및 PD-325901로 구성된 그룹에서 선택된다 (예컨대, 비니메티닙). 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.
- [0043] 일부 구체예들에서, 본 출원은 엔코라페닙으로 암 치료중인 대상체에게 엔코라페닙을 EGFR 저해제와 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 엔코라페닙의 최대 허용 용량 (MTD)을 증가시키는 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 최대 허용 용량은 약 50 mg 초과 (예컨대, 약 100 mg 초과, 약 200 mg 초과, 약 300 mg 초과, 약 400 mg 초과, 약 500 mg 초과, 약 600 mg 초과, 약 700 mg 초과, 또는 약 800 mg 초과)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 최대 허용 용량은 약 50 mg (예컨대, 약 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 또는 800 mg)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 암은 BRAF 돌연변이체 V600E와 연관된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 암은 결장직장암 (예컨대, 전이성 결장직장암)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, EGFR 저해제는 세톡시맙, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 다코미티닙, 네라티닙, 바네타닙, 및 파니투무맙으로 구성된 그룹에서 선택된다 (예컨대, 세톡시맙). 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF

V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

[0044] 일부 구체예들에서, 본 출원은 엔코라페닙으로 암 치료중인 대상체에게 엔코라페닙을 MEK 저해제 및 EGFR 저해제와 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 엔코라페닙의 최대 허용 용량 (MTD)을 증가시키는 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 최대 허용 용량은 약 50 mg 초과 (예컨대, 약 100 mg 초과, 약 200 mg 초과, 약 300 mg 초과, 약 400 mg 초과, 약 500 mg 초과, 약 600 mg 초과, 약 700 mg 초과, 또는 약 800 mg 초과)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 최대 허용 용량은 약 50 mg (예컨대, 약 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 또는 800 mg)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 암은 BRAF 돌연변이체 V600E와 연관된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 암은 결장직장암 (예컨대, 전이성 결장직장암)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, MEK 저해제는 비니메티닙, 트라메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙, 및 PD-325901로 구성된 그룹에서 선택된다 (예컨대, 비니메티닙). 이들 중 특정 구체예들에서, EGFR 저해제는 세특시맙, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 다코미티닙, 네라티닙, 바네타닙, 및 파니투무맙으로 구성된 그룹에서 선택된다 (예컨대, 세특시맙). 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

[0045] 일부 구체예들에서, 엔코라페닙을 비니메티닙 및 세특시맙과 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비니메티닙 및 세특시맙의 복합제제의 안전 투여량 증가 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 비니메티닙 및/또는 세특시맙의 안전 투여량 증가는 각각 독립적으로 최소한 약 2% (예컨대, 최소한 약 4%, 최소한 약 5%, 최소한 약 6%, 최소한 약 8%, 최소한 약 10%, 최소한 약 15%, 최소한 약 20%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 35%, 최소한 약 40%, 최소한 약 45%, 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 최소한 약 90%, 최소한 약 100%)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

[0046] 일부 구체예들에서, 비니메티닙을 엔코라페닙 및 세특시맙과 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 엔코라페닙 및 세특시맙의 복합제제의 안전 투여량 증가 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 엔코라페닙 및/또는 세특시맙의 안전 투여량 증가는 각각 독립적으로 최소한 약 2% (예컨대, 최소한 약 4%, 최소한 약 5%, 최소한 약 6%, 최소한 약 8%, 최소한 약 10%, 최소한 약 15%, 최소한 약 20%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 35%, 최소한 약 40%, 최소한 약 45%, 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 최소한 약 90%, 최소한 약 100%)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

[0047] 일부 구체예들에서, 세특시맙을 엔코라페닙 및 비니메티닙과 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 엔코라페닙 및 비니메티닙의 복합제제의 안전 투여량 증가 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 엔코라페닙 및/또는 비니메티닙의 안전 투여량 증가는 각각 독립적으로 최소한 약 2% (예컨대, 최소한 약 4%, 최소한 약 5%, 최소한 약 6%, 최소한 약 8%, 최소한 약 10%, 최소한 약 15%, 최소한 약 20%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 35%, 최소한 약 40%, 최소한 약 45%, 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 최소한 약 90%, 최소한 약 100%)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

[0048] 일부 구체예들에서, 본 출원은 엔코라페닙 및 세특시맙의 복합제제가 투여되었던 대상체에게 비니메티닙을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 MAPK 신호전달 저해 방법을 제공한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

[0049] 일부 구체예들에서, 본 출원은 엔코라페닙 및 비니메티닙의 복합제제가 투여되었던 대상체에서 EGFR의 활성화 억제 방법을 제공하며, 이 방법은 항-EGFR 항체 (예컨대, 세특시맙, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 다코미티닙, 네라티닙, 바네타닙, 또는 파니투무맙)를 투여하는 단계를 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

[0050] 일부 구체예들에서, 본 출원은 대상체에서 B-Raf 키나아제 (예컨대, 돌연변이체 V600E)의 저해 방법을 제공하며, 이 방법은 치료적 유효량의 비니메티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 세특시맙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 엔코라페닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, B-Raf 단백질은 돌연변이된 BRAF에 의해 인코딩된다. 이들 중 특정 구체예들에서, BRAF는 키나아제 도메인에서의 돌연변이를 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, BRAF는 V600 (예컨대, V600E, V600K, 또는 V600G) 돌연변이를 포함한다.

- [0051] 일부 구체예들에서, 본 출원은 대상체에서 Raf-MEK-ERK 경로의 활성화 감소 방법을 제공하며, 이 방법은 치료적 유효량의 비니메티닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 세특시맵 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 엔코라페닙 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.
- [0052] 일부 구체예들에서, 본 출원은 세특시맵 및 엔코라페닙 투여요법 중인 대상체에서 Raf-MEK-ERK 경로의 활성화 감소 방법을 제공하며, 이 방법은 비니메티닙을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 활성화는 MEK에 대한 키나아제 활성 상승과 연관된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 활성화는 C-Raf의 활성화와 연관된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 B-Raf-관련 암을 가진다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 결장직장암 (예컨대, 전이성 결장직장암)을 가진다. 이들 중 특정 구체예들에서, 투여는 대상체에서 결장직장암 (예컨대, 전이성 결장직장암)의 하나 이상의 증상들을 완화시키거나, 양성 반응 (예컨대, 부분 또는 전부)을 유도하거나, 및/또는 암 세포의 수 및/또는 종양 크기를 감소시킨다.
- [0053] 일부 구체예들에서, 본 출원은 대상체에서 엔코라페닙의 B-Raf 저해 효능 증가 방법을 제공하며, 이 방법은 비니메티닙 및 세특시맵을 엔코라페닙과 병용하여 투여하는 단계를 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.
- [0054] 일부 구체예들에서, 대상체에서 엔코라페닙 및 세특시맵의 MAPK 저해 효능 저해 방법을 제공하며, 이 방법은 비니메티닙을 엔코라페닙과 병용하여 투여하는 단계를 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.
- [0055] 일부 구체예들에서, 본 출원은 대상체에서 초기 암 치료 후 진행된 결장직장암 (예컨대, 전이성 결장직장암) 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 엔코라페닙, 세특시맵, 및 비니메티닙의 복합제제를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 초기 암 치료는 부분 양성 반응을 생성하였다. 이들 중 특정 구체예들에서, 초기 암 치료는 반응을 생성하지 않았다. 이들 중 특정 구체예들에서, 초기 암 치료는 화학요법을 포함하였다. 이들 중 특정 구체예들에서, 초기 암 치료는 하나 이상의 치료제들의 투여를 포함하였다. 이들 중 특정 구체예들에서, 하나 이상의 치료제들은 복합제제로 투여되었다. 이들 중 특정 구체예들에서, 하나 이상의 치료제들은 세특시맵, 베바시주맵, 애플리버셉트, 파니투무맵, 이리노테칸, 류코보린, 및 플루오로우라실로 구성된 그룹에서 선택된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 초기 암 치료는 이리노테칸을 폴리닌산과 동시에 투여한 후, 플루오로우라실을 정맥내 볼루스로 투여한 후, 플루오로우라실을 정맥내 주입으로 투여하는 것을 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 이리노테칸은 약 90분에 걸쳐 약 180 mg/m² 으로 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 폴리닌산은 약 120분에 걸쳐 약 400 mg/m² (또는 2 x 250 mg/m²)으로 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 플루오로우라실 정맥내 볼루스는 약 400 mg/m² 내지 500 mg/m²으로 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 플루오로우라실 정맥내 주입은 약 2400 mg/m² 내지 3000 mg/m²으로 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 결장직장암 (예컨대, 전이성 결장직장암)은 BRAF V600E 돌연변이와 연관된다.
- [0056] 일부 구체예들에서, 본 출원은 대상체에서 초기 암 치료 후 진행된 결장직장암 (예컨대, 전이성 결장직장암) 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 치료적 유효량의 엔코라페닙, 세특시맵, 및 비니메티닙을 독립적으로 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 초기 암 치료는 부분 양성 반응을 생성하였다. 이들 중 특정 구체예들에서, 초기 암 치료는 반응을 생성하지 않았다. 이들 중 특정 구체예들에서, 초기 암 치료는 화학요법을 포함하였다. 이들 중 특정 구체예들에서, 초기 암 치료는 하나 이상의 치료제들의 투여를 포함하였다. 이들 중 특정 구체예들에서, 하나 이상의 치료제들은 복합제제로 투여되었다. 이들 중 특정 구체예들에서, 하나 이상의 치료제들은 세특시맵, 베바시주맵, 애플리버셉트, 파니투무맵, 이리노테칸, 류코보린, 및 플루오로우라실로 구성된 그룹에서 선택된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 초기 암 치료는 이리노테칸을 폴리닌산과 동시에 투여한 후, 플루오로우라실을 정맥내 볼루스로 투여한 후, 플루오로우라실을 정맥내 주입으로 투여하는 것을 포함한다. 이들 중 특정 구체예들에서, 이리노테칸은 약 90분에 걸쳐 약 180 mg/m² 으로 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 폴리닌산은 약 120분에 걸쳐 약 400 mg/m² (또는 2 x 250 mg/m²)으로 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 플루오로우라실 정맥내 볼루스는 약 400 mg/m² 내지 500 mg/m²으로 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 플루오로우라실 정맥내 주입은 약 2400 mg/m² 내지 3000 mg/m²으로 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 결장직장암 (예컨대, 전이성 결장직장암)은 BRAF V600E 돌연변이와 연

관된다.

[0057]

일부 구체예들에서, 본 출원은 엔코라페닙, 비니메티닙, 및 세톡시맙의 복합체제를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 암 치료 방법을 제공하며; 이 때 엔코라페닙 및 비니메티닙은 각각 세톡시맙의 투여 전 최소한 30분에 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 엔코라페닙 및 비니메티닙은 아침에 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 비니메티닙은 저녁에 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 비니메티닙 투여 전 1시간 이상 (예컨대, 2시간 이상, 3시간 이상, 4시간 이상, 5시간 이상, 또는 6시간 이상) 음식 (예컨대, 고체 또는 액체)을 섭취하지 않았다. 이들 중 특정 구체예들에서, 엔코라페닙은 일일 1회 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 엔코라페닙은 투여되는 각 해당일에 동일한 시간에 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 투여되는 엔코라페닙의 용량은 약 100 mg 내지 약 400 mg (예컨대, 약 120 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 또는 약 400 mg)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 엔코라페닙은 경구 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 비니메티닙은 일일 2회 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 비니메티닙은 투여되는 각 해당일에 2회의 동일한 시간에 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 투여되는 비니메티닙의 용량은 약 10 mg 내지 약 85 mg (예컨대, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 또는 약 85 mg)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 비니메티닙은 경구 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 세톡시맙은 주 1회 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 투여되는 세톡시맙의 용량은, 1차 용량인 경우, 약 150 mg 내지 약 500 mg (예컨대, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 또는 약 475 mg)이고, 또는 1차 용량이 아닌 경우, 약 100 mg 내지 약 350 mg (예컨대, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 또는 약 325 mg)이다. 이들 중 특정 구체예들에서, 세톡시맙은 약 30 분 내지 약 180 분 (예컨대, 40 분, 50 분, 60 분, 70 분, 80 분, 90 분, 100 분, 110 분, 120 분, 130 분, 140 분, 150 분, 160 분, 또는 170 분)의 기간 동안 정맥내 주입으로 투여된다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 그레이프프루트, 석류, 카람볼라 (star fruits), 또는 세빌라 오렌지 섭취를 피하도록 지시받는다. 이들 중 특정 구체예들에서, 대상체는 BRAF V600 (예컨대, V600E) 돌연변이를 가지는 것으로 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0058]

도면의 간단한 설명

도 1A는 비히클 (IgG 대조), 세톡시맙, LGX818, 및 LGX818 + 세톡시맙 치료 21일 후 HT29 이종이식편 모델에서 종양 부피 (mm³) vs. 이식후 일수로 나타낸 종양 성장 곡선이며, 여기서 닫힌 다이아몬드는 비히클 (IgG 대조)을 나타내고, 닫힌 삼각형은 세톡시맙을 나타내며, 닫힌 역삼각형은 LGX818을 나타내고, 닫힌 사각형은 LGX818 + 세톡시맙을 나타낸다.

도 1B는 LGX818 + 세톡시맙에 대한 개별 동물 반응 (종양 퇴행)을 보여주는 워터폴 플롯이다. 워터폴 플롯은 임의의 시점에서 동물의 가장 우수한 반응을 반영한다.

도 1C는 LGX818 + 세톡시맙+ 비니메티닙에 대한 개별 동물 반응 (종양 퇴행)을 보여주는 워터폴 플롯이다. 워터폴 플롯은 임의의 시점에서 동물의 가장 우수한 반응을 반영한다.

도 2는 비히클 (IgG 대조), 세톡시맙, LGX818, 및 LGX818 + 세톡시맙 치료 21일 후 HT29 이종이식편 모델에서 종양 부피 (mm³) vs. 이식후 일수로 나타낸 체중 변화 곡선이며, 여기서 닫힌 다이아몬드는 비히클 (IgG 대조)을 나타내고, 닫힌 삼각형은 세톡시맙을 나타내며, 닫힌 역삼각형은 LGX818을 나타내고, 닫힌 사각형은 LGX818 + 세톡시맙을 나타낸다.

도 3은 비히클 (IgG 대조), LGX818, MEK162, 및 LGX818 + MEK162 치료 21일 후 HT29 이종이식편 모델에서 종양 부피 (mm³) vs. 이식후 일수로 나타낸 종양 성장 곡선이며, 여기서 닫힌 다이아몬드는 비히클을 나타내고, 열린 삼각형은 LGX818을 나타내고, 닫힌 역삼각형은 MEK162를 나타내고, 열린 다이아몬드는 LGX818 + MEK162를 나타낸다.

도 4는 비히클 (IgG 대조), LGX818, MEK162 및 LGX818 + MEK162 치료 21일 후 HT29 이종이식편 모델에서 종양 부피 (mm³) vs. 이식후 일수로 나타낸 체중 변화 곡선이며, 여기서 닫힌 다이아몬드는 비히클 (IgG 대조)을 나타내고, 닫힌 삼각형은 LGX818을 나타내며, 닫힌 역삼각형은 MEK162를 나타내고, 닫힌 사각형은

LGX818 + MEK162를 나타낸다.

도 5는 비히클 (IgG 대조), 세특시맵, MEK162, 및 MEK162 + 세특시맵 치료 21일 후 HT29 이종이식편 모델에서 종양 부피 (mm³) vs. 이식후 일수로 나타낸 종양 성장 곡선이며, 여기서 닫힌 다이아몬드는 비히클 (IgG 대조)을 나타내고, 닫힌 삼각형은 세특시맵을 나타내며, 닫힌 역상 삼각형은 MEK162를 나타내고, 닫힌 사각형은 MEK162 + 세특시맵을 나타낸다.

도 6은 비히클 (IgG 대조), 세특시맵, MEK162, 및 MEK162 + 세특시맵 치료 21일 후 HT29 이종이식편 모델에서 종양 부피 (mm³) vs. 이식후 일수로 나타낸 체중 변화 곡선이며, 여기서 닫힌 다이아몬드는 비히클 (IgG 대조)을 나타내고, 닫힌 삼각형은 세특시맵을 나타내며, 닫힌 역상 삼각형은 MEK162를 나타내고, 닫힌 사각형은 MEK162 + 세특시맵을 나타낸다.

도 7은 비히클 (IgG 대조), 세특시맵, LGX818, MEK162, LGX818 + MEK162, LGX818 + 세특시맵, MEK162 + 세특시맵, 및 LGX818 + MEK162 + 세특시맵 치료 종결 후 HT29 이종이식편 모델에서, 종양 부피 (mm³) vs. 이식후 일수로 나타낸 종양 재성장 곡선이며, 여기서 열린 사각형은 비히클을 나타내고, 빗금 삼각형은 세특시맵을 나타내고, 닫힌 역상 삼각형은 LGX818을 나타내고, 닫힌 원은 MEK162를 나타내고, 닫힌 다이아몬드는 LGX818 + MEK162를 나타내고, 닫힌 사각형은 LGX818 + 세특시맵을 나타내고, 열린 원은 MEK162 + 세특시맵을 나타내고, 열린 삼각형은 LGX818 + MEK162 + 세특시맵을 나타낸다.

도 8은 실시예 3에 따라 제조된 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에티옥시)-아마이드에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 발명의 상세한 설명

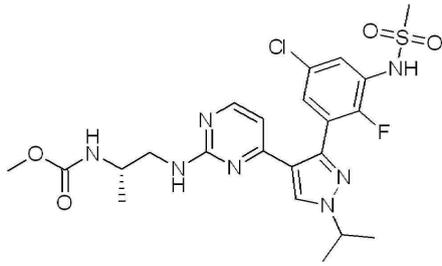
[0060] 본 발명은 치료적 유효량의, 독립적으로, : (a) BRAF 저해제, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) 최소한 하나의 미토크틴 활성화 단백질 키나아제 (MEK) 저해제, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 (c) 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제 또는 이의 제약상 허용가능한 염; 및 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 증식성 질환에 사용하기 위한 제약학적 복합제제를 제공한다.

[0061] 한 구체예에서, 치료적 유효량의, 독립적으로, : (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 (화합물 A) 또는 이의 제약상 허용가능한 염인 BRAF 저해제, (b) 최소한 하나의 MEK 저해제 (화합물 B), 및 (c) 항-EGFR 항체 (화합물 C), 및 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 제약학적 복합제제를 제공한다.

[0062] 한 구체예에서, 또한 본 출원은 치료적 유효량의, 독립적으로, (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트인 BRAF 저해제 (화합물 A) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에티옥시)-아마이드 또는 이의 제약상 허용가능한 염인 MEK 저해제 (화합물 B), 및 (c) 항-EGFR 항체 (화합물 C); 그리고 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 복합제제를 제공한다.

[0063] 한 구체예에서, 또한 본 출원은 치료적 유효량의, 독립적으로, (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트인 BRAF 저해제 (화합물 A) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에티옥시)-아마이드 또는 이의 제약상 허용가능한 염인 MEK 저해제 (화합물 B), 및 (c) 세특시맵인 항-EGFR 항체 (화합물 C); 그리고 선택적으로 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 복합제제를 제공한다.

[0064] 본 발명의 제약학적 복합제제는 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 (본 출원에서 “화합물 A”로 지칭됨)인 BRAF 저해제를 포함한다. 화합물 A는 화학식 I의 화합물이다



[0065]

[0066]

[0067]

I

화합물 A는 또한 메틸 [(2S)-1-[[4-(3-{5-클로로-2-플루오로-3-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)-2-피리미딘일]아미노]-2-프로판일]카바메이트, 메틸 N-[(2S)-1-[[4-(3-{5-클로로-2-플루오로-3-(메틸설포닐아미노)페닐}-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일}피리미딘-2-일)아미노]프로판-2-일]카바메이트, LGX818, NVP-LGX818, 및 엔코라페넴으로도 공지되어 있다. 화합물 A는 WO 2011/025927 및 미국 특허 제 8,501,758에 기재되어 있다. 화합물 A의 합성은 WO 2011/025927의 실시예 5와 6에 기재되어 있으며, 이 문헌은 그 전문이 참고문헌으로 포함된다. 한 구체예에서, 화합물 A는 비정질 형태이다.

[0068]

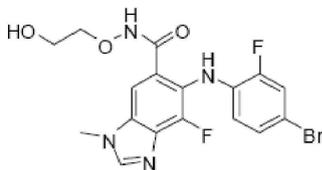
화합물 A를 지칭할 때, 용어 “염” 또는 “염들”은 단독으로 또는 화학식 (I)의 유리 화합물과의 혼합물로 존재할 수 있는 화합물 A의 염인 것으로 이해되며 바람직하게는 제약학적으로 허용가능한 염이다. 이러한 염들은, 예를 들어, 화합물 A의 유리 염기 형태를 제약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산과 반응시켜, 산 부가염으로 형성된다. 화합물 A의 염들은 바람직하게는 제약학적으로 허용가능한 염이다.

[0069]

화합물 A는 WO 2011/025927에 기재된 바와 같이 비대칭 중심을 보유하며 각각 (R)- 또는 (S)-입체이성질체로 또는 이의 혼합물로 제조될 수 있다. 달리 언급되는 경우를 제외하고, 본 명세서 및 청구범위에서 화합물 A의 기재 또는 명칭은 개개 거울상 이성질체, 및 이의 라세미 혼합물 모두를 포함하는 것으로 한다. 따라서, 본 발명은 또한 화합물 A의 부분이성질체 혼합물 및 분리된 거울상 이성질체를 비롯한 상기 모든 이성질체들을 포함한다. 거울상 이성질체는 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물 (예컨대, 알콜)과 반응시켜 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체들을 분리하고 각각의 부분입체이성질체들을 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환 (예컨대, 가수분해)시킴으로써 분리될 수 있다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리 방법들은 해당 분야에 널리 공지이다 (“Organic Chemistry”th edition, J. March. John Wiley and Sons, New York, 1992의 4장 논의의 부분 참고). 한 구체예에서, 화합물 A는 (S)-입체이성질체, 즉, 메틸 [(2S)-1-[[4-(3-{5-클로로-2-플루오로-3-[(메틸설포닐)아미노]페닐}-1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)-2-피리미딘일]아미노]-2-프로판일]카바메이트다.

[0070]

본 발명의 제약학적 복합제제는 최소한 하나의 MEK 저해제 (본 출원에서 “화합물 B”로 지칭됨)를 포함한다. 한 구체예에서, MEK 저해제는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드, 트라메티닙, 코메티닙 (GDC-0973), 및 셀루메티닙 (AZD6244)에서 선택된다. 한 구체예에서, 화합물 B는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이고, 이는 화학식 (II)의 화합물이다



[0071]

[0072]

[0073]

(II)

MEK 저해제 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 PCT 특허출원 공개 공보 제 WO 03/077914에 기재되어 있으며, 이 문헌은, 예를 들어, 실시예 18에서 그 제조 방법들을 기재하고 있다 (화합물 29111). 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 또한 5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-하이드록시에폭시)-1-메틸-1H-벤조이미다졸-6-카르복시아마이드, ARRY-162, MEK162, 및 비니메티닙으로도 공지되어 있다. 한 구체예에서, 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-

7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이다. 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 및 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드의 제조 방법들은 PCT 특허출원 공개공보 제 WO 2014/063024에 기재되어 있으며, 이는 본 출원에 참고문헌으로 포함된다.

[0074]

한 구체예에서, MEK 저해제는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이다. 한 구체예에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 실시예 3에 따라 제조될 수 있다. 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드의 X-선 분말 회절 패턴은 2θ (2θ) 각도로 표현된 특징적 회절 피크를 가진다. Cu Kα 방사선을 사용하는 Shimadzu XRD-6000 X-선 분말 회절분석기를 사용하여 X-선 분말 회절 (XRPD) 분석을 실시하였다. 이 기기에는 긴 미세 초점 X-선 관이 장착되어 있다. 관 전압 및 전류세기는 각각 40 kV 및 40 mA로 설정되었다. 발산 및 산란 슬릿들은 1°로 설정되었으며 수광 슬릿은 0.15 mm로 설정되었다. 회절된 방사선을 NAI 섬광 탐지기로 탐지하였다. 2 내지 42° 2θ에서 1° 분의 θ2θ 연속 스캔 (스텝 크기 0.02° 이 사용되었다 (Cnt. 시간 = 1.200 초; 파장 = 1.540562; 점의 수 = 2001; 데이터 파일 분해능 = 1600)). 회절분석기 광학: 고정 슬릿; X2 구성 없음. 관: 고정 슬릿; X2 구성 없음. 실리콘 표준을 분석하여 기기 정렬을 체크하였다. XRD-6100/7000 v.5.0을 사용하여 데이터를 수집하고 분석하였다. 샘플들을 스테인레스 스틸 샘플 홀더에 샘플들을 위치시켜 분석 준비하였다.

[0075]

일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 20.38의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 28.39의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 11.18의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 29.18의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 22.43의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 22.75의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 16.05의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 11.82의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 23.74의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 16.33의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 19.00의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다.

[0076]

일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 20.38, 28.39, 11.18, 29.18, 22.43, 22.75, 25.23, 16.05, 11.82, 23.74, 16.33, 및 19.00의 2θ 각도로 표현된 특징 피크 중 2 내지 12개를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 가진다. 예를 들어, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 20.38 또는 28.39의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 또는 20.38, 28.39, 및 11.18의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 또는 20.38, 28.39, 11.18, 및 29.18의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 또는 20.38, 28.39, 11.18, 29.18, 22.43, 및 22.75의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함

하는 X-선 분말 회절 패턴; 또는 20.38, 28.39, 11.18, 29.18, 22.43, 22.75, 25.23, 16.05, 및 11.82의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 또는 20.38, 28.39, 11.18, 29.18, 22.43, 22.75, 25.23, 16.05, 11.82, 23.74, 16.33, 및 19.00의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 가질 수 있다.

[0077] 특정 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 20.38, 28.39, 11.18, 29.18, 22.43, 22.75, 25.23, 16.05, 11.82, 23.74, 16.33, 19.00, 30.01, 25.98, 37.35, 6.79, 9.47, 34.21, 30.43, 및 31.40의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 가진다.

[0078] 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 20.4±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 28.4±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 11.2±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 29.2±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 22.4±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 22.7±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 25.2±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 16.0±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 11.8±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 23.7±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 16.3±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다. 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 19.0±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 가진다.

[0079] 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 20.4±0.2, 28.4±0.2, 11.2±0.2, 29.2±0.2, 22.4±0.2, 22.7±0.2, 25.2±0.2, 16.0±0.2, 11.8±0.2, 23.7±0.2, 16.3±0.2, 및 19.0±0.2의 2θ 각도로 표현된 특징 피크 중 2 내지 12개를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 가진다. 예를 들어, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 20.4±0.2 및 28.4±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 또는 20.4±0.2, 28.4±0.2, 및 11.2±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 또는 20.4±0.2, 28.4±0.2, 11.2±0.2, 및 29.2±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 또는 20.4±0.2, 28.4±0.2, 11.2±0.2, 29.2±0.2, 22.4±0.2, 및 22.7±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 또는 20.4±0.2, 28.4±0.2, 11.2±0.2, 29.2±0.2, 22.4±0.2, 22.7±0.2, 25.2±0.2, 16.0±0.2, 및 11.8±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 또는 20.4±0.2, 28.4±0.2, 11.2±0.2, 29.2±0.2, 22.4±0.2, 22.7±0.2, 25.2±0.2, 16.0±0.2, 11.8±0.2, 23.7±0.2, 16.3±0.2, 및 19.0±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 가질 수 있다.

[0080] 특정 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 20.4±0.2, 28.4±0.2, 11.2±0.2, 29.2±0.2, 22.4±0.2, 22.7±0.2, 25.2±0.2, 16.0±0.2, 11.8±0.2, 23.7±0.2, 16.3±0.2, 19.0±0.2, 30.0±0.2, 26.0±

0.2, 37.3±0.2, 6.8±0.2, 9.5±0.2, 34.2±0.2, 30.4±0.2, 및 31.4±0.2의 2θ 각도로 표현되는 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 가진다.

[0081] 일부 구체예들에서, 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 표 A에 열거된 최소한 20개의 특징 피크 (2θ 각도)를 가지는 X-선 분말 회절 패턴을 가진다.

[0082]

[0083] 표 A. 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드의 XRPD 피크

피크 위치	상대 강도
20.3800	100.00
28.3913	79.16
11.1794	37.28
29.1781	20.08
22.4263	19.60
22.7475	19.25
25.2388	18.65
16.0469	17.88
11.8200	17.53
23.7469	15.95
16.3331	14.72
18.9975	14.54
30.0125	11.60
25.9825	11.26
37.3462	10.86
6.7937	9.80
9.4694	9.10
34.2062	8.05
30.4287	7.67
31.4044	6.04

[0084]

[0085] 화합물 B와 관련하여, 용어 “염” 또는 “염들” 은, 달리 언급이 없는 한, 본 발명의 화합물들에 존재할 수 있는 산성 및 염기성 그룹들의 염을 포함한다. 화합물 B는 다양한 무기 및 유기산과 염을 형성할 수 있다. 본 발명의 이러한 염기성 화합물들의 제약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산들은 비-독성 산 부가 염, 즉, 제약학적으로 허용가능한 음이온을 내포하는 염, 가령, 아세테이트, 벤조에이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 아이오다이드, 락테이트, 말레이트, 만델레이트, 나이트레이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 및 타르트레이트 염을 형성하는 산들이다. 이러한 유형의 염들의 예는 본 발명의 화합물 B의 하이드로클로라이드 또는 설페이트 염이다.

[0086] 본 발명에 적합한 화합물 B의 추가적인 제약학적으로 허용가능한 염에는 PCT 특허 출원 제 WO 03/077914에 개시된 염들이 포함되며, 이 문헌은 본 출원에 참고문헌으로 포함된다.

[0087] 본 발명의 제약학적 복합제제는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제 (본 출원에서 화합물 C로 지칭됨). 한 구체예에서, EGFR 저해제는 티로신 키나아제 저해제 (예를 들어, 예를 들어, 에를로티닙, 게피티닙, 또는 라파티닙)이다. 한 구체예에서, EGFR 저해제는 단일클론 항체이며, 본 출원에서 항-EGFR 항체로도 지칭된다 (예를 들어, 파니투무맙 또는 세툽시맙). 용어 “항-EGFR 항체” 는 본 출원에서 EGFR에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 (즉, EGFR 길항제)을 지칭하는 것으로 정의된다. 항-EGFR 항체는 리간드-결합 영역을 차단함으로써 리간드 수용체 결합에 대해 경쟁한다. 항-EGFR 항체는 수용체 인산화 하지 않고 수용체 내재화 및 후속 분해를 촉진할 수 있다. 한 구체예에서 항-EGFR 항체는 WO 96/40210에 기재된 C225 (세툽시맙으로도 공지됨)와 동일한 에피토프를 인식한다. 또 다른 구체예에서, 항-EGFR 항체는 WO 96/40210에 기재된 C225 (세툽시

맵)와 동일한 6개의 CDR들 (상보성-결정 영역)을 가진다. 한 구체예에서, 화합물 C는 항-EGFR 항체 세특시맵 (C225 및 Erbitux®로도 공지됨)이다. 세특시맵은 단일클론 항체이며, 이의 서열, 및 이의 제조 방법들, 그리고 증식성 질환들의 치료 용도는 미국 특허 제 6,217,866 및 WO 96/40210에 개시되어 있고, 이들 문헌은 본 출원에 참고문헌으로 포함된다. 단일클론 항체로서, 세특시맵의 작용 방식은, EGFR를 특이적으로 표적하여 이에 결합한다는 점에서 표준적인 비-선택적 화학요법 치료제들과 구별된다. 이러한 결합은 수용체의 활성화 및 후속하는 신호-전달 경로를 저해하고, 그 결과, 종양 세포들에 의한 정상 조직들의 침습 및 종양들의 새로운 부위들로의 확산 모두를 감소시킨다. 이는 또한 종양 세포들이 화학요법 및 방사선요법에 의해 유발되는 손상을 복구하고 종양들 내부로의 새로운 혈관 형성을 저해하는 능력을 저해하는 것으로 생각되며, 이는 종양 성장의 전반적인 억제를 초래하는 것으로 보인다.

[0088] 이하, 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C의 3원 복합제제를 본 발명의 복합제제로 지칭할 것이며, 이 때 각각의 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C는 복합제제 짝 (combination partner), 복합제제 성분, 또는 치료제로 지칭될 수 있다.

[0089] 본 발명은 증식성 질환 치료를 위해 필요로 하는 환자에 대한, 상기 복합제제 성분들의 별도, 동시 또는 순차 투여에 유용한 본 발명의 복합제제에 관한 것이다.

[0090] 본 발명은 치료제로서 본 발명의 복합제제를, 별도, 동시 또는 순차 투여에 관한 지시사항들과 함께 포함하는, 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 상업용 패키지를 추가로 제공한다.

[0091] 본 발명은 추가로 치료제들로서 화합물 A (메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일)아미노]프로판-2-일]카바메이트 또는 이의 제약상 허용가능한 염) 및 화합물 B를, 화합물 A와 화합물 B를 화합물 C와 함께 별도, 동시 또는 순차 투여하기 위한 지시사항들과 함께 포함하는 상업용 패키지를 제공한다. 한 구체예에서, MEK 저해제는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 에시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 한 구체예에서, 항-EGFR-저해제 항체는 세특시맵이다.

[0092] 본 출원에서 사용되는 일반적인 용어들은, 달리 특별히 언급이 없는 한 다음 의미를 가지는 것으로 정의된다:

[0093] 용어 "포함하는" 및 "비롯한"은 달리 언급이 없는 한, 개방적이고 비-제한적인 의미로 본 출원에서 사용된다.

[0094] 본 발명을 기재하는 내용에서 (특히 청구범위의 내용에서) 용어 "하나" 및 "그것" 그리고 이와 유사한 관사들은, 본 출원에서 달리 언급이 없는 한 또는 내용상 명확하게 반대가 아닌 한, 단수형 및 복수형 모두를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 화합물, 염 등에 대해 복수 형태가 사용되는 경우, 이는 또한 단일 화합물, 염 등을 의미하는 것으로 이해된다.

[0095] 용어 "복합제제" 또는 "제약학적 복합제제"는 본 출원에서 하나의 투약 단위 형태의 고정 복합제제, 또는 처방된 3원 요법 치료 섭생의 복합 투여를 위한 부분들의 비-고정 복합제제 또는 키트를 지칭하기 위해 정의되며, 여기서 BRAF 저해제, 즉, 화합물 A, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, MEK 저해제, 즉, 화합물 B, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 EGFR 저해제, 즉, 화합물 C, 예컨대, 항-EGFR 항체는, 동일한 시간에 또는 시간 간격 이내에 별도로 동시에 또는 독립적으로 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 복합제제 짝들 (즉, 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C)은 동시에, 독립적으로 동일한 시간에, 또는 별도로, 선택적으로 복합제제 짝들이 조합적인, 예컨대, 상승작용적 효과를 보일 수 있게 하는 특정 시간 간격 이내에 투여된다. 용어 "고정 복합제제"는 복합제제 짝인 화합물 A 및 화합물 B가 모두 단일 엔티티(entity)의 형태로 또는 단위 투약 형태로 동시에 환자에게 투여되며, 화합물 C는 별도의 엔티티 또는 단위 투약 형태로 투여됨을 의미한다. 용어 "비-고정 복합제제"는 화합물 A, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 화합물 B, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 화합물 C가 각각 환자에게 별도의 단위 투약 형태로서, 동시에, 별도로 또는 순차적으로, 선택적으로 특정 시간 간격으로 투여됨을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에서 3가지 화합물들의 치료적 유효 수준을 제공한다.

[0096] 용어 "제약학적 조성물"은 포유류에 영향을 주는 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위하여 대상체, 예컨대, 포유류 또는 인간에 투여될 최소한 하나의 치료제 (즉, 화합물 A, 화합물 B 또는 화합물 C)를 내포하는 혼합물 또는 용액을 지칭하기 위해 본 출원에서 정의된다.

[0097] 용어 "제약학적으로 허용가능한"은 본 출원에서 타당한 위험/편익비에 비례하여 과도한 독성, 자극 알

러지 반응 및 그 외 다른 문제되는 합병증들이 없이, 올바른 의학적 판단 범위안에서, 대상체, 예컨대, 포유류 또는 인간을 조직과 접촉시키기에 적합한, 화합물, 재료, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭하기 위해 정의된다.

[0098] 본 출원에서 사용되는 용어 “공동-투여” 또는 “복합 투여”는 한 환자에 대해 선택된 치료제들의 투여를 포함하기 위하여 정의되며, 제제들이 동일한 투여 경로로 또는 동일한 시간에 꼭 투여될 필요는 없는 치료 성분들을 포함하고자 한다.

[0099] 본 출원에서 사용되는 용어 “치료하는 것” 또는 “치료”는 대상체에서 최소한 하나의 증상을 경감, 감소, 또는 완화시키는 또는 질환의 진행 지연에 영향을 미치는 치료를 포함한다. 예를 들어, 치료는 하나 또는 몇 가지 장애 증상들의 감소 또는 장애, 가령, 암의 완전한 근절이 될 수 있다. 본 발명의 의미 안에서, 용어 “치료하다”는 또한 발병 (즉, 임상 질환 소견 이전의 기간)을 정지, 지연 및/또는 질환 발달 또는 악화 위험을 감소시키는 것을 의미한다. “치료”는 또한 치료를 받지 않은 경우, 예상 생존에 비해 생존을 연장시키는 것, 예를 들어, 본 출원에 기재된 치료를 받지 않은 대상체에 비해 전체 생존 (OS)의 증가, 및/또는 본 출원에 기재된 치료를 받지 않은 대상체에 비해 무진행 생존 (PFS)의 증가를 의미할 수도 있다. 용어 “치료하는 것”이란 또한 암에 걸린 대상의 병태 개선을 의미하는데, 가령, (가령, 치료를 받지 않거나 또는 상이한 치료를 받은 유사한 암에 걸린 대상에서 하나 또는 그 이상의 측정(들)과 비교하여, 또는 동일한 대상에서 치료 받기 전의 하나 또는 그 이상의 측정(들)과 비교하여) 대상에서 하나 또는 그 이상의 종양(들)의 크기 감소, 대상에서 하나 또는 그 이상의 종양(들)의 성장률의 감소 또는 실질적 변화없음, 대상에서 전이 감소, 그리고 대상에서 차도 기간의 증가중 하나 또는 그 이상을 의미할 수 있다. 암에 걸린 대상에서의 치료에 대한 반응을 평가하기 위한 부가적인 측정법은 하기 본 출원에 개시되어 있다.

[0100] 본 출원에서 사용되는 용어 “합동 치료 활성” 또는 “합동 치료 효과”는 본 발명의 복합체제의 치료제들이 상호작용 (예컨대, 합동 치료 효과, 예를 들어, 상승작용 효과)을 보이는 시간 간격으로 동시에 또는 별도로 (예컨대, 순서대로 시차를 두는 방식, 예를 들어, 순서-특정 방식으로) 환자에게 제공될 수 있음을 의미한다. 이것이 가능한지 여부는, 특히, 혈중 수준을 관찰하고 그리고 복합체제 성분들이 치료되는 인간의 혈액 중에 최소한 특정 시간 간격들 동안 존재함을 보여주는 것에 의해 결정될 수 있다.

[0101] 본 발명의 복합체제의 치료제들의 조합에 관한 용어 “제약학적 유효량” 또는 “임상적 유효량” 또는 “치료적 유효량”은 복합체제로 치료되는 장애에 관하여 임상적으로 관찰가능한 기본 증상들에 대한 관찰가능한 개선을 제공하기에 충분한 양이다.

[0102] 용어 “항체” 및 “항체들”은 가장 넓은 의미로 호환적으로 사용되며 단일클론 항체, 단리된, 조작된, 화학적으로 합성된, 또는 재조합 항체 (예컨대, 전장 또는 무손상 단일클론 항체), 다클론 항체, 다가 항체 또는 다중특이적 항체 (예컨대, 이중특이적 항체) 그리고 또한 필요한 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편들을 포함한다. 한 구체예에서, 항체는 재조합 항체이다.

[0103] 본 출원에서 사용되는 표현 “항체”는 “항-EGFR 항체”와 유사한 것으로 해석되어야 하며 EGFR에 결합할 수 있는 항체를 의미한다.

[0104] 항체의 “결합 단편” 또는 “항원-결합 단편”은, 항체의 EGFR 표적 (일반적으로 항원으로도 지칭됨)에 결합하는 능력을 보유하는 임의의 펩타이드, 폴리펩타이드, 또는 단백질을 나타내고자 하는 것이다. 한 구체예에서, 이러한 “항원 결합 단편들”은 반감기가 리포솜으로의 통합에 의해 또는 화학적 변형, 가령, 폴리(에틸렌) 글리콜과 같은 폴리(알킬렌) 글리콜의 부가 (“폐길화”)에 의해 증가되어 있는 Fv, scFv (단일 사슬에 대한 sc), Fab, F(ab')₂, Fab', scFv-Fc 단편들 또는 디아바디, 또는 임의의 임의의 단편 (Fv-PEG, scFv-PEG, Fab-PEG, F(ab')₂-PEG 또는 Fab'-PEG로 불리는 폐길화된 단편들) (“PEG”는 폴리(에틸렌) 글리콜)로 구성된 그룹에서 선택되며, 상기 단편들은 본 발명에 따른 항체의 특징적 CDR들 중 최소한 하나를 가진다. 한 구체예에서, “항원 결합 단편들”은 이들 단편들이 유래한 항체의 가변 중쇄 또는 경쇄의 일부 서열로 구성되거나 이를 포함하게 될 것이며, 상기 일부 서열은, 표적과 관련하여, 그 서열이 유래한 항체와 동일한 결합 특이성 그리고 그 서열이 유래한 항체 친화성의 1/100과 최소한 동일한, 또 다른 예로서 1/10과 최소한 동일한 충분한 친화성을 보유하기에 충분하다.

[0105] 본 출원에서 사용되는 용어 “저해제”는 BRAF 단백질의 돌연변이체 형태들, 가령, BRAF V600 돌연변이, 가령, V600E, V600D 및 V600K를 비롯한, BRAF 단백질의 키나아제 활성을 표적, 감소 또는 저해하는 화합물을 지칭한다. 한 구체예에서, 돌연변이체 BRAF 단백질은 V600E 돌연변이를 포함한다.

- [0106] 본 출원에서 사용되는 용어 “저해제”는 MEK의 돌연변이체 형태들을 비롯한, MAP 키나아제 (MEK)의 키나아제 활성을 표적, 감소 또는 저해하는 화합물을 지칭한다. 한 구체예에서, MEK 저해제는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 (비니메티닙; MEK162; ARRY-162), 트라메티닙, 코메티닙 (GDC-0973), 및 셀루메티닙 (AZD6244)에서 선택된다. 한 구체예에서, MEK 저해제는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이다. 한 구체예에서, MEK 저해제는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이다.
- [0107] 본 출원에서 사용되는 용어 “저해제”는 EGFR 활성을 표적, 감소 또는 저해하는 화합물을 지칭하며, (EGFRvIII)를 비롯한 EGFR의 돌연변이체 형태들을 포함한다. 한 구체예에서, EGFR 저해제는 항-EGFR 항체이다.
- [0108] 본 출원에서 사용되는 용어 “항-EGFR 항체”는, EGFR 활성의 키나아제 활성을 표적, 감소 또는 저해하는, EGFR에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 (즉, EGFR 길항제)을 지칭하며, EGFR의 돌연변이체 형태들을 포함한다. 한 구체예에서, 항-EGFR 항체는 세특시맵, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 다코미티닙, 네라티닙, 바네타닙, 또는 파니투무맵이다. 한 구체예에서, 항-EGFR 항체는 세특시맵이다.
- [0109] 본 출원에서 사용시, 호환적으로 사용되는 용어 “대상체”, “개체” 또는 “환자”는 포유류, 가령, 인간, 영장류, 생쥐, 쥐, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 돼지, 소, 양 및 말을 비롯한 임의의 동물을 지칭한다. 일부 구체예들에서, 대상체는 인간이다. 일부 구체예들에서, 대상체는 치료될 질환 또는 장애 중 최소한 하나의 증상을 경험하거나 및/또는 나타내었다. 일부 구체예들에서, 대상체는 BRAF-관련 질환 또는 장애를 가지는 것으로 식별되었거나 진단받았다. 일부 구체예들에서, 대상체는 BRAF 유전자, BRAF 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상을 보유한 암 (예컨대, BRAF-관련 암)을 가지는 것으로 식별 또는 진단받은 바 있다 (예컨대, 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된, 분석법 또는 키트를 사용하여 결정됨). 일부 구체예들에서, 대상체는 BRAF 유전자, BRAF 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양을 가진다 (예컨대, 규제 기관-승인된 분석법 또는 키트를 사용하여 결정됨). 대상체는 BRAF 유전자, BRAF 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양(들)을 가지는 대상체일 수 있다 (예컨대, 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된, 분석법 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 대상체의 종양이 BRAF 유전자, BRAF 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상을 가지는 대상체일 수 있다 (예컨대, 여기서 암은 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된, 키트 또는 분석법을 사용하여 식별된다). 일부 구체예들에서, 대상체는 BRAF-관련 암을 가지는 것으로 의심된다. 일부 구체예들에서, 대상체는 대상체가 BRAF 유전자, BRAF 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상을 가지는 종양을 가짐을 나타내는 임상 기록을 갖는다 (그리고 선택적으로 이러한 임상 기록은 대상체가 본 출원에서 제공되는 임의의 복합체제로 치료되어야 함을 나타낸다). 일부 구체예들에서, 대상체는 MEK-관련 질환 또는 장애를 가지는 것으로 식별되었거나 진단받았다. 일부 구체예들에서, 대상체는 MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상을 보유한 암 (예컨대, MEK-관련 암)을 가지는 것으로 식별 또는 진단받은 바 있다 (예컨대, 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된, 분석법 또는 키트를 사용하여 결정됨). 일부 구체예들에서, 대상체는 MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양을 가진다 (예컨대, 규제 기관-승인된 분석법 또는 키트를 사용하여 결정됨). 대상체는 MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양(들)을 가지는 대상체일 수 있다 (예컨대, 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된, 분석법 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 대상체의 종양이 MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상을 가지는 대상체일 수 있다 (예컨대, 여기서 암은 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된, 키트 또는 분석법을 사용하여 식별된다). 일부 구체예들에서, 대상체는 MEK-관련 암을 가지는 것으로 의심된다. 일부 구체예들에서, 대상체는 대상체가 MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상을 가지는 종양을 가짐을 나타내는 임상 기록을 갖는다 (그리고 선택적으로 이러한 임상 기록은 대상체가 본 출원에서 제공되는 임의의 복합체제로 치료되어야 함을 나타낸다). 일부 구체예들에서, 대상체는 EGFR-관련 질환 또는 장애를 가지는 것으로 식별되었거나 진단받았다. 일부 구체예들에서, 대상체는 EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상을 보유한 암 (예컨대, EGFR-관련 암)을 가지는 것으로 식별 또는 진단받은 바 있다 (예컨대, 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된, 분석법 또는 키트를 사용하여 결정됨). 일부 구체예들에서, 대상체는 EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양을 가진다 (예컨대, 규제 기관-승인된 분석법 또는 키트를 사용하여 결정됨). 대상체는 EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양(들)을 가지는 대상체일 수 있다 (예컨대, 규제

기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된, 분석법 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 대상체의 종양이 EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상을 가지는 대상체일 수 있다 (예컨대, 여기서 암은 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된, 키트 또는 분석법을 사용하여 식별된다). 일부 구체예들에서, 대상체는 EGFR-관련 암을 가지는 것으로 의심된다. 일부 구체예들에서, 대상체는 대상체가 EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상을 가지는 종양을 가짐을 나타내는 임상 기록을 갖는다 (그리고 선택적으로 이러한 임상 기록은 대상체가 본 출원에서 제공되는 임의의 복합체제로 치료되어야 함을 나타낸다). 일부 구체예들에서, 대상체는 소아 환자이다. 한 구체예에서, 대상체는 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 대상체는 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 대상체는 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 대상체는 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 IV기 전이성 결장직장암을 가진다.

[0110] 용어 "규제 기관"은 해당 국가의 제약학적 제제들의 의약 용도 승인을 위한 국가 기관이다. 예를 들어, 규제 기관의 비-제한적 예는 미국 식품 의약국 (FDA)이다.

[0111] 본 출원에서 사용되는 용어 "소아 환자"는 진단 또는 치료시 16세 이하의 환자를 지칭한다. 용어 "소아"는 다음을 포함하는 다양한 부분모집단으로 더욱 나뉠 수 있다: 신생아 (삶의 출생시부터 제 1 개월까지); 영아 (1 개월부터 2살 이하); 어린이 (2살부터 12살 이하); 및 청소년 (12살부터 21살까지 (22번째 생일까지나 22살 생일을 포함하지 않음)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, 외 *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; and Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

[0112] 본 출원에서 사용되는 용어 "BRAF-관련 질환 또는 장애"는 *BRAF* 유전자, BRAF 키나아제 (본 출원에서 BRAF 키나아제 단백질 또는 BRAF 키나아제로 불림), 또는 이들 중 어느 하나 (예컨대, 하나 또는 그 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상 (예컨대, 본 출원에 기재된 *BRAF* 유전자, BRAF 키나아제, BRAF 키나아제 도메인, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에 관한 임의의 조절이상 유형들)과 연관된 또는 조절이상을 가지는 질환 또는 장애를 지칭한다. BRAF-관련 질환 또는 장애의 비-제한적 예들에는, 예를 들어, BRAF-관련 암이 포함된다.

[0113] 본 출원에서 사용되는 용어 "*BRAF*-관련 암"은 BRAF 유전자, BRAF 키나아제 (또한 본 출원에서 BRAF 키나아제 단백질 또는 RET 키나아제로도 불림), 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상과 연관된 또는 조절이상을 가지는 암을 지칭한다. 한 구체예에서, BRAF-관련 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, BRAF-관련 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, BRAF 관련 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, BRAF 관련 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, BRAF 관련 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암이다.

[0114] 어구 "*BRAF* 유전자, BRAF 키나아제, 또는 이의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상"은, 세포에서 *BRAF* 단백질의 키나아제 도메인(예컨대, *BRAF* 단백질의 구조적 활성 키나아제 도메인)의 활성화에 있어서의 병원성 증가를 가져오는, 유전적 돌연변이 (예컨대, 융합 단백질의 발현을 가져오는 BRAF 유전자 전위, 야생형 BRAF 단백질에 비해 최소한 하나의 아미노산 결실을 포함하는 *BRAF* 단백질의 발현을 가져오는 BRAF 유전자의 결실, 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이를 가지는 *BRAF* 단백질의 발현을 가져오는 BRAF 유전자, 또는 야생형 BRAF 단백질에 비해 BRAF 단백질에서 최소한 하나의 아미노산 결실을 가져오는 *BRAF* 단백질을 생성하는 택일적으로 스플라이싱된 버전의 *BRAF* mRNA에서의 돌연변이), 또는 세포에서 *BRAF* 유전자의 과발현으로부터 생기는 자가분비 활성 또는 BRAF 단백질의 과발현을 가져오는 BRAF 유전자 증폭(amplification)을 지칭한다. 예를 들어, *BRAF* 유전자, BRAF 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상은, 돌연변이를 포함하지 않는 *BRAF* 유전자에 의하여 인코딩되는 단백질에 비해 구조적으로 활성인 또는 증가된 활성을 가지는 BRAF 단백질을 인코딩하는 *BRAF* 유전자에서의 돌연변이가 될 수 있다. 또 다른 예로서, *BRAF* 유전자, BRAF 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상은 기능적 키나아제 도메인을 포함하는 BRAF의 제 1 부분, 및 짝 단백질 (즉, BRAF가 아닌 단백질)의 제 2 부분을 내포하는 융합 단백질의 발현을 가져오는 유전자 또는 염색체 전위의 결과일 수 있다. 일부 예들에서, *BRAF* 유전자, BRAF 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성의 조절이상은, 하나의 *BRAF* 유전자를 또 다른 *BRAF* 유전자와 함께 유전자 번역한 결과일 수 있다. BRAF 돌연변이의 예들에는 V600E, V600K 및 V600G 돌연변이가 포함된다. 한 구체예에서 상기 돌연변이는 BRAF V600E 돌연변이이다.

- [0115] 본 출원에서 사용되는 용어 “MEK-관련 질환 또는 장애”는 Ras/Raf/MEK 경로와 관련된 질환 또는 장애, 예를 들어, MEK 유전자, MEK 키나아제 (본 출원에서 MEK 키나아제 단백질 또는 MEK 키나아제로 불림), 또는 이들 중 어느 하나 (예컨대, 하나 또는 그 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상 (예컨대, 본 출원에 기재된 MEK 유전자, MEK 키나아제, MEK 키나아제 도메인, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에 관한 임의의 조절이상 유형들)과 관련된 또는 조절이상을 가지는 질환 또는 장애를 지칭한다. MEK-관련 질환 또는 장애의 비-제한적 예들에는, 예를 들어, 암이 포함된다.
- [0116] 본 출원에서 사용되는 용어 “관련 암”은 MEK 유전자, MEK 키나아제 (또한 본 출원에서 MEK 키나아제 단백질 또는 MEK 키나아제로도 불림), 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상과 연관된 또는 조절이상을 가지는 암을 지칭한다. MEK-연관 암의 비-제한적 예들이 본 출원에 기재되어 있다. 한 구체예에서, MEK-관련 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다.
- [0117] 어구 “MEK 유전자, MEK 키나아제, 또는 이의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상”은, 세포에서 MEK 단백질의 키나아제 도메인(예컨대, MEK 단백질의 구조적 활성 키나아제 도메인)의 활성화에 있어서의 병원성 증가를 가져오는, 유전적 돌연변이 (예컨대, 융합 단백질의 발현을 가져오는 MEK 유전자 전위, 야생형 MEK 단백질에 비해 최소한 하나의 아미노산 결실을 포함하는 MEK 단백질의 발현을 가져오는 MEK 유전자의 결실, 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이를 가지는 MEK 단백질의 발현을 가져오는 MEK 유전자, 또는 야생형 MEK 단백질에 비해 MEK 단백질에서 최소한 하나의 아미노산 결실을 가져오는 MEK 단백질을 생성하는 택일적으로 스플라이싱된 버전의 MEK mRNA에서의 돌연변이), 또는 세포에서 MEK 유전자의 과발현으로부터 생기는 자가분비 활성 또는 MEK 단백질의 과발현을 가져오는 MEK 유전자 증폭(amplification)을 지칭한다. 예를 들어, MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상은, 돌연변이를 포함하지 않는 MEK 유전자에 의하여 인코딩되는 단백질에 비해 구조적으로 활성인 또는 증가된 활성을 가지는 MEK 단백질을 인코딩하는 MEK 유전자에서의 돌연변이가 될 수 있다. 또 다른 예로서, MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상은 기능적 키나아제 도메인을 포함하는 MEK의 제 1 부분, 및 짝 단백질 (즉, MEK가 아닌 단백질)의 제 2 부분을 내포하는 융합 단백질의 발현을 가져오는 유전자 또는 염색체 전위의 결과일 수 있다. 일부 예들에서, MEK 유전자, MEK 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성의 조절이상은, 하나의 MEK 유전자를 또 다른 MEK 유전자와 함께 유전자 번역한 결과일 수 있다.
- [0118] 본 출원에서 사용되는 용어 “EGFR-관련 질환 또는 장애”는 EGFR 유전자, EGFR 키나아제 (본 출원에서 EGFR 키나아제 단백질 또는 EGFR 키나아제로 불림), 또는 이들 중 어느 하나 (예컨대, 하나 또는 그 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상 (예컨대, 본 출원에 기재된 EGFR 유전자, EGFR 키나아제, EGFR 키나아제 도메인, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준에 관한 임의의 조절이상 유형들)과 연관된 또는 조절이상을 가지는 질환 또는 장애를 지칭한다. EGFR-관련 질환 또는 장애의 비-제한적 예들에는, 예를 들어, 암, 예를 들어 결장직장암, 예를 들어 전이성 결장직장암이 포함된다.
- [0119] 본 출원에서 사용되는 용어 “관련 암”은 EGFR 유전자, EGFR 키나아제 (또한 본 출원에서 EGFR 키나아제 단백질 또는 EGFR 키나아제로도 불림), 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상과 연관된 또는 조절이상을 가지는 암을 지칭한다. 한 구체예에서, EGFR-관련 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다.
- [0120] 어구 “EGFR 유전자, EGFR 키나아제, 또는 이의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상”은, 세포에서 EGFR 단백질의 키나아제 도메인(예컨대, EGFR 단백질의 구조적 활성 키나아제 도메인)의 활성화에 있어서의 병원성 증가를 가져오는, 유전적 돌연변이 (예컨대, 융합 단백질의 발현을 가져오는 EGFR 유전자 전위, 야생형 EGFR 단백질에 비해 최소한 하나의 아미노산 결실을 포함하는 EGFR 단백질의 발현을 가져오는 EGFR 유전자의 결실, 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이를 가지는 EGFR 단백질의 발현을 가져오는 EGFR 유전자, 또는 야생형 EGFR 단백질에 비해 EGFR 단백질에서 최소한 하나의 아미노산 결실을 가져오는 EGFR 단백질을 생성하는 택일적으로 스플라이싱된 버전의 EGFR mRNA에서의 돌연변이), 또는 세포에서 EGFR 유전자의 과발현으로부터 생기는 자가분비 활성 또는 EGFR 단백질의 과발현을 가져오는 EGFR 유전자 증폭(amplification)을 지칭한다. 예를 들어, EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상은, 돌연변이를 포함하지 않는 EGFR 유전자에 의하여 인코딩되는 단백질에 비해 구조적으로 활성인 또는 증가된 활성을 가지는 EGFR 단백질을 인코딩하는 EGFR 유전자에서의 돌연변이가 될 수 있다. 또 다른 예로서, EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절이상은 기능적 키나아제 도메인을 포함하는 EGFR의 제 1 부분, 및 짝 단백질 (즉, EGFR가 아닌 단백질)의 제 2 부분을 내포하는 융합 단백질의 발현을 가져오는 유전자 또는 염색체 전위의 결과일 수 있다. 일부 예들에서, EGFR 유전자, EGFR 단백질, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성의 조절이상

은, 하나의 EGFR 유전자를 또 다른 EGFR 유전자와 함께 유전자 번역한 결과일 수 있다.

[0121] 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여시, BRAF 저해제 (화합물 A), MEK 저해제 (화합물 B) 및 항-EGFR 항체 (화합물 C)는 세포 증식을 강하게 저해하는 상승작용 방식으로 상호작용 할 수 있다. 이러한 예상하지 못한 상승작용 반응은 각 화합물에 요구되는 용량을 감소시켜, 치료에 있어서 화합물들의 장기 임상 효능을 개선하고 유해 사례를 감소시킬 수 있다.

[0122] 본 출원에서 사용되는 용어 “상승작용 효과”는 일정 효과, 예를 들어, 증식성 질환, 특히, 암, 또는 이의 증상들의 증상적 진행속도 저하를 생성하는, 둘 또는 세 가지 치료제들, 가령, 예를 들어, BRAF 저해제 (화합물 A), 및/또는 MEK 저해제 (화합물 B), 및/또는 항-EGFR 항체 (화합물 C)의 작용을 지칭하며, 이는 각 약물 (즉, 치료제)을 그 자체로 투여시의 효과들을 단순히 더한 것보다 크다. 상승작용 효과는, 예를 들어, 적합한 방법들, 가령, S모양-Emax 방정식 (Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinetics. 6: 429-453 (1981)), Loewe 가산성 방정식 (Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) 및 중앙값-효과 방정식(Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))을 사용하여 계산될 수 있다. 상기 지칭된 각 방정식을 실험 데이터에 적용하여, 상응하는 그래프를 생성할 수 있으며, 이 그래프는 약물 복합체제의 효과 평가에 도움이 된다. 상기 지칭된 방정식들과 관련된 상응하는 그래프들은 각각 농도-효과 곡선, 아이소볼로그래프 곡선 및 복합체제 지표 곡선이다.

[0123] 또한 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 복합체제를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 증식성 질환 치료 방법을 제공하며, 여기서 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C는, 조합시 유익한 효과를 제공하는 치료적 유효 용량으로 투여된다. 복합체제 성분들의 투여는 동시 또는 순차적일 수 있다. 한 구체예에서, 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C는 각각 동시, 별도 또는 순차 투여를 위한 단일 단위 투약 형태로 별도로 제제화된다.

[0124] 한 구체예에서, 본 발명의 복합체제에 의해 치료되는 증식성 질환은 암이다. 본 발명의 복합체제로 치료될 수 있는 암들의 예들에는 결장직장암 (CRC) (전이성 결장직장암 포함), 흑색종 (전이성 흑색종 포함), 폐암 (비소세포 폐암 (NSCLC) 포함), 유방암, 신장암, 가령, 예컨대, 신장세포 암종 (RCC), 간암, 자궁내막암, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 갑상선암, 특히 유두 갑상선암, 이자암, 신경섬유종증 또는 간세포 암종이 포함된다. 결장직장암은 미국의 남성 및 여성에서 세 번째로 가장 흔한 암으로, 134,000건 이상의 새로운 사례들 그리고 이 질환으로 인한 거의 50,000명의 사망이 2016년에 나타났다. 미국에서, BRAF 돌연변이는 결장직장암 환자의 8 내지 15 퍼센트에서 발생하며 이들 환자들에 대한 좋지 않은 예후를 나타낸다. 1차 치료 후 공지된 역사적 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존 (OS) 결과들은 각각 1.8 내지 2.5 개월 그리고 4 내지 6 개월이고, 이러한 모집단에서 EGFR-기반 치료에 관한 다양한 연구결과들로부터 얻은 공지된 반응율은 6 퍼센트 내지 8 퍼센트 범위이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF-관련 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 MEK-관련 암이다. 한 구체예에서, MEK-관련 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 EGFR-관련 암이다. 한 구체예에서, EGFR-관련 암은 결장직장암이다.

[0125] 본 발명에 따라, 본 발명의 복합체제의 각각의 복합체제 짝들 각각의 치료적 유효량은 동시에, 별도로 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있으며, 상기 성분들은 별도로 또는 고정 복합체제로서 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 증식성 질환의 치료 방법은 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 합동 치료적 유효량으로, (예를 들어, 상승작용적 유효량으로), 예컨대 본 출원에 기재된 양에 상응하는 일일 또는 간헐적 용량으로 (i) 유리 또는 제약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 A 투여, (ii) 유리 또는 제약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 B 투여, 그리고 (iii) 화합물 C의 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 복합체제의 개개 복합체제 짝들은 분할된 또는 단일 복합체제 형태들로 치료 과정 중 상이한 시간에 별도로 또는 동시에 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 화합물 A는 일일 기준으로 일일 1회 또는 일일 2회 투여될 수 있고, 화합물 B는 일일 기준으로 일일 1회 또는 일일 2회 투여될 수 있고, 화합물 C는 주 기준으로 투여될 수 있다. 그러므로 본 발명은 이러한 모든 동시 또는 교번 치료 섭생을 포괄하는 것으로 이해되어야 하며 용어 “투여”는 이에 따라 해석되어야 한다.

[0126] 본 발명의 복합체제에서 사용되는 복합체제 짝들 각각의 유효 용량은 사용되는 특정 화합물 또는 제약학적 조성물, 투여 방식, 치료되는 병태, 및 치료되는 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 그러므로, 본 발명의 복합체제의 용량 섭생은 투여 경로 및 환자의 신장 및 간 기능을 비롯한 다양한 요인들에 따라 선택된다.

- [0127] 독성없이 효능을 생성하는 본 발명의 복합제제의 복합제제 짝들 (화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C)의 최적 비율, 개개 및 복합 용량, 그리고 농도는 표적 부위들에 대한 치료제 가용성의 동역학에 기초하며, 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 공지된 방법들을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0128] 복합제제 짝들 각각의 유효 용량은 복합제제 내 다른 화합물(들)에 비해 화합물(들) 중 하나의 보다 빈번한 투여를 필요로 할 수 있다. 그러므로, 적절한 투약을 가능하게 하기 위해, 한 구체예에서 패키지형 제약학적 제품들은 화합물들의 복합제제를 내포하는 하나 이상의 투약 형태들, 그리고 화합물들의 복합제제 중 하나를 내포하지만 복합제제의 다른 화합물(들)은 내포하지 않는 하나 이상의 투약 형태들을 내포할 수 있다. 또한 또 다른 구체예에서, 패키지형 제약학적 제품들은 복합제제 짝들 각각의 하나, 둘 및/또는 세 가지의 하나 이상의 투약 형태들을 내포할 수 있다.
- [0129] 본 발명의 복합제제에서 사용되는 복합제제 짝들이 단일 약물과 같이 시판되는 형태로 이용될 경우, 이들의 투여 용량 및 방식은, 본 출원에서 달리 언급이 없는 한, 각 시판 약물의 패키지 삽입물에서 제공하는 정보에 따를 수 있다.
- [0130] BRAF 저해제 (화합물 A)는 적합한 대상체에게 1일 체중 1kg 당 약 0.05 내지 약 50 mg 범위 (예컨대, 약 0.10 mg/kg/일, 0.30 mg/kg/일, 0.50 mg/kg/일, 0.80 mg/kg/일, 1 mg/kg/일, 5 mg/kg/일, 10 mg/kg/일, 15 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 25 mg/kg/일, 30 mg/kg/일, 35 mg/kg/일, 40 mg/kg/일, 50 mg/kg/일, 0.1-25 mg/kg/일, 또는 0.5-10 mg/kg/일)의 유효 용량으로 단일 또는 분할 용량으로 매일 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량들은 단일 또는 분할 용량으로 약 35 mg 내지 약 700 mg (예컨대, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 또는 약 650 mg)일 수 있다. 70 kg 인간에 대해, 이는 1일 약 35-700 mg, 예를 들어, 1일 300 mg의 바람직한 용량 범위에 해당하는 양이 될 것이다. 한 구체예에서, 화합물 A는 경구 투여된다. 한 구체예에서, 화합물 A는 캡슐 형태이다. 한 구체예에서, 화합물 A의 캡슐 제형은 50 mg의 화합물 A를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 A의 캡슐 제형은 75 mg의 화합물 A를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 A의 캡슐 제형은 100 mg의 화합물 A를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 A의 캡슐 제형은 비정질 화합물 A를 포함한다. 한 구체예에서, 300 mg의 화합물 A는 일일 1회 경구 투여된다. 한 구체예에서, 225 mg의 화합물 A는 일일 1회 경구 투여된다. 한 구체예에서, 150 mg의 화합물 A는 일일 1회 경구 투여된다. 한 구체예에서, 300 mg의 화합물 A는 초기에는 유해 사례가 관찰될 때까지 일일 1회 경구 투여되며, 그 후 225 mg의 화합물 A가 일일 1회 투여된다. 한 구체예에서, 225 mg의 화합물 A로 감소된 투약을 일일 1회 받아왔던 환자들은, 약물을 재증가시키지 못하는 화합물 A와 관련된 다른 수반 독성이 존재하지 않는 한, 용량 감소를 초래했던 유해 사례가 기준선으로 개선되고 유해 반응의 중증도에 따라, 예컨대, 최대 6 일, 또는 최대 10 일, 또는 최대 14 일, 또는 최대 15 일, 또는 최대 4주, 또는 최대 6주 동안 안정하게 유지되는 경우, 화합물 A를 일일 1회 300 mg까지 재증가시킬 수 있다. 한 구체예에서, 300 mg의 화합물 A는 초기에는 유해 사례가 관찰될 때까지 일일 1회 경구 투여되며, 그 후 150 mg의 화합물 A가 일일 1회 투여된다. 한 구체예에서, 150 mg의 화합물 A로 감소된 투약을 일일 1회 받아왔던 환자들은, 약물을 재증가시키지 못하는 화합물 A와 관련된 다른 수반 독성이 존재하지 않는 한, 용량 감소를 초래했던 유해 사례가 기준선으로 개선되고 유해 반응의 중증도에 따라, 예컨대, 최대 6 일, 또는 최대 10 일, 또는 최대 14 일, 또는 최대 15 일, 또는 최대 4주, 또는 최대 6주 동안 안정하게 유지되는 경우, 화합물 A를 일일 1회 300 mg까지 재증가시킬 수 있다.
- [0131] MEK 저해제 (화합물 B)는 적합한 대상체에게 1일 체중 1kg 당 약 0.001 내지 약 100 mg 범위 (예컨대, 약 0.01 mg/kg/일, 약 0.10 mg/kg/일, 0.30 mg/kg/일, 0.50 mg/kg/일, 0.80 mg/kg/일, 1 mg/kg/일, 5 mg/kg/일, 10 mg/kg/일, 15 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 25 mg/kg/일, 30 mg/kg/일, 35 mg/kg/일, 40 mg/kg/일, 50 mg/kg/일, 60 mg/kg/일, 70 mg/kg/일, 80 mg/kg/일, 90 mg/kg/일, 100 mg/kg/일, 0.1-25 mg/kg/일, 0.5-10 mg/kg/일, 또는 1-35 mg/kg/일)의 유효 용량으로 단일 또는 분할 용량으로 매일 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 약 10 mg 내지 약 85 mg (예컨대, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 또는 약 85 mg)일 수 있다. 70 kg 인간에 대해, 이는 약 0.05 내지 7 g/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 2.5 g/일, 특히 0.9 g/일의 바람직한 용량 범위에 해당하는 양이 될 것이다. 한 구체예에서, 화합물 B는 경구 투여된다. 한 구체예에서, 화합물 B는 정제로 제형화된다. 한 구체예에서, 화합물 B의 정제 제형은 15 mg의 화합물 B를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B는 일일 2회 경구 투여된다. 한 구체예에서, 화합물 B는 일일 2회 경구 투여되며, 여기서 화합물 B의 2차 용량은 화합물 B의 1차 용량 후 약 12시간에 투여된다. 한 구체예에서, 45 mg의 화합물 B는 일일 2회 경구 투여된다. 한 구체예에서, 화합물 B는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤

조이미다졸-5-카르복실릭 에시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 한 구체예에서, 화합물 B는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 에시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이다. 한 구체예에서, 화합물 B의 정제 제형은 15 mg의 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 에시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드를 포함한다. 한 구체예에서, 45 mg의 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 에시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 유해 사례가 관찰될 때까지 일일 2회 투여되고, 그 후 30 mg의 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 에시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드가 일일 2회 투여된다. 한 구체예에서, 일일 2회 30 mg으로 감소된 용량을 투약 받았던 환자들은, 약물을 재증가시키지 못하는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 에시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드와 관련된 다른 수반 독성이 존재하지 않는 한, 용량 감소를 초래했던 유해 사례가 기준선으로 개선되고, 예컨대, 최대 14 일, 또는 최대 3주, 또는 최대 4주 동안 안정하게 유지되는 경우, 일일 2회 45 mg까지 재증가시킬 수 있다.

[0132] 한 구체예에서, 45 mg의 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 에시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드는 유해 사례가 관찰될 때까지 일일 2회 투여되고, 그 후 15 mg의 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 에시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드가 일일 2회 투여된다. 한 구체예에서, 일일 2회 15 mg으로 감소된 용량을 투약 받았던 환자들은, 약물을 재증가시키지 못하는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 에시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드와 관련된 다른 수반 독성이 존재하지 않는 한, 용량 감소를 초래했던 유해 사례가 기준선으로 개선되고, 예컨대, 최대 14 일, 또는 최대 3주, 또는 최대 4주 동안 안정하게 유지되는 경우, 일일 2회 45 mg까지 재증가시킬 수 있다.

[0133] 항-EGFR 항체 (화합물 C)는 적합한 대상체에게 1일 체중 1kg 당 약 0.001 내지 약 100 mg 범위 (예컨대, 약 0.01 mg/kg/일, 약 0.10 mg/kg/일, 0.30 mg/kg/일, 0.50 mg/kg/일, 0.80 mg/kg/일, 1 mg/kg/일, 5 mg/kg/일, 10 mg/kg/일, 15 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 25 mg/kg/일, 30 mg/kg/일, 35 mg/kg/일, 40 mg/kg/일, 50 mg/kg/일, 60 mg/kg/일, 70 mg/kg/일, 80 mg/kg/일, 90 mg/kg/일, 100 mg/kg/일, 0.1-25 mg/kg/일, 0.5-10 mg/kg/일, 또는 1-35 mg/kg/일)의 유효 용량으로 단일 또는 분할 용량으로 매일 또는 매주 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 약 50 mg, 내지 약 1000 mg, 예를 들어 약 150 mg 내지 약 500 mg (예컨대, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, or 약 475 mg) 또는 약 100 mg 내지 약 350 mg (예컨대, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 또는 약 325 mg) 일 수 있다. 70 kg 인간에 대해, 이는 약 0.07 내지 2.45 g/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 1.0 g/일의 바람직한 용량 범위에 해당하는 양이 될 것이다. 한 구체예에서, 항-EGFR 항체는 정맥내 주입으로 투여된다. 한 구체예에서, 항-EGFR 항체는 세톡시맵 (Erbutux®)이고, 여기서 세톡시맵은 정맥내 주입으로 매주 투여된다. 한 구체예에서, 항-EGFR 항체는 세톡시맵 (Erbutux®)이고, 여기서 세톡시맵은 120 분에 걸쳐 초기 용량으로 400 mg/m²의 양으로 정맥내 주입으로 투여된 다음, 처방 정보에 따라 30분에 걸쳐 250 mg/m²의 양으로 매주 정맥내 주입에 의해 투여된다. 한 구체예에서, 항-EGFR 항체는 세톡시맵 (Erbutux®)이고, 여기서 세톡시맵은 120 분에 걸쳐 초기 용량으로 400 mg/m²의 양으로 정맥내 주입으로 투여된 다음, 처방 정보에 따라 60분에 걸쳐 250 mg/m²의 양으로 매주 정맥내 주입에 의해 투여된다. 그러나, 용량 감소 가능성 또한 존재한다. 그러므로, 한 구체예에 따르면, 세톡시맵은 초기에 120 분에 걸쳐 200 내지 400 mg/m² 용량으로 정맥내 주입 후, 125 내지 250 mg/m²의 용량으로 매주 정맥내 주입으로 투여된다. 예를 들어, 한 구체예에서 400 mg/m² 양의 초기 정맥내 주입 후 투여되는 세톡시맵의 용량은 주 1회 200 mg/m² (60-분 주입)으로 감소된다. 또 다른 구체예에서, 400 mg/m² 양의 초기 정맥내 주입 후 투여되는 세톡시맵의 용량은 주 1회 150 mg/m² (60-분 주입)으로 감소된다.

[0134] 한 구체예에서, 본 발명의 복합체제의 투약 섭생은 화합물 A의 치료적 유효량의 경구 투여, 화합물 B의 치료적 유효량 의 경구 투여, 및 화합물 C의 치료적 유효량 의 정맥내 투여를 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명의 복합체제의 투약 섭생은 화합물 A의 경구 투여 (300 mg 일일 2회 경구 투여), 화합물 B의 경구 투여 (45 mg 일일 1회 경구 투여) 및 화합물 C의 정맥내 투여를 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명의 복합체제의 투약 섭생은 화합물 A의 경구 투여 (300 mg 일일 2회 경구 투여), 화합물 B의 경구 투여 (45 mg 일일 1회 경구 투여) 및 화합물 C의 매주 정맥내 투여를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 A는 비정질 형태이다. 한 구체예에서, 화합물 B는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 에시드 (2-하

이드록시에폭시)-아마이드이다. 한 구체예에서, 화합물 B는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이다. 한 구체예에서, 화합물 B는 일일 2회 경구 투여되며, 여기서 화합물 B의 2차 용량은 화합물 B의 1차 용량 후 약 12시간에 투여된다. 한 구체예에서, 화합물 C는 세특시맵이다. 한 구체예에서, 세특시맵은 초기 용량으로 120 분에 걸쳐 400 mg/m² 의 양으로 정맥내 주입으로, 그 후 30 분에 걸쳐 250 mg/m² 의 양으로 매주 정맥내 주입으로 투여된다. 한 구체예에서, 세특시맵은 초기에 초기 용량으로 120 분에 걸쳐 200 내지 400 mg/m² 용량으로 정맥내 주입 후, 30 분에 걸쳐 125 내지 250 mg/m² 의 용량으로 매주 정맥내 주입으로 투여된다. 한 구체예에서, 세특시맵은 초기 용량으로 120 분에 걸쳐 400 mg/m² 의 양으로 정맥내 주입으로, 그 후 60 분에 걸쳐 250 mg/m² 의 양으로 매주 정맥내 주입으로 투여된다. 한 구체예에서, 세특시맵은 초기에 초기 용량으로 120 분에 걸쳐 200 내지 400 mg/m² 용량으로 정맥내 주입 후, 60 분에 걸쳐 125 내지 250 mg/m² 의 용량으로 매주 정맥내 주입으로 투여된다. 한 구체예에서, 본 발명의 복합제제의 투약 섭생은 화합물 A의 경구 투여 (300 mg 캡슐 제형으로 일일 1회 경구 투여), 화합물 B의 경구 투여 (45 mg 일일 2회 경구 투여, 여기서 투여는 화합물 B의 정제 제형 3개 정제를 경구 투여하는 것을 포함하고, 여기서 각 정제는 15 mg의 화합물 B를 포함함), 및 화합물 C의 정맥내 투여를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B는 일일 2회 경구 투여되며, 여기서 화합물 B의 2차 용량은 화합물 B의 1차 용량 후 약 12시간에 투여된다. 한 구체예에서, 화합물 C가 투여되는 일차에, 화합물 A 및 화합물 B는 화합물 C 투여의 최소한 30분 전에 투여된다.

[0135] 본 발명의 복합제제는 복합 요법으로 투여될 수 있다. 본 출원에서 사용되는 용어 "복합 요법"은 단일 또는 복수 조성물들에 포함된, 치료적 활성 제제들 화합물 A, 화합물 B, 및 화합물 C의 투약 섭생을 지칭하며, 여기서 치료적 활성 제제들은 본 출원에 정의된 규제 기관에 따른 또는 의료 종사자에 의해 처방된 방식으로 함께 또는 별도로 (각각 또는 이의 임의의 복합제제로) 투여된다. 따라서, 한 구체예에서, 본 출원은 치료적 유효량의, 독립적으로: (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트(화합물 A) 또는 이의 제약상 허용가능한 염인 BRAF 저해제, (b) 최소한 하나의 MEK 저해제 (화합물 B) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 (c) 항-EGFR 항체 (화합물 C)를 포함하는 복합제제 치료제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0136] 본 출원에 기재된 복합 요법의 임의의 투약 섭생들에 관한 한 구체예에서, 화합물 A의 치료적 유효량은 1차 치료적 유효량의 화합물 B와 함께 섭취된다. 본 출원에서 사용되는 어구 "~와 함께 섭취"는 화합물 A와 화합물 B의 투여 사이에 5분 이하, 또는 10분 이하, 또는 15분 이하, 또는 20분 이하, 또는 25분 이하, 또는 30분 이하가 경과하였음을 의미한다.

[0137] 본 출원에 기재된 복합 요법의 임의의 투약 섭생들에 관한 한 구체예에서, 2차 치료적 유효량의 화합물 B는 1차 용량의 화합물 B를 투여하고 약 12시간 후에 투여된다. 본 출원에서 사용되는 어구 "1차 용량의 화합물 B를 투여하고 약 12시간 후"는 1차 용량의 화합물 B 투여 후 10 내지 14시간에 2차 용량의 화합물 B가 투여됨을 의미한다.

[0138] 본 출원에 기재된 복합 요법의 임의의 투약 섭생들에 관한 한 구체예에서, 화합물 C가 투여되는 날에, 화합물 C는 치료적 유효량의 화합물 및 1차 치료적 유효량의 화합물 B 중 나중의 것을 투여하고 최소한 30분 후에 투여된다. 본 출원에서 사용되는 어구 "최소한 30 분 후"는 화합물 A 및 1차 용량의 화합물 B 중 나중의 것을 투여하고 최소한 30 분, 또는 최소한 35 분, 또는 최소한 40 분, 또는 최소한 45 분, 또는 최소한 50 분, 또는 최소한 55 분, 또는 최소한 60 분, 또는 최소한 65 분, 또는 최소한 70 분, 또는 최소한 75 분, 또는 최소한 80 분, 또는 최소한 85 분, 또는 최소한 90 분 후에 화합물 C가 투여됨을 의미한다.

[0139] 본 출원에 기재된 복합 요법의 임의의 투약 섭생들에 관한 한 구체예에서, 화합물 C가 투여되는 날에, 치료적 유효량의 화합물 C는 무엇이 먼저이든 간에, 치료적 유효량의 화합물 A 및 1차 치료적 유효량의 화합물 B를 투여하기 최소한 30분 전에 투여된다. 본 출원에서 사용되는 어구 "최소한 30 분 전"은 무엇이 먼저이든 간에, 화합물 A 및 1차 용량의 화합물 B를 투여하기 최소한 30 분, 또는 최소한 35 분, 또는 최소한 40 분, 또는 최소한 45 분, 또는 최소한 50 분, 또는 최소한 55 분, 또는 최소한 60 분 전에 화합물 C가 투여됨을 의미한다.

[0140] 한 구체예에서, 복합 요법의 투약 섭생은 다음을 포함한다:

약물	투여
치료적 유효량의 화합물 A: 비정질 메틸 N-[(2S)-1-((4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일]카바메이트	경구, 일일 1 회, 아침에
치료적 유효량의 화합물 B: 결정질 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드	경구, 일일 2 회 [즉, 아침에 일일 1 회 (1 차 용량) 및 저녁에 일일 1 회 (2 차 용량)]; 여기서 1 차 용량의 화합물 B 는: (i) 화합물 A 와 함께; (ii) 화합물 A 투여 전; 또는 (iii) 화합물 A 투여 후에 투여될 수 있고 그리고 여기서 2 차 용량의 화합물 B 는 1 차 용량의 화합물 B 이후 12 시간 ± 2 시간에 투여됨
화합물 C: 세록시맵	정맥내 주입, 본 발명의 복합제제 투여 제 1 일에 초기 용량으로 120 분에 걸쳐 400 mg/m ² 의 양으로, 후속하여 60 분에 걸쳐 250 mg/m ² 의 양으로 매주 정맥내 주입

[0141]

[0142]

한 구체예에서, 투약 섭생은 다음을 포함한다:

약물	투여
<p>화합물 A: 비정질 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트</p>	<p>경구, 아침에 일일 1 회 300 mg (4 개 75 mg 캡슐), 음식과 함께 또는 음식 없이</p>
<p>화합물 B: 결정질 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드</p>	<p>경구, 45 mg (3 개 15 mg 정제) 일일 2 회 [즉, 아침에 일일 1 회 (1 차 용량) 및 저녁에 일일 1 회 (2 차 용량)], 음식과 함께 또는 음식 없이, 여기서 1 차 용량의 화합물 B 는 (i) 화합물 A 와 함께; (ii) 화합물 A 투여 전; 또는 (iii) 화합물 A 투여 후에 투여될 수 있으며; 그리고 여기서 2 차 용량의 화합물 B 는 1 차 용량의 화합물 B 이후 12 시간 ± 2 시간에 투여됨</p>
<p>화합물 C: 세록시맙</p>	<p>정맥내 주입, 본 발명의 복합제제 투여 제 1 일에 초기 용량으로 120 분에 걸쳐 400 mg/m²의 양으로, 후속하여 60 분에 걸쳐 250 mg/m²의 양으로 매주 정맥내 주입; 여기서 화합물 C 는 화합물 A 또는 화합물 B 중 나중의 용량을 투여하고 최소한 30 분 후에 투여된다.</p>

[0143]

[0144]

한 구체예에서, 투약 섭생은 다음을 포함한다:

약물	투여
<p>화합물 A: 비정질 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트</p>	<p>경구, 아침에 일일 1 회 300 mg (4 개 75 mg 캡슐), 음식과 함께 또는 음식 없이</p>
<p>화합물 B: 결정질 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드</p>	<p>경구, 45 mg (3 개 15 mg 정제) 일일 2 회 [즉, 아침에 일일 1 회 (1 차 용량) 및 저녁에 일일 1 회 (2 차 용량)], 음식과 함께 또는 음식 없이, 여기서 1 차 용량은 (i) 화합물 A 와 함께; (ii) 화합물 A 투여 전; 또는 (iii) 화합물 A 투여 후에 투여될 수 있으며; 그리고 여기서 2 차 용량의 화합물 B 는 1 차 용량의 화합물 B 이후 12 시간 ± 2 시간에 투여됨</p>
<p>화합물 C: 세록시맙</p>	<p>정맥내 주입, 본 발명의 복합제제 투여 제 1 일에 초기 용량으로 120 분에 걸쳐 400 mg/m²의 양으로, 후속하여 60 분에 걸쳐 250 mg/m²의 양으로 매주 정맥내 주입; 여기서 화합물 C 는 화합물 A 또는 화합물 B 중 나중의 용량을 투여하고 최소한 60 분 후에 투여된다.</p>

[0145]

[0146] 한 구체예에서, 투약 섭생은 다음을 포함한다:

약물	투여
화합물 A: 비정질 메틸 N-[(2S)-1-(4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일);아미노)프로판-2-일]카바메이트	경구, 아침에 일일 1 회 300 mg (4 개 75 mg 캡슐), 음식과 함께 또는 음식 없이
화합물 B: 결정질 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드	경구, 45 mg (3 개 15 mg 정제) 일일 2 회 [즉, 아침에 일일 1 회 (1 차 용량) 및 저녁에 일일 1 회 (2 차 용량)], 음식과 함께 또는 음식 없이, 여기서 1 차 용량의 화합물 B 는 (i) 화합물 A 와 함께; (ii) 화합물 A 투여 전; 또는 (iii) 화합물 A 투여 후에 투여될 수 있고 그리고 여기서 2 차 용량의 화합물 B 는 1 차 용량의 화합물 B 이후 12 시간 ± 2 시간에 투여됨
화합물 C: 설택시맙	정맥내 주입, 본 발명의 복합제제 투여 제 1 일 아침에 초기 용량으로 120 분에 걸쳐 400 mg/m ² 의 양으로, 후속하여 60 분에 걸쳐 250 mg/m ² 의 양으로 매주 정맥내 주입; 여기서 화합물 C 는 화합물 A 및 1 차 용량의 화합물 B 투여 최소한 30 분 전에 투여됨.

[0147]

[0148]

한 구체예에서, 본 출원에 기재된 임의의 복합 요법은 선택적으로 화합물 C 투여에 앞서 하나 이상의 예비약물 투여를 추가로 포함한다. 한 구체예에서, 하나 이상의 예비약물(들)은 화합물 A 및 비니메티닙 화합물 B의 투여 후 1시간 이후에 투여된다. 한 구체예에서, 하나 이상의 예비약물(들)은 화합물 C 투여 30-60분 이전에 투여된다. 한 구체예에서, 하나 이상의 예비약물(들)은 화합물 C 투여 30분 전에 투여된다. 한 구체예에서, 하나 이상의 예비약물은 하나 이상의 H₁ 길항제들 (예컨대, 항히스타민제, 가령, 다이펜하이드라민) 및 전신 코르티코스테로이드제 (예컨대, 저용량 전신 코르티코스테로이드, 예컨대, 텍사메타손 또는 프레드니솔론)에서 선택된다.

[0149]

한 구체예에서, 본 출원에 기재된 임의의 복합 요법은 그레이프프룻, 석류, 카람볼라 (star fruits), 세빌라 오렌지 또는 이들의 과즙을 내포하는 제품들의 섭취를 피할 것을 환자에게 지시하는 것을 추가로 포함한다.

[0150]

증식성 질환 치료를 위한 각 복합제제 짝의 최적 용량은 공지된 방법들을 사용하여 각 개체에 대해 경험적으로 결정될 수 있으며, 질환의 진행도; 개체의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식이; 투여 시간 및 경로; 및 개체가 섭취중인 다른 약물들을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 다양한 요인들에 따라 달라질 것이다. 최적 용량은 해당 분야에 널리 공지된 관계적인 시험 및 절차들을 사용하여 설정될 수 있다.

[0151]

단일 투약 형태를 제조하기 위하여 담체 재료와 조합될 수 있는 각 복합제제 짝의 양은 치료되는 개체 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일부 구체예들에서 본 출원에 기재된 제제들의 복합제제를 내포하는 단위 투약 형태는 해당 제제가 단독으로 투여될 때 전형적으로 투여되는 복합제제의 각 제제의 양을 내포할 것이다.

[0152]

투약 빈도는 치료되는 특정 병태 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 효과적인 치료를 제공하기에 충분한 최소 용량 사용이 바람직하다. 환자들은 일반적으로 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 익숙한, 치료되는 병태에 적합한 분석법을 사용하여 치료 효과에 관해 모니터 될 수 있다.

[0153] 또한 본 출원은 증식성 질환을 가진 대상체에게 증식성 질환에 대해 합동으로 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 복합제제를 투여하는 단계를 포함하는 증식성 질환을 가진 대상체의 치료 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명의 복합제제로 치료되는 증식성 질환은 암이다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암 (CRC) (전이성 결장직장암 포함), 흑색종 (전이성 및 절제불능성 흑색종 포함), 폐암 (비소세포 폐암 (NSCLC) 포함), 유방암, 신장암, 가령, 예컨대, 신장세포 암종 (RCC), 간암, 자궁내막암, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 갑상선암, 특히, 유두 갑상선암, 이자암, 신경섬유종증 및 간세포 암종에서 선택된다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암 (CRC)이다. 한 구체예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF-관련 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 MEK-관련 암이다. 한 구체예에서, 암은 EGFR-관련 암이다.

[0154] 한 구체예에서, 본 출원은 다음 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 암 치료 방법을 제공한다: (a) 환자의 암이 BRAF-관련 암인지 여부를 결정하는 단계; 및 (b) 암이 BRAF-관련 암인 것으로 결정된 경우, 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제를 투여하는 단계. 일부 구체예들에서, 환자는 환자 또는 환자의 생검 샘플에서 *BRAF* 유전자, *BRAF* 키나아제, 또는 이 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절 이상을 식별하기 위한 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된 시험 또는 분석법을 사용함을 통해, 또는 본 출원에 기재된 비-제한적 예들의 임의의 분석법들을 실시함으로써 BRAF-관련 암을 가지는 것으로 결정된다. 일부 구체예들에서, 시험 또는 분석법은 키트로 제공된다. 일부 구체예들에서, 암은 BRAF 돌연변이체 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암이다.

[0155] 한 구체예에서, 본 출원은 (a) 암이 돌연변이체 *BRAF* 키나아제를 가지는지 결정하는 단계, 및 (b) 암이 돌연변이체 *BRAF*-키나아제를 가지는 것으로 결정된 경우, 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공한다.

[0156] 한 구체예에서, 본 출원은 BRAF-관련 암을 가진 것으로 식별된 또는 진단된 환자를 위한 치료 선택 방법 (예컨대, 시험관내 방법)을 제공한다. 일부 구체예들은 BRAF-관련 암을 가지는 것으로 확인된 또는 진단받은 환자에게 선택된 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 선택된 치료제는 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제 투여를 포함할 수 있다. 일부 구체예들은 환자가 *BRAF* 유전자, *BRAF* 키나아제, 또는 이 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 탈조절을 가지는지 여부를 결정하기 위하여 환자로 부터 얻은 샘플에 대한 분석을 실시하는 단계, 및 *BRAF* 유전자, *BRAF* 키나아제, 또는 이 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 탈조절을 가지는 것으로 결정된 환자를, BRAF-관련 암을 가지는 것으로 식별 및 진단하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 환자는 환자 또는 환자의 생검 샘플에서 *BRAF* 유전자, *BRAF* 키나아제, 또는 이 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절 이상을 식별하기 위한, 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된 키트의 사용을 통해, BRAF-관련 암을 가진 것으로 식별 또는 진단되었다. 일부 구체예들에서, BRAF-관련 암은 본 출원에 기재된 또는 해당 분야에 공지된 암이다. 일부 구체예들에서, BRAF-관련 암은 결장직장암이다. 일부 구체예들에서, BRAF-관련 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 일부 구체예들에서, BRAF-관련 암은 전이성 결장직장암이다. 일부 구체예들에서, BRAF-관련 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암이다. 일부 구체예들에서, 분석법은 시험관내 분석법, 예를 들어, 차세대 염기서열분석법, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석법을 이용하는 분석법이다. 일부 구체예들에서, 분석법은 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된 키트이다.

[0157] 한 구체예에서, 본 출원은 치료를 위한 환자 선택방법들을 제공하는데, 이 때 이 방법들은 BRAF-관련 암을 가지는 환자를 선택, 식별 또는 진단하는 단계, 및 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제 투여를 포함하는, 치료를 위해 환자를 선택하는 단계를 포함한다. 일부 구체예들에서, BRAF-관련 암을 가지는 것으로 환자를 식별 또는 진단하는 단계는 환자가 *BRAF* 유전자, *BRAF* 키나아제, 또는 이 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 탈조절을 가지는지 여부를 결정하기 위하여 환자로 부터 얻은 샘플 (생검 샘플)에 대한 분석을 실시하는 단계, 및 *BRAF* 유전자, *BRAF* 키나아제, 또는 이 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 탈조절을 가지는 것으로 결정된 환자를, BRAF-관련 암을 가지는 것으로 식별 또는 진단하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, BRAF-관련 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 일부 구체예들에서, BRAF-관련 암은 전이성 결장직장암이다. 일부 구체예들에서, BRAF-관련 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암이다. 일부 구체예들에서, 분석법은 시험관내 분석법, 예를 들어, 차세대 염기서열분석법, 면역조직화학, 또

는 브레이크 어파트 FISH 분석법을 이용하는 분석법이다. 일부 구체예들에서, 분석법은 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된 키트이다.

[0158] 또한 암을 가진 대상체가 다음을 포함하는 본 발명의 복합제제 치료에 대해 긍정적인 반응을 가지게 될 가능성을 결정하는 방법들을 제공한다: 대상체로부터 얻은 샘플 내 암 세포가 하나 이상의 BRAF 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 하나 이상의 BRAF 돌연변이를 가지는 암 세포를 가진 대상체가 본 발명의 복합제제 치료에 긍정적인 반응을 가질 증가된 가능성을 가지는지를 결정하는 단계.

[0159] 또한 다음 단계를 포함하는, 암을 가진 대상체에서 본 발명의 복합제제의 치료 효능 예측 방법들을 제공한다: 대상체로부터 얻은 샘플 내 암 세포가 하나 이상의 BRAf 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 단계; 및 본 발명의 제약학적 복합제제 치료가 하나 이상의 BRAF 돌연변이를 가지는 대상체로부터 얻은 샘플 내 암 세포를 가진 대상체에서 유효할 가능성이 더 큼을 결정하는 단계. 한 구체예에서 상기 BRAF 돌연변이는 V600E 돌연변이이다.

[0160] 한 구체예에서, 본 출원은 (a) 암이 돌연변이체 BRAF 키나아제를 가지는지 결정하는 단계, 및 (b) 암이 돌연변이체 BRAF- 키나아제를 가지는 것으로 결정된 경우, 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체의 BRAF-관련 암 (예컨대, BRAF 키나아제 돌연변이를 가지는 암) 치료 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명의 복합제제는 비정질 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 또는 이의 제약상 허용가능한 염 (화합물 A), 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एस이드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 또는 이의 제약상 허용가능한 염 (화합물 B) 및 설텍시맙 (화합물 C)을 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एस이드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 대상체는 IV기 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 대상체는 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 IV기 결장직장암을 가진다. 일부 구체예들에서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예컨대, 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제를 이용한 치료), 종양 절제, 또는 방사선 요법으로 치료받았다. 한 구체예에서, 대상체는 전이성 결장직장암을 가지며 이전에 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제로 치료)을 이용한 1 또는 2가지 치료 섭생으로 치료받았다. 한 구체예에서, 대상체는 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제로 치료)을 이용한 1 또는 2가지 치료 섭생 후 진행되었던 전이성 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 세포독성제는 이리노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 폴리닌산 및 5-플루오로우라실에서 선택된다. 한 구체예에서, 대상체는 야생형 KRAS (KRAS^{wt})를 또한 발현시키는 암을 가진다.

[0161] 한 구체예에서, 본 출원은 (a) 암에서 돌연변이체 BRAF 키나아제를 탐지하는지 단계, 및 (b) 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체의 BRAF-관련 암 (예컨대, BRAF 키나아제 돌연변이를 가지는 암) 치료 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명의 복합제제는 비정질 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 또는 이의 제약상 허용가능한 염 (화합물 A), 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एस이드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 또는 이의 제약상 허용가능한 염 (화합물 B) 및 설텍시맙 (화합물 C)을 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एस이드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암이다. 일부 구체예들에서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예컨대, 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제를 이용한 치료), 종양 절제, 또는 방사선 요법으로 치료받았다. 한 구체예에서, 대상체는 전이성 결장직장암을 가지며 이전에 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제로 치료)을 이용한 1 또는 2가지 치료 섭생으로 치료받았다. 한 구체예에서, 대상체는 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제로 치료)을 이용한 1 또는 2가지 치료 섭생 후 진행되었던 전이성 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 세포독성제는

이리노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 폴리닌산 및 5-플루오로우라실에서 선택된다. 한 구체예에서, 대상체는 야생형 KRAS (KRAS^{wt})를 또한 발현시키는 암을 가진다.

[0162] 한 구체예에서, 본 출원은 결장직장암을 가진 대상체에게 증식성 질환에 대해 합동으로 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 복합제제를 투여하는 단계를 포함하는 결장직장암을 가진 대상체의 치료 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 대상체는 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 대상체는 규제 기관-승인된, 예컨대, FDA-승인된 분석법 또는 키트를 사용하여 결정시 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암을 가지는 것으로 결정된다. 한 구체예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 대상체는 IV기 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 대상체는 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 IV기 결장직장암을 가진다. 일부 구체예들에서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예컨대, 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제를 이용한 치료), 종양 절제, 또는 방사선 요법으로 치료받았다. 한 구체예에서, 대상체는 전이성 결장직장암을 가지며 이전에 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제로 치료)을 이용한 1 또는 2가지 치료 섭생으로 치료받았다. 한 구체예에서, 대상체는 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제로 치료)을 이용한 1 또는 2가지 치료 섭생 후 진행되었던 전이성 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 세포독성제는 이리노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 폴리닌산 및 5-플루오로우라실에서 선택된다. 한 구체예에서, 대상체는 야생형 KRAS (KRAS^{wt})를 또한 발현시키는 암을 가진다.

[0163] 또한 환자로부터 얻은 샘플에 대한 분석을 실시하여 환자가 BRAF-관련 암 (예컨대, BRAF 키나아제 돌연변이를 가지는 암)을 가지는지 여부를 결정하는 단계, 및 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제를 BRAF-관련 암 (예컨대, BRAF 키나아제 돌연변이를 가지는 암)을 가진 것으로 결정된 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자 치료 방법들을 제공한다. 일부 구체예들에서, 대상체는 이전에 또다른 항암 치료, 예컨대, 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제를 이용한 치료), 종양 절제, 또는 방사선 요법으로 치료받았다. 한 구체예에서, 대상체는 전이성 결장직장암을 가지며 이전에 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제로 치료)을 이용한 1 또는 2가지 치료 섭생으로 치료받았다. 한 구체예에서, 대상체는 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제로 치료)을 이용한 1 또는 2가지 치료 섭생 후 진행되었던 전이성 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 세포독성제는 이리노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 폴리닌산 및 5-플루오로우라실에서 선택된다. 일부 구체예들에서, 환자는 BRAF-관련 암 (예컨대, BRAF 키나아제 돌연변이를 가지는 암)을 가지는 것으로 의심되는 환자, BRAF-관련 암 (예컨대, BRAF 키나아제 돌연변이를 가지는 암)의 하나 이상의 증상들을 나타내는 환자, 또는 BRAF-관련 암 (예컨대, BRAF 키나아제 돌연변이를 가지는 암) 발달 위험이 증가된 환자이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 암이다. 일부 구체예들에서, 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 한 구체예에서, 대상체는 IV기 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 상기 방법은 환자가 야생형 KRAS (KRAS^{wt})를 또한 발현시키는 암을 가지는지 여부를 결정하기 위한 분석을 실시하는 단계를 추가로 포함한다.

[0164] 한 구체예에서, 본 출원은 BRAF-관련 암 (예컨대, BRAF 키나아제 돌연변이를 가지는 암)을 가지는 대상체의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 상기 본 발명의 복합제제로 치료하기 이전에 1차 또는 2차 전신 항암 요법으로 치료받았다. 한 구체예에서, 대상체는 본 발명의 복합제제로 치료하기 이전에 1 또는 2가지 치료 섭생의 전신 항암 요법을 받은 적이 있다. 한 구체예에서, 대상체는 전이성 결장직장암을 가지며 이전에 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제로 치료)을 이용한 1 또는 2가지 치료 섭생으로 치료받았다. 한 구체예에서, 대상체는 1차 또는 2차 전신 항암 요법 (예컨대, 하나 이상의 세포독성제로 치료)을 이용한 1 또는 2가지 치료 섭생 후 진행되었던 전이성 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 1차 및 2차 전신 요법은 하나 이상의 세포독성제를 이용한 치료를 포함한다. 한 구체예에서, 하나 이상의 세포독성제는 이리노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 폴리닌산 및 5-플루오로우라실에서 선택된다. 한 구체예에서, 전신 항암 요법은 BRAF 저해제, MEK 저해제 또는 EGFR 저해제를 포함하지 않는다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 대상체는 야생형 KRAS (KRAS^{wt})를 또한 발현시키는 암을 가진다.

- [0165] 한 구체예에서, 본 출원은 결장직장암을 가지는 대상체의 치료 방법을 제공하며, 여기서 상기 결장직장암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지고, 상기 방법은 (i) 최소한 하나의 세포독성제를 상기 대상체에게 일정 시기 동안 투여하는 단계; 및 (ii) 상기 최소한 하나의 세포독성제 투여를 중단하고 본 발명의 복합제제를 이용한 치료를 개시하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 본 발명의 복합제제를 이용한 치료는 본 출원에 기재된 임의의 치료 섭생들을 포함한다. 한 구체예에서, 대상체는 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 IV기 결장직장암을 가진다. 한 구체예에서, 세포독성제는 이리노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 폴리닌산 및 5-플루오로우라실에서 선택된다. 한 구체예에서, 대상체는 야생형 KRAS (KRAS^{wt})를 또한 발현시키는 암을 가진다.
- [0166] 한 구체예에서, 본 출원은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암을 가지는 대상체의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 상기 결장암에 대한 합동 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 본 발명의 복합제제를 이용한 치료 이전에 BRAF 저해제를 이용한 사전 치료를 받은 적이 없다. 한 구체예에서, 암은 또한 야생형 KRAS (KRAS^{wt})를 발현시킨다.
- [0167] 한 구체예에서, 본 출원은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암을 가지는 대상체에게 상기 결장암에 대한 합동 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 본 발명의 복합제제를 이용한 치료 이전에 MEK 저해제를 이용한 사전 치료를 받은 적이 없다. 한 구체예에서, 암은 또한 야생형 KRAS (KRAS^{wt})를 발현시킨다.
- [0168] 한 구체예에서, 본 출원은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암을 가지는 대상체의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 상기 결장암에 대한 합동 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 본 발명의 복합제제를 이용한 치료 이전에 EGFR 저해제를 이용한 사전 치료를 받은 적이 없다. 한 구체예에서, 대상체는 본 발명의 복합제제를 이용한 치료 이전에 세특시맙 및 파니투무맙에서 선택된 EGFR 저해제로 치료 받은 적이 없다. 한 구체예에서, 암은 또한 야생형 KRAS (KRAS^{wt})를 발현시킨다.
- [0169] 한 구체예에서, 본 출원은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암을 가지는 대상체의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 상기 결장암에 대한 합동 치료적 유효량의 본 발명의 복합제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 본 발명의 복합제제를 이용한 치료 이전에 BRAF 저해제, MEK 저해제 및/또는 EGFR 저해제를 이용한 사전 치료를 받은 적이 없다. 한 구체예에서, 암은 또한 야생형 KRAS (KRAS^{wt})를 발현시킨다.
- [0170] 한 구체예에서, 본 출원은 본 발명의 복합제제와 종양을 접촉시키는 단계를 포함하는, 악성 종양의 크기 감소 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 접촉 단계는 시험관내이다. 한 구체예에서, 접촉단계는 생체내이다. 한 구체예에서, 종양은 결장직장암 (CRC) (전이성 결장직장암 포함), 흑색종 (전이성 흑색종 포함), 폐암 (비소세포 폐암 (NSCLC) 포함), 유방암, 신장암, 가령, 예컨대, 신장세포 암종 (RCC), 간암, 자궁내막암, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 갑상선암, 특히, 유두 갑상선암, 이자암, 신경섬유종증 및 간세포 암종에서 선택된다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암 (CRC)이다. 한 구체예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF-관련 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 또한 야생형 KRAS (KRAS^{wt})를 발현시킨다.
- [0171] 암 또는 암-관련 질환의 개선은 완전 또는 부분 반응으로서 특징될 수 있다. "완전 반응" 또는 "CR"은 이전의 임의의 이상 방사선사진 연구, 골수, 및 뇌척수액 (CSF) 또는 이상 단일클론 단백질 측정의 정규화시 임상적으로 탐지가능한 질환이 없음을 지칭한다. "부분 반응"은 새로운 병소들의 부재시 모든 측정가능한 종양 부하 (즉, 대상체에 존재하는 악성 세포들의 수, 또는 이상 단일클론 단백질의 양 또는 종양 질량의 측정된 벌크)의 최소한 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 감소를 지칭한다.
- [0172] 치료는, 그 중에서도, 질환 진행의 저해, 종양 성장의 저해, 일차 종양의 감소, 종양-관련 증상들의 경감, 종양 분비되는 인자들 (본 출원에서 식별된 체크포인트 단백질의 발현 수준 포함)의 저해, 일차 또는 이차 종양들의 출현 지연, 일차 또는 이차 종양들의 발달 속도 저하, 일차 또는 이차 종양들의 발생 감소, 질환의 이차 효과 속도 저하 또는 중증도 감소, 정지된 종양 성장 및 종양 퇴행, 진행까지의 시간 (TTP) 증가, 무진행 생존 (PFS) 증가, 전체 생존 (OS) 증가로 평가될 수 있다. 본 출원에서 사용되는 OS는 치료 시작부터 임의의 원인

으로 사망할 때까지의 시간을 의미한다. 본 출원에서 사용되는 TTP는 치료 시작부터 종양 진행까지의 시간을 의미하며; TTP는 사망을 포함하지 않는다. 본 출원에서 사용되는 PFS는 치료 시작부터 종양 진행 또는 사망까지의 시간을 의미한다. 극단적으로, 완전 저해는, 본 출원에서 예방 또는 화학예방으로 지칭된다.

[0173] 본 출원에 기재된 방법들의 일부 구체예들에서, 치료는 양성 종양 반응, 완전 반응, 부분 반응 또는 안정한 질환, 종양 진행 없이 생존 증가, 질환 진행의 저해, 종양 성장의 저해, 일차 종양 감소, 종양-관련 증상들의 경감, 종양 분비되는 인자들의 저해, 일차 또는 이차 종양들의 출현 지연, 일차 또는 이차 종양들의 발달 속도 저하, 일차 또는 이차 종양들의 발생 감소, 질환의 이차 효과 속도 저하 또는 이차 효과의 중증도 감소, 종양 성장 정지 및 종양 퇴행, 진행까지의 시간 (TTP) 증가, 무진행 생존 (PFS) 증가, 전체 생존 (OS) 증가 또는 반응 기간 (DOR) 증가에서 선택된 하나 이상의 임상적 결과변수들로 평가될 수 있다.

[0174] 그러므로 본 출원은 본 출원에 기재된 혈액암 (또는 고형 종양)의 치료와 관련된 하나 이상의 임상적 결과변수들에 도달하기 위한 방법들을 제공한다. 한 구체예에서, 본 출원에 기재된 환자는 본 출원에 기재된 복합제제로 치료 후 양성 종양 반응, 가령, 종양 성장의 저해 또는 종양 크기의 감소를 보일 수 있다. 특정 구체예들에서, 본 출원에 기재된 환자는 본 발명의 복합제제의 유효량 투여 후 완전 반응, 부분 반응 또는 안정한 질환에 관한, 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (예를 들어, RECIST 1.1)에 도달할 수 있다. 특정 구체예들에서, 본 출원에 기재된 환자는 종양 진행 없이 생존 증가를 보일 수 있다. 일부 구체예들에서, 본 출원에 기재된 환자는, 그 중에서도, 질환 진행의 저해, 종양 성장의 저해, 일차 종양의 감소, 종양-관련 증상들의 경감, 종양 분비되는 인자들 (종양 분비되는 호르몬, 가령, 카르시노이드 증후군의 원인이 되는 호르몬 포함)의 저해, 일차 또는 이차 종양들의 출현 지연, 일차 또는 이차 종양들의 발달 속도 저하, 일차 또는 이차 종양들의 발생 감소, 질환의 이차 효과 속도 저하 또는 중증도 감소, 정지된 종양 성장 및 종양 퇴행, 진행까지의 시간 (TTP) 증가, 무진행 생존 (PFS) 증가, 및/또는 전체 생존 (OS) 증가를 보일 수 있다.

[0175] 또 다른 구체예에서, 본 출원에 기재된 본 발명의 복합제제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 본 출원에 기재된 암을 가진 환자의, 전체 생존, 객관적 반응률, 진행까지의 시간, 무진행 생존 및/또는 치료 실패까지의 시간을 증가시키는 방법들을 제공한다. 한 구체예에서, 본 출원에 기재된 본 발명의 복합제제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 본 출원에 기재된 암을 가진 환자의, 전체 생존을 증가시키는 방법들을 제공한다. 한 구체예에서, 본 출원에 기재된 본 발명의 복합제제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 본 출원에 기재된 암을 가진 환자의, 객관적 반응률을 증가시키는 방법들을 제공한다. 한 구체예에서, 본 출원에 기재된 본 발명의 복합제제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 본 출원에 기재된 암을 가진 환자의, 무진행 생존을 증가시키는 방법들을 제공한다. 한 구체예에서, 본 출원에 기재된 본 발명의 복합제제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 본 출원에 기재된 암을 가진 환자의, 치료 실패까지의 시간을 증가시키는 방법들을 제공한다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 암이다. 일부 구체예들에서, 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다.

[0176] 본 출원에 기재된 임의의 방법들 또는 용도들에 관한 일부 구체예들에서, 환자의 샘플을 사용하여 환자가 BRAF-관련 암을 가지는지 여부를 결정하기 위해 사용되는 분석법에는, 예를 들어, 차세대 염기서열분석법, 면역조직화학, 형광 현미경분석법, 브레이크 어파트 FISH 분석법, 서던 블롯팅, 웨스턴 블롯팅, FACS 분석법, 노던 블롯팅, 및 PCR-기반 증폭 (예컨대, RT-PCR 및 정량적 실시간 RT-PCR)이 포함될 수 있다. 해당 분야에 널리 공지된 바와 같이, 이러한 분석법들은 전형적으로, 예컨대, 최소한 하나의 표지된 핵산 프로브 또는 최소한 하나의 표지된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용하여 실시된다. 분석은 *BRAF* 유전자, BRAF 키나아제, 또는 이들 중 어느 하나의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절 이상을 검출하기 위한 해당분야에 공지된 다른 검출 방법들을 이용할 수 있다 (예컨대, 본 출원에서 인용된 참고문헌들을 보라). 일부 구체예들에서, 샘플은 환자로부터 얻은 생물학적 샘플 또는 생검 샘플 (예컨대, 파라핀-포매된 생검 샘플)이다. 일부 구체예들에서, 환자는 BRAF-관련 암을 가지는 것으로 의심되는 환자, BRAF-관련 암의 하나 이상의 증상들을 가지는 환자, 및/또는 BRAF-관련 암을 발달시킬 증가된 위험을 가지는 환자이다.

[0177] 한 구체예에서, 본 발명에 따른 암 치료 방법들은 또한 수술 또는 방사선요법을 포함한다. 수술의 비-제한적 예들에는, 예컨대, 개방 수술 또는 최소 침습 수술이 포함된다. 수술은, 예컨대, 전체 종양의 제거, 종양의 용적축소, 또는 대상체에서 통증 또는 압력을 유발하는 종양의 제거를 포함할 수 있다. 암에 걸린 대상체

서 개방 수술 및 최소 침습 수술을 실시하는 방법은 해당 분야에 공지이다. 방사선 요법의 비-제한적 예들에는 외부 방사선 빔 요법 (예컨대, 킬로볼트 X-선 또는 메가볼트 X-선을 사용한 외부 빔 요법) 또는 내부 방사선 요법이 포함된다. 내부 방사선 요법 (근접요법으로도 불림)은, 예컨대, 저-용량 내부 방사선 요법 또는 고-용량 내부 방사선 요법의 사용을 포함할 수 있다. 저-용량 내부 방사선 요법은, 예컨대, 소형 방사능 펠릿들 (씨드라고도 불림)을 대상체의 암 조직 내에 또는 근방에 삽입하는 것을 포함한다. 고-용량 내부 방사선 요법은, 예컨대, 얇은 관 (예컨대, 카테터) 또는 이식물을 대상체의 암 조직 내에 또는 근방에 삽입하는 것, 그리고 방사선 기기를 사용하여 고 용량의 방사선을 얇은 관 또는 이식물에 전달하는 것을 포함한다. 암에 걸린 대상체에 대한 방사선 요법의 실시방법은 해당 분야에 공지이다.

[0178] 본 발명은 또한 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 복합제제와 관련된 것이다. 한 구체예에서, 증식성 질환은 암이다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암 (CRC) (전이성 결장직장암 포함), 흑색종 (전이성 및 절제불능성 흑색종 포함), 폐암 (비소세포 폐암 (NSCLC) 포함), 유방암, 신장암, 가령, 예컨대, 신장세포 암종 (RCC), 간암, 자궁내막암, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 갑상선암, 특히, 유두 갑상선암, 이자암, 신경섬유종증 및 간세포 암종에서 선택된다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암 (CRC)이다. 한 구체예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF-관련 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 MEK-관련 암이다. 한 구체예에서, 암은 EGFR-관련 암이다.

[0179] 또한 필요로 하는 대상체의 증식성 질환 치료에 유용한 본 발명의 복합제제가 제공된다. 한 구체예에서, 증식성 질환은 암이다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암 (CRC) (전이성 결장직장암 포함), 흑색종 (전이성 및 절제불능성 흑색종 포함), 폐암 (비소세포 폐암 (NSCLC) 포함), 유방암, 신장암, 가령, 예컨대, 신장세포 암종 (RCC), 간암, 자궁내막암, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 갑상선암, 특히, 유두 갑상선암, 이자암, 신경섬유종증 및 간세포 암종에서 선택된다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암 (CRC)이다. 한 구체예에서, 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF-관련 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 암이다. 한 구체예에서, 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 BRAF V600E 돌연변이를 가지는 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 MEK-관련 암이다. 한 구체예에서, MEK-관련 암은 결장직장암이다. 한 구체예에서, 암은 EGFR-관련 암이다. 한 구체예에서, EGFR-관련 암은 결장직장암이다.

[0180] 본 발명의 복합제제를 포함하는 복합 요법은 단일요법과 비교하여 증식성 질환들의 치료를 예상외로 개선시킬 수 있다. 한 구체예에서, 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여시, BRAF 저해제 (화합물 A), MEK 저해제, (화합물 B), 및 (c) 항-EGFR 항체 (화합물 C)는 상승작용적으로 상호작용하여 세포 증식을 저해한다.

[0181] 증식성 질환들의 성질은 다인성이다. 특정 환경하에서, 상이한 작용 기전을 가진 약물들이 조합될 수 있다. 그러나, 상이한 작용 방식을 가지는 치료제들의 임의의 조합을 고려하는 것이 반드시 유리한 효과를 갖는 조합을 유도하는 것은 아니다.

[0182] 본 발명의 복합제제의 투여는, 본 발명의 복합제제에서 사용되는 제약학적 치료제들 중 하나만을 사용하는 단일요법과 비교하여, 예컨대, 진행 경감, 지연 (예컨대, 무진행 생존 (PFS) 증가), 전체 생존 (OS) 증가, 또는 증상들의 저해와 관련한 유의한 효과, 예컨대, 상승작용적 치료 효과 뿐만 아니라, 추가적인 놀라운 유의한 효과들, 예컨대, 보다 적은 유해 사례, 삶의 질 개선 또는 이환율 감소를 가져올 수 있다.

[0183] 본 발명의 복합제제의 치료제들은 보다 적은 용량으로 사용될 수 있다는 점이 추가적인 이점인데, 예를 들어, 해당 용량은 종종 더 적은 양일 뿐만 아니라 또한 더 적은 빈도로 사용되며, 또는 복합제제 짝들 중 하나만을 이용시에 관찰되는 유해 사례의 발생을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 이는 치료받는 환자들의 바람 및 요구사항에 따른다.

[0184] 본 발명의 복합제제가 상기 본 출원에 기재된 유의한 효과들을 가져온다는 것은 확립된 테스트 모델에 의해 밝혀질 수 있다. 해당 분야의 숙련된 기술자는 이러한 유의한 효과들을 입증하기 위한 관련 테스트 모델을 잘 선택할 수 있다. 본 발명의 복합제제의 약물학적 활성은, 예를 들어, 임상 연구에서 또는 예를 들어, 하기 기재된 바와 같은 테스트 절차에서 입증될 수 있다.

[0185] 적합한 임상 연구는 증식성 질환을 가진 환자에서의 공개 (open label), 용량 증가 연구이다. 이러한 연구는, 특히, 본 발명의 복합제제의 치료제들의 상승작용을 입증할 수 있다. 증식성 질환들에 대한 유의한 효

과들은 이들 연구 결과들을 통해 직접 결정될 수 있다. 이러한 연구들은, 특히, 화합물 A, 화합물 B 또는 화합물 C 중 어느 하나를 사용하는 단일요법의 효과 대 본 발명의 복합제제의 효과를 비교하기, 또는 화합물 A, 화합물 B 또는 화합물 C 중 임의의 두 가지를 사용하는 이중 요법의 효과 대 본 발명의 복합제제의 효과를 비교하기에 적합할 수 있다.

[0186] 한 구체예에서, BRAF 저해제 (화합물 A)의 용량은 최대 허용 용량에 도달될 때까지 증가되고, MEK 저해제 (화합물 B) 및 항-EGFR 항체 (화합물 C)는 각각 고정 용량으로 투여된다. 대안적으로, 화합물 A 및 화합물 B는 고정 용량으로 투여될 수 있으며 화합물 C의 용량은 최대 허용 용량에 도달될 때까지 증가될 수 있다. 대안적으로, 화합물 A 및 화합물 C는 각각 고정 용량으로 투여될 수 있으며 화합물 B의 용량은 최대 허용 용량에 도달될 때까지 증가될 수 있다.

[0187] 각 환자는 BRAF 저해제 (화합물 A) 및/또는 MEK 저해제 (화합물 B) 및/또는 EGFR 저해제 (화합물 C)의 용량을 매일 또는 간헐적으로 투여받을 수 있다. 치료 효능은, 예컨대, 6, 12, 18 또는 24주 후 증상 점수를 평가하는 연구에서, 예컨대, 매 6주 마다 결정될 수 있다.

[0188] 본 발명의 복합제제의 하나 이상의 성분들 간의 상승작용적 상호작용, 최적 효과 범위, 및 효과에 관한 각 성분의 절대 용량 범위를 결정하는 것은 필요로 하는 환자에 대하여 상이한 w/w 비율 범위 및 용량에 걸쳐 상기 성분들을 투여함으로써 명확하게 측정될 수 있다.

[0189] 한 구체예에서, 본 발명은 (a) BRAF 저해제 (화합물 A) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, (b) MEK 저해제 (화합물 B), 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 (c) EGFR 저해제 (화합물 C)를 중량:중량:중량 복합제제 범위로, 예컨대, 복합제제 성분들의 w/w/w 범위로 포함하는, 증식성 질환, 가령, 암 치료를 위한 인간 투여용 상승작용적 복합제제를 제공하며, 상기 범위는 상승작용적 상호작용을 식별하기 위해 사용되는 중앙 모델에서 관찰되는 범위에 상응한다.

[0190] 본 발명의 복합제제에서, 복합제제 짝들 (화합물 A), (화합물 B) 및 (화합물 C)는, 임의의 적합한 경로로, 단일 제제 또는 단위 투약 형태로 투여될 수 있거나, 또는 동시에, 그러나 단일 투약 형태들로 별도로 투여될 수 있거나, 또는 단일 단위 투약 형태로 순차적으로 임의의 순서로 그리고 특정 또는 비-특정 시간 간격으로 투여될 수 있다. 단위 투약 형태는 또한 예를 들어, 화합물 A 및 화합물 B의 고정된 복합제제일 수 있다.

[0191] 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C는 제약학적 조성물들로서, 임의의 편한 경로로, 특히, 장관으로, 예컨대, 경구, 예컨대, 정제 또는 캡슐의 형태로, 비경구로, 예컨대, 주사가 가능한 용액 또는 현탁액의 형태로, 국소로, 예컨대, 로션, 겔, 연고 또는 크림의 형태로, 또는 비강 또는 좌제 형태로 투여될 수 있다. 최소한 하나의 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 유리 형태로 또는 제약학적으로 허용가능한 염 형태로 화합물 A, 화합물 B 또는 화합물 C를 포함하는 제약학적 조성물들은 혼합, 과립화 또는 코팅 방법들에 의하여 종래의 방식으로 제작될 수 있다. 예를 들어, 경구 조성물들은 a) 희석제, 예컨대, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로오스 및/또는 글라이신; b) 윤활제, 예컨대, 실리카, 활석, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제에 있는 또한 c) 결합제, 예컨대, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 및 또는 폴리비닐피롤리돈; 필요에 따라 d) 붕해제, 예컨대, 전분, 아가, 알긴산 또는 이의 소듐 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는 e) 흡수제, 착색제, 착향제 및 감미제와 함께 활성 성분을 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐일 수 있다. 주사가 가능한 조성물은 등장성 수용액 또는 현탁액일 수 있고, 좌제는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있다. 조성물들은 멸균될 수 있으며 및/또는 보조제, 가령, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 프로모터, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 내포할 수 있다. 또한, 이들은 또한 다른 치료적으로 가치있는 물질들을 내포할 수도 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물들은 마이크로에멀전 예비농축액 (MEPC)으로 제제화될 수 있다.

[0192] 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C의 단위 투약 형태들은 선택적으로 약제를 위해 사용되는 추가적인 전형적인 담체 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 담체들의 예들에는, 붕해제, 결합제, 윤활제, 활택제, 안정화제, 및 충전제, 희석제, 착색제, 착향제 및 보존제가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 해당 분야의 숙련된 기술자는 관례적인 실험에 의해 그리고 과도한 노력 없이 필요한 특정 성질의 투약 형태와 관련하여 전술한 담체들 중 하나 이상을 선택할 수 있다. 사용되는 각 담체들의 양은 해당 분야에서 통상적인 범위 내에서 변화할 수 있다. 본 출원에 참고문헌으로 포함되는 하기 모든 참고문헌들은 경구 투약 형태를 제제화하기 위해 사용되는 기술 및 부형제를 개시한다. *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th edition, Rowe 외, Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); 및 *Remington: the Science and Practice of*

Pharmacy, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003)을 참고하라.

- [0193] 이러한 선택적인 추가 전형적 담체는 과립화 이전 또는 과립화 중에 하나 이상의 전형적인 담체를 초기 화합물에 혼입시킴으로써 또는 경구 투여 형태의 제제들의 복합제제 또는 이러한 제제들의 복합제제의 개개 물질들을 포함하는 과립들과 하나 이상의 전형적인 담체를 조합함으로써 경구 투약 형태에 혼입될 수 있다. 후자의 구체예에서, 복합된 혼합물은, 예컨대, V-블렌더를 통해 추가로 혼합된 후, 정제, 예를 들어, 단일체 정제로 가압 또는 성형되거나, 캡슐에 캡슐화되거나, 또는 사제제에 충전될 수 있다.
- [0194] 제약학적으로 허용가능한 봉해제들의 예들에는, 전분; 점토; 셀룰로오스; 알지네이트; 검; 교차결합 폴리머, 예컨대, 교차결합 폴리비닐 피롤리돈 또는 크로스포비돈, 예컨대, International Specialty Products사 (Wayne, NJ)의 POLYPLASDONE; 교차결합 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 또는 크로스카멜로스 소듐, 예컨대, FMC사의 AC-DI-SOL; 및 교차결합 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스; 대두 다당류; 및 구아 검이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 봉해제는 조성물 중량의 약 0% 내지 약 10% 양으로 존재할 수 있다. 한 구체예에서, 봉해제는 조성물 중량의 약 0.1% 내지 약 5% 양으로 존재한다.
- [0195] 제약학적으로 허용가능한 결합제들의 예들에는, 전분; 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예를 들어, 미세결정질 셀룰로오스, 예컨대, FMC사 (Philadelphia, PA)의 AVICEL PH, 하이드록시프로필 셀룰로오스 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 Dow Chemical Corp. (Midland, MI)사의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 METHOCEL; 수크로스; 텍스트로스; 옥수수 시럽; 다당류; 및 젤라틴이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 결합제는 조성물 중량의 약 0% 내지 약 50%, 예컨대, 2-20%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0196] 제약학적으로 허용가능한 윤활제 및 제약학적으로 허용가능한 활택제의 예들에는, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트라이실리케이트, 전분, 활석, 삼염기성 칼슘 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 알루미늄 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 분말형 셀룰로오스 및 미세결정질 셀룰로오스가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 윤활제는 조성물 중량의 약 0% 내지 약 10% 양으로 존재할 수 있다. 한 구체예에서, 윤활제는 조성물 중량의 약 0.1% 내지 약 1.5% 양으로 존재한다. 활택제는 중량으로 약 0.1% 내지 약 10% 양으로 존재할 수 있다.
- [0197] 제약학적으로 허용가능한 충전제 및 제약학적으로 허용가능한 희석제들의 예들에는, 가루 설탕 (confectioner's sugar), 압축성 백당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로오스, 분말형 셀룰로오스, 소르비톨, 수크로스 및 활석이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 충전제 및/또는 희석제는, 예컨대, 조성물 중량의 약 0% 내지 약 80%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0198] 한 구체예에서, BRAF 저해제 (화합물 A)는 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0199] 한 구체예에서, BRAF 저해제 (화합물 A)는 정제 또는 캡슐로 제형화된다. 화합물 A의 경구 제형들을 제조하는 방법들은 PCT 특허출원 공개공보 제 WO 2013/078264에 기재되어 있으며, 이 문헌은 본 출원에 참고문헌으로 포함된다.
- [0200] 한 구체예에서, 화합물 A는 고형 경구 제약학적 제제로서 제제화되며, 이는 (i) 비정질 (S)-메틸 (1-((4-(3-(5-클로로-2-플루오로-3-(메틸셀폰아마이드)페닐)-1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일)카바메이트(화합물 A), 친수성 결합제, 계면활성제를 포함하는 고체 분산체인 내부상 및 (ii) 산성화제, 충전제, 및 윤활제를 포함하는 외부상을 포함한다.
- [0201] 화합물 A의 고형 경구 제제에 관한 한 구체예에서, 화합물 A의 양은 1-1500 mg, 2.5-800 mg, 또는 5-400 mg 범위로 존재할 수 있다. 한 구체예에서, 고형 경구 제제는 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg 또는 500 mg의 화합물 A를 포함한다. 한 구체예에서, 고형 경구 제제는 50 mg의 비정질 화합물 A를 포함한다. 한 구체예에서, 고형 경구 제제는 75 mg의 비정질 화합물 A를 포함한다. 한 구체예에서, 비정질 화합물 A의 고형 경구 제제는 캡슐로 제형화된다.
- [0202] 한 구체예에서, 화합물 A는 고형 경구 제약학적 제제로 제제화되며, 이는 (i) 비정질 화합물 A; 코포비돈; 및 폴록사머 188 또는 소르비톨을 포함하는 고체 분산체인 내부상; 및 (ii) 숙신산, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 콜로이드 실리콘 다이옥사이드, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 외부상을 포함한다. 한 구체예에서, 내부상은 중량으로 5% 내지 40%의 비정질 화합물 A, 중량으로 50% 내지 80%의 코포비돈, 및 중량으로 5% 내지 20%의 폴록사머 188 또는 소르비톨을 포함한다. 한 구체예에서, 외부상은 중량으로 2% 내지 60%의 숙신산, 중량으로 30% 내지 70%의 미세결정질 셀룰로오스, 중량으로 5% 내지 20%의

크로스포비돈, 중량으로 0.5% 내지 5%의 콜로이드 실리콘 다이옥사이드, 및 중량으로 0.5% 내지 5%의 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 한 구체예에서, 고형 경구 제약학적 제제는 80:20 내지 40:60 비율의 내부상과 외부상의 혼합물을 포함한다. 한 구체예에서, 고형 경구 제약학적 제제는 75:25 내지 50:50 비율의 내부상과 외부상의 혼합물을 포함한다. 한 구체예에서, 고형 경구 제약학적 제제는 0 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 또는 100 mg의 비정질 화합물 A를 포함한다. 한 구체예에서, 고형 경구 제약학적 제제는 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 또는 100 mg의 비정질 화합물 A를 포함한다. 한 구체예에서, 고형 경구 제제는 50 mg의 비정질 화합물 A를 포함한다. 한 구체예에서, 고형 경구 제제는 75 mg의 비정질 화합물 A를 포함한다. 한 구체예에서, 고형 경구 제약학적 제제는 15%의 비정질 화합물 A를 포함한다. 화합물 A의 제약학적 제제들은 PCT 특허출원 공개공보 제 WO 2013/078264에 기재되어 있다.

[0203] 한 구체예에서, 비정질 화합물 A의 고형 경구 제약학적 제제는 다음에서 선택된다:

[0204] A)

성분	%w/w
내부상	
비정질 (S)-메틸 (1-((4-(3-(5-클로로-2-플루오로-3-(메틸설포나마이도)페닐)-1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일)카바메이트(화합물 A)	15
코포비돈	45
폴록사머 188	5
외부상	
숙신산	13
미세결정질 셀룰로오스	16
크로스포비돈	5
마그네슘 스테아레이트	0.5
콜로이드 실리콘 다이옥사이드	0.5
합계	100

[0205] 및

[0206]

[0207] B)

성분	%w/w
내부	
비정질 (S)-메틸 (1-((4-(3-(5-클로로-2-플루오로-3-(메틸설폰아마이드)페닐)-1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일)카바메이트(화합물 A)	17
PVP-K30	51
소르비톨	5
외부	
숙신산	9
미세결정질 셀룰로오스	12
크로스포비돈	5
Mg 스테아레이트	0.5
콜로이드 실리콘 다이옥사이드	0.5
합계	100

[0208]

[0209]

[0210]

한 구체예에서, 비정질 화합물 A의 고형 경구 제약학적 제제는 다음에서 선택된다:

성분	(mg)
내부상	
비정질 (S)-메틸 (1-((4-(3-(5-클로로-2-플루오로-3-(메틸설폰아마이드)페닐)-1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일)카바메이트(화합물 A)	10.0
코포비돈	29.9
폴록사머 188	3.3
외부상	
숙신산	8.7
셀룰로오스 미세결정질	10.7
크로스포비돈	3.3
콜로이드 실리콘 다이옥사이드	0.3
마그네슘 스테아레이트	0.3
합계 (mg)	66.6

[0211]

성분	(mg)
내부상	
비정질 (S)-메틸 (1-((4-(3-(5-클로로-2-플루오로-3-(메틸설폰아마이드)페닐)-1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일)카바메이트(화합물 A)	25.0
코포비돈	74.8
폴록사머 188	8.4
외부상	
숙신산	21.7
셀룰로오스 미세결정질	26.7
크로스포비돈	8.4
클로이드 실리콘 다이옥사이드	0.9
마그네슘 스테아레이트	0.9
합계 (mg)	166.5

[0212]

성분	(mg)
내부상	
비정질 (S)-메틸 (1-((4-(3-(5-클로로-2-플루오로-3-(메틸설폰아마이드)페닐)-1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일)카바메이트(화합물 A)	50.0
코포비돈	150.0
폴록사머 188	16.7
외부상	
숙신산	43.3
셀룰로오스 미세결정질	53.3
크로스포비돈	16.7
클로이드 실리콘 다이옥사이드	1.7
마그네슘 스테아레이트	1.7
합계 (mg)	333.4

[0213]

[0214]

및

성분	(mg)
내부상	
비정질 (S)-메틸 (1-((4-(3-(5-클로로-2-플루오로-3-(메틸설폰아마이드)페닐)-1-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)프로판-2-일)카바메이트(화합물 A)	100.0
코포비돈	300.0
폴록사머 188	33.3
외부상	
숙신산	86.7
셀룰로오스 미세결정질	106.7
크로스포비돈	33.3
콜로이드 실리콘 다이옥사이드	3.3
마그네슘 스테아레이트	3.3
합계 (mg)	666.6

[0215]

[0216]

한 구체예에서, 화합물 A의 고형 경구 제제는 다음을 포함하는 절차에 의해 제조된다: (i) 비정질 화합물 A; 코포비돈; 및 폴록사머 188 또는 소르비톨을 포함하는 혼합물을 블렌딩하여 1차 블렌드를 제공하는 단계; (ii) 1차 블렌드를 압출하여 압출물을 제공하는 단계; (iii) 압출물을 분쇄하여 분쇄 압출물을 제공하는 단계; (iv) 숙신산, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 콜로이드 실리콘 다이옥사이드, 및 마그네슘 스테아레이트 중 최소한 하나와 분쇄 압출물을 블렌딩하여 2차 블렌드를 제공하는 단계; (v) 선택적으로 필요에 따라 단계 (iv)를 반복하여, 숙신산, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 콜로이드 실리콘 다이옥사이드, 마그네슘 스테아레이트, 및 분쇄 압출물을 포함하는 3차 블렌드를 제공하는 단계; 및 (vi) 선택적으로 3차 블렌드를 정제화 또는 캡슐화하는 단계.

[0217]

한 구체예에서, MEK 저해제 (화합물 B)는 경구 투여용으로 제형화된다. 한 구체예에서, MEK 저해제 (화합물 B)는 정제 또는 캡슐로 제형화된다. 한 구체예에서, MEK 저해제 (화합물 B)는 정제로 제형화된다. 한 구체예에서, 정제는 코팅된 정제이다. 한 구체예에서, MEK 저해제 (화합물 B)는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이다. 한 구체예에서, MEK 저해제 (화합물 B)는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이다. 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드의 경구 제제 제조 방법들은 PCT 특허출원 공개공보 제 WO 2014/063024에 기재되어 있다.

[0218]

한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 결정형 화합물 B, 최소한 하나의 당, 및 최소한 하나의 셀룰로오스-유도 부형제를 포함한다. 본 출원에서 제공된 제약학적 조성물의 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 5-35% 결정형 화합물 B를 포함한다. 한 추가 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 5-11%의 결정형 화합물 B를 포함한다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 6.25% 결정형 화합물 B를 포함한다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 10% 결정형 화합물 B를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 제약학적 조성물은 대략 15 mg 또는 45 mg의 결정형 화합물 B를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 제약학적 조성물은 대략 15 mg의 결정형 화합물 B를 포함한다. 제약학적 조성물들에 사용하기에 적합한 당에는, 락토스 (예컨대, 분사-건조 락토스, 락토스 모노하이드레이트), 말토스, 프럭토스, 갈락토스, 가루 설탕, 압축성 백당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 만니톨, Nu-Tab, Di-Pac, Emdex, 및 수크로스가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 한 바람직한 구체예에서, 제약학적 조성물에서 사용되는 당은 락토스, 특히 락토스 모노하이드레이트이다. 본 출원에서 제공되는 제약학적 조성물의

한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 30-70%의 최소한 하나의 당을 포함한다. 한 추가 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 50-60%의 락토스를 포함한다. 한 추가 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 50-60%의 락토스 모노하이드레이트를 포함한다. 한 바람직한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 55-56%의 락토스 모노하이드레이트를 포함한다. 적합한 셀룰로오스-유도된 부형제들은, 미세결정질 셀룰로오스, 초미세 셀룰로오스, 분말형 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 한 바람직한 구체예에서, 셀룰로오스계 부형제는 미세결정질 셀룰로오스이다. 본 출원에서 제공되는 제약학적 조성물의 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 20-40%의 셀룰로오스-유도 부형제를 포함한다. 한 추가 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 20-40%의 미세결정질 셀룰로오스를 포함한다. 한 추가 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 30-40%의 미세결정질 셀룰로오스를 포함한다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 30-36%의 미세결정질 셀룰로오스를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 15 mg의 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드를 포함한다.

[0219] 화합물 B의 제약학적 조성물은 봉해제, 운할제, 활택제, 결합제, 안정화제, 및 충전제, 희석제, 착색제, 착향제 및 보존제를 비롯한 추가 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다. 해당 분야의 숙련된 기술자는 관례적인 실험에 의해 그리고 과도한 노력 없이 필요한 특정 성질의 투약 형태와 관련하여 전술한 담체들 중 하나 이상을 선택할 수 있다. 사용되는 각 담체들의 양은 해당 분야에서 통상적인 범위내에서 변화할 수 있다. 본 출원에 참고문헌으로 포함되는 하기 모든 참고문헌들은 경구 투약 형태를 제제화하기 위해 사용되는 기술 및 부형제를 개시한다. *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th edition, Rowe 외, Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); 및 *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003)을 참고하라. 이러한 선택적인 추가 전형적 담체는 하나 이상의 전형적인 담체를 초기 혼합물에 혼합시키거나 또는 혼합 단계 중에 추가함으로써 경구 투약 형태에 혼합될 수 있다.

[0220] 화합물 B의 조성물을 위한 제약학적으로 허용가능한 봉해제들의 예들에는, 전분; 점토; 셀룰로오스; 알지네이트; 검; 교차결합 폴리머, 예컨대, 교차결합 폴리비닐 피롤리돈 또는 크로스포비돈, 예컨대, International Specialty Products사 (Wayne, NJ)의 POLYPLASDONE; 교차결합 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 또는 크로스카멜로스 소듐, 예컨대, FMC사의 AC-DI-SOL; 및 교차결합 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스; 대두 다당류; 및 구아 검이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 봉해제는 조성물 중량의 약 0% 내지 약 10% 양으로 존재할 수 있다. 한 구체예에서, 봉해제는 조성물 중량의 약 0.1-5%, 또는 약 1-3%, 또는 약 1.5-2.5%의 양으로 존재한다.

[0221] 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 봉해제 크로스카멜로스 소듐을 포함한다. 한 추가 구체예에서, 본 발명의 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 2% 크로스카멜로스 소듐을 포함한다.

[0222] 화합물 B의 조성물을 위한 제약학적으로 허용가능한 운할제 및 제약학적으로 허용가능한 활택제의 예들에는, 콜로이드 실리콘 다이옥사이드/ 콜로이드 무수 실리카 (예컨대, Aerosil 200[®] 마그네슘 트라이실리케이트, 전분, 활석, 삼염기성 칼슘 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 알루미늄 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 분말형 셀룰로오스 및 미세결정질 셀룰로오스가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 운할제는 조성물 중량의 약 0% 내지 약 10% 양으로 존재할 수 있다. 한 구체예에서, 운할제는 조성물 중량의 약 0.1-1.5%, 약 0.1-1%, 또는 약 0.5-0.9%의 양으로 존재할 수 있다. 활택제는 조성물 중량의 약 0.1-10%, 약 0.1-5%, 또는 약 0.1-1%의 양으로 존재할 수 있다.

[0223] 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 활택제 콜로이드 실리콘 다이옥사이드/콜로이드 무수 실리카를 포함한다. 한 추가 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 약 0.25% (조성물 중량)의 콜로이드 실리콘 다이옥사이드/콜로이드 무수 실리카를 포함한다.

[0224] 또 다른 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 운할제 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 한 추

가 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 0.75% 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

- [0225] 또 다른 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 콜로이드 실리콘 다이옥사이드/ 콜로이드 무수 실리카 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 한 추가 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 0.25%의 콜로이드 실리콘 다이옥사이드/ 콜로이드 무수 실리카 및 약 0.75% 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0226] 화합물 B의 조성물을 위한 제약학적으로 허용가능한 결합제들의 예들에는, 전분; 셀룰로오스 및 그의 유도체, 예를 들어, 미세결정질 셀룰로오스, 예컨대, FMC사 (Philadelphia, PA)의 AVICEL PH, 하이드록시프로필 셀룰로오스 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 Dow Chemical Corp. (Midland, MI)사의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 METHOCEL; 수크로스; 텍스트로스; 옥수수 시럽; 다당류; 및 젤라틴이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 결합제는 조성물 중량의 약 0-50%, 또는 약 2-20%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0227] 화합물 B의 조성물을 위한 제약학적으로 허용가능한 희석제의 예들에는, 가루 설탕, 압축성 백당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로오스, 분말형 셀룰로오스, 소르비톨, 수크로스 및 활석이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 예컨대, 희석제는 조성물 중량의 약 0-80%, 또는 약 0-50%, 또는 약 1-40% 또는 약 1-10%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0228] 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 크로스카멜로스 소듐, 마그네슘 스테아레이트, 및 실리콘 다이옥사이드 중 하나 이상을 추가로 포함한다.
- [0229] 수성 현탁액 또는 엘릭서제가 경구 투여에 필요한 경우, 그 내부의 활성 화합물은 희석제, 가령, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 그의 조합과 함께, 다양한 감미제 또는 착향제, 착색 물질 또는 염료, 그리고, 필요한 경우, 유화제 또는 현탁화제와 조합될 수 있다.
- [0230] 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 5-11%의 결정형 화합물 B, 조성물 중량의 약 55-56%의 락토스 모노하이드레이트, 및 조성물 중량의 약 30-36%의 미세결정질 셀룰로오스를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드를 포함한다.
- [0231] 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 5-11%의 결정형 화합물 B, 약 55-56%의 락토스 모노하이드레이트, 약 30-36%의 미세결정질 셀룰로오스, 조성물 중량의 약 1.5-2.5%의 크로스카멜로스 소듐, 약 0.5-0.9%의 마그네슘 스테아레이트, 및 약 0.1-1%의 콜로이드 실리콘 다이옥사이드/콜로이드 무수 실리카를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드를 포함한다.
- [0232] 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 조성물 중량의 약 5-11%의 결정형 화합물 B, 조성물 중량의 약 55-56%의 락토스 모노하이드레이트, 조성물 중량의 약 30-36% 미세결정질 셀룰로오스, 조성물 중량의 약 2% 크로스카멜로스 소듐, 조성물 중량의 약 0.75%의 마그네슘 스테아레이트, 및 조성물 중량의 약 0.25%의 콜로이드 실리콘 다이옥사이드/ 콜로이드 무수 실리카를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드를 포함한다.
- [0233] 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 15 mg의 결정형 화합물 B를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 결정질 화합물 B, 락토스 모노하이드레이트, 미세결정질 셀룰로오스, 콜로이드 실리콘 다이옥사이드, 크로스카멜로스 소듐, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드를 포함한다.

[0234] 한 구체예에서, 화합물 B의 제약학적 조성물은 다음을 포함한다:

제제		형태 1 (중량%)	형태 1 (mg/단위)	형태 2 (중량%)	형태 2 (mg/단위)
정제 코어					
결정형 화합물 B	활성 제제	6.25%	15	10.00%	15.00
락토스 모노하이드레이트	충전제	55.63%	133.5	55.62%	83.43
미세결정질 셀룰로오스	충전제	35.13%	84.3	31.37%	47.06
크로스카멜로스 소듐	붕해제	2.00%	4.8	2.00%	3
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.75%	1.8	0.75%	1.13
클로이드 실리콘 다이옥사이드 / 실리카, 클로이드 무수(예컨대, Aerosil 200 [®])	활택제	0.25%	0.6	0.25%	0.38
합계:			240		150
정제 코팅					
정제 코어 (상기)		100%		100%	
Opadry II (황색) [®]	필름 코트	3.50%	8.4	3.50%	8.4
관류용 무균수	용매		--		--

[0235]

[0236] 상기 제제의 한 구체예에서, 결정형 화합물 B는 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드이다.

[0237] EGFR 저해제 (화합물 C)가 티로신 키나아제 저해제인 구체예들에서, 화합물은 경구 투여용으로 체제화될 수 있다.

[0238] EGFR 저해제 (화합물 C)가 단일클론 항체 (즉, 항-EGFR 항체)인 구체예들에서, 항체는 정맥내 투여용으로 체제화된다. 한 구체예에서, 항-EGFR 항체는 보존제가 없는 용액으로 체제화되고, 이는 8.48 mg/mL의 소듐 클로라이드, 1.88 mg/mL의 소듐 포스페이트 이염기성 헵타하이드레이트, 0.41 mg/mL의 소듐 포스페이트 일염기성 모노하이드레이트, 및 주사용수를 포함한다.

[0239] 또한 동시, 별도 또는 순차 투여를 위한 지시사항과 함께 본 발명의 복합제제를 치료제로서 포함하는, 필요로 하는 대상체의 증식성 질환의 진행 지연 또는 치료에 사용하기 위한 상업용 패키지를 제공한다.

[0240] 또한 (a) 메틸 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-클로로-2-플루오로-3-메탄설폰아미도페닐)-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}아미노)프로판-2-일]카바메이트 또는 이의 제약상 허용가능한 염인 BRAF 저해제, (b) 최소한 하나의 MEK 저해제를, 이의 동시, 별도 또는 순차 투여에 관한 지시사항과 함께 (화합물 C)와 함께 포함하는, 증식성 질환 치료시의 상업용 패키지를 제공한다. 한 구체예에서, MEK 저해제는 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 एसि드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 한 구체예에서, 항-EGFR-저해제 항체는 세특시맙이다.

[0241] 하기 실시예들은 상기 설명한 본 발명을 설명하지만; 이들 실시예들은 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하지 않는다. 본 발명의 제약학적 복합제제의 유의한 효과는 또한 해당 분야의 숙련된 기술자에게 공지된 다른 테스트 모델들에 의해 결정될 수도 있다.

[0242] 실시예 1

[0243] HT-29 CRC 모델에서 LGX818 (엔코라페닙; BRAF 저해제), MEK162 (비니메티닙; MEK 저해제), 및 세특시맵 (EGFR 저해제)의 3원 복합제제의 항-종양 효과

[0244] LGX818 (화합물 A), MEK162 (화합물 B), 및 세특시맵 (화합물 C)은 HT-29 BRAF 돌연변이체 결장직장암 (CRC) 이종이식편 종양 모델에서 복합제제로 테스트되었다. LGX818, MEK162 및 세특시맵은, 단일 제제로서, 각각 42%, 28%, 및 95%의 T/C를 나타내었다. 세특시맵과 LGX818 또는 MEK162의 복합제제는 22%의 T/C를 보여주었다. LGX818, MEK162 및 세특시맵의 3원 복합제제는 -14%의 T/T0로 종양 퇴행을 초래하였다. 이들 결과들은 BRAF V600E 돌연변이체 CRC에서 MEK162 및 세특시맵과 LGX818의 복합제제 이점을 입증하였다.

[0245] 1. 약어

ANOVA	분산 분석
BW	체중
CLE	세포주 백과사전
C	평균 종양 크기 - 대조 그룹
Δ 종양 부피	초기 종양 부피로부터 최종 종양 부피를 빼어 계산한 델타 종양 부피
Δ BW%	$(BW_{\text{최종일}} - BW_{\text{0일}}) / BW_{\text{0일}} \times 100\%$ 로 계산한 퍼센트 체중 차이
FBS	소 태아 혈청
PBS	포스페이트-완충 식염수
kg	킬로그램
μL	마이크로리터
mg	밀리그램
mL	밀리리터
NS	유의하지 않음
TRP	종양학 번역 연구 약리학
qd	매일
bid	일일 2회
2qw	주 2회
%Reg	% 종양 퇴행
S	유의
Sc	피하
SEM	평균의 표준 오차

[0246]

T	평균 종양 크기 - 처리 그룹
%T/C	대조 그룹에 대한 치료 그룹의 종양 부피 변화 퍼센트
PC	약물동력학
CMC	카르복시메틸셀룰로오스
CRC	결장직장암

[0247]

[0248] 2. 방법들

[0249] 2.1 재료

[0250] 표 1 동물 특성

종	계통	범주	판매사	성별	체중	연령
생쥐 (Mus musculus)	누드	돌연변이체	Harlan	암컷	18-22 g	성체

[0251]

[0252] 2.1.1 동물 및 유지관리 조건

[0253] 모든 실험들에 있어서, 누드 생쥐들은 12 시간 명/암 주기 시설에 수용되었으며 음식과 물을 자유롭게 섭취할 수 있었다.

[0254] 2.1.2 동물 복지에 대한 설명

[0255] 동물들을 실험에 앞서 Novartis NIBRI 동물 시설에서 최소한 3일 동안 수용시켰다. 동물들은 Novartis IACUC 규정 및 지침에 따라 취급되었다.

[0256] 2.1.3 세포 및 세포 배양 조건

[0257] HT-29 세포들을 ATCC사로부터 구매하였으며, 마스터 스톱을 CLE에 의해 생성하였다. 우리의 실험 스톱은 CLE로부터 얻었으며 이식시까지 10% 열-불활성화 소 태아 혈청을 내포하는, 항생제 없는 McCoy사의 5A 배지에서 배양되었다. 테스트된 세포들에는 IMPACT VIII PCR 분석 패널 (IDEXX RADIL, IDEXX Laboratories INC. Westbrook, ME)에서 마이코플라즈마 및 바이러스 오염이 없었다. HT-29 세포들은 TRP-377-HT-29-XEF 연구를 위해 10회 계대되었다.

[0258] 2.1.4 테스트 화합물 제제

[0259] LGX818을 0.5% CMC/0.5% Tween 80에 용해시켰다. 이것은 최소한 1주 동안 실온에서 안정하며; 20 mg/kg, po, qd × 21로 투약되었다.

[0260] MEK162를 1% CMC/0.5% Tween 80에 용해시켰다. 이것은 최소한 1주 동안 실온에서 안정하며; 3.5 mg/kg, po, bid × 21로 투약되었다.

[0261] 세특시맵 (Erbix)은 ImClone LLC, Eli Lilly 자회사 제품이다. 이것은 2 mg/mL의 농도로 공급된다. 이것은 20 mg/kg ip, 2qw × 10으로 투약되었다.

[0262] 2.2 방법

[0263] 2.2.1 암컷 누드 생쥐의 HT-29 결장암 이종이식편 모델

[0264] HT-29 세포들을 기하 급수적으로 성장시켜 수확하였다. 200 µL PBS 중의 5백만개 세포들을 112마리의 암컷 누드 생쥐의 우측 상부 옆구리에 피하 이식하였다. 세포 이식 후 22일차에 종양들은 대략 200 mm³에 도달하였다. 22일차에, 종양-보유 생쥐들을 치료 그룹들에 무작위 할당하였으며, 치료는 22일차에 시작하고 43일차에 종료하였다. 치료 종료 후 종양들을 성장에 관해 모니터링하였다.

[0265] 2.2.2 동물 모니터링

[0266] 털손질 및 보행을 비롯한 동물 복지 및 거동을 일일 2회 모니터링하였다. 생쥐의 일반 건강을 모니터링하고 사망율을 매일 기록하였다. 빈사 동물들은 희생되었다.

[0267] 2.2.3 제외 기준

[0268] 다음과 같은 기준에 기초하여 동물들은 모든 최종 분석에서 제외되었다: (1) 비히클 대조에 비해 20% 또는 그 이상의 체중 소실을 비롯한 이환율 기준에 기초하여 안락사됨, (2) 비히클 대조에 비해 3일 연속 15% 또는 그 이상 체중 소실, 또는 (3) 체중 또는 종양 궤양의 10% 이상의 종양 부피.

[0269] 임상전 약리학은 비교적 큰 규모로 실시되며 고립된 사망 발생을 관찰하는 것은 통상적이다. 이는 동물

코호트 내에서의 개체 변이 또는 알려지지 않은 이유들로 인한 것일 수 있다. 드물고 고립된 사건들이 반드시 문제의 화합물(들)에 대해 증가된 안전성 위험을 나타내는 것은 아니다. 모든 연구들은 최대 허용 용량 (MTD)에 대한 허용가능한 독성을 정의하기 위해 예정된 지침을 준수한다.

[0270] 2.2.4 효능 연구 설계

[0271] 모든 치료 그룹들에 대한 투약 일정을 포함하는 TRP-377-HT29-XEF에 대한 설계를 표 2에 요약한다. 투약일(들)에 동물들을 계량하고 용량을 체중에 따라 조절하였으며, 용량 부피는 10 mL/kg이었다. 무작위 시간에 주 2회 그리고 그 후 연구 기간 동안 종양 크기 및 체중을 측정하여 수집하였다. 각 데이터 수집일 후 다음과 같은 데이터가 제공되었다: 사망율의 발생, 개별 및 그룹 평균 체중, 및 개별 및 그룹 평균 종양 부피.

[0272] 표 2. 연구 TRP-377-HT29-XEF에 관한 용량 및 일정

그룹	치료	용량 & 일정	생쥐의 수
1	비히클 (1% CMC/0.5% Tween 80) IgG 대조	10 mL/kg po bid 20 mg/kg ip 2qw	10
2	세특시맵	20 mg/kg ip 2qw	10
3	LGX818	20 mg/kg po qd	10
4	MEK162	3.5 mg/kg po bid	10
5	LGX818 MEK162	20 mg/kg po qd 3.5 mg/kg po bid	10
6	LGX818 세특시맵	20 mg/kg po qd 20 mg/kg ip 2qw	10
7	MEK162 세특시맵	3.5 mg/kg po bid 20 mg/kg ip 2qw	10
8	LGX818 MEK162 세특시맵	20 mg/kg po qd 3.5 mg/kg po bid 20 mg/kg ip 2qw	10

[0273] 연구 TRP-377-HT29-XEF에 대하여, 5백만개의 HT29 세포들의 종양 세포 이식 후 22일차에 치료를 시작하였으며, 이 때 평균 종양 부피는 220 mm³이었다. 치료를 21일 동안 지속하였다.

[0275] 2.2.5 데이터 분석

[0276] 2.2.5.1 체중

[0277] % 체중 변화는 $(BW_{\text{현재}} - BW_{\text{초기}}) / (BW_{\text{초기}}) \times 100$ 으로 계산하였다. 데이터는 치료 개시일로부터 체중 변화 퍼센트로 제시된다.

[0278] 2.2.5.2 종양 부피

[0279] 퍼센트 치료/대조 (T/C) 값들을 다음 식을 사용하여 계산하였다:

[0280] $\Delta T > 0$ 인 경우 % T/C = $100 \times \Delta T / \Delta C$

[0281] $\Delta T < 0$ 인 경우 % 퇴행 = $100 \times \Delta T / \Delta T_0$

[0282] 여기서:

[0283] T= 연구 최종일 또는 치료 마지막날의 약물-치료 그룹의 평균 종양 부피;

[0284] ΔT = 연구 최종일 또는 치료 마지막날의 약물-치료 그룹의 평균 종양 부피 - 투약 개시일의 약물-치료 그룹의 평균 종양 부피;

[0285] T_0 = 코호트일의 약물-치료 그룹의 평균 종양 부피;

[0286] C = 연구 최종일 또는 마지막 치료일의 대조 그룹의 평균 종양 부피; 및

[0287] ΔC = 연구 최종일 또는 치료 마지막날의 대조 그룹의 평균 종양 부피 - 투약 개시일의 대조 그룹의 평균 종양 부피.

[0288] 2.2.5.3 통계 분석

[0289] 모든 데이터를 평균 \pm 평균의 표준 오차 (SEM)로 표현하였다. 델타 종양 부피 및 퍼센트 체중 변화를 통계 분석을 위해 사용하였다. 크루스칼 왈리스 (Kruskal-Wallis) ANOVA 이후 던 (Dunn) 사후 검정을 사용하여 그룹 간 비교를 실시하였다. 모든 통계 평가에 대해, 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 설정되었다. 달리 언급이 없는 한 비히클 대조 그룹과 비교한 유의도가 기록된다.

[0290] 각각의 단일 제제 치료에 비해 통계적으로 유의한 복합제제의 우수성을 입증함에 있어서 약리학 연구에서 사용되는 표준 프로토콜을 우선 고려하는 것은 아니다. 통계적 검정력은 효능있는 단일 제제 반응 및/또는 모델 변이성에 의해 종종 제한된다. 그러나 복합제제 vs. 단일 제제 치료에 관한 p-값을 제공한다.

[0291] 3. 결과

[0292] 3.1 내약성

[0293] 43일차의 초기 평균 체중 (BW) 및 최대 체중 변화를 표 3에 요약한다. 평균 체중 변화를 도 2, 4 및 6에 도시한다. 모든 치료는 내약성이었으며 최대 체중 소실은 -7.7%이었다. 본 연구에서 다른 유해 사례 징후는 전혀 관찰되지 않았다.

[0294] 표 3. 치료 (TRP-377-HT-29-XEF) 동안 평균 초기 체중 및 최대 체중 변화

그룹	치료	초기 BW (g) 평균 \pm SEM	% 최대 BW 변화 (일)
1	비히클 IgG 대조	22.9 \pm 0.5	-1.4 \pm 1.3 (29 일차)
2	세특시맙	22.7 \pm 0.6	2.3 \pm 1.5 (43 일차)
3	LGX818	23.4 \pm 0.7	-1.6 \pm 0.98 (29 일차)
4	MEK162	23.6 \pm 0.4	-4.1 \pm 1.02 (29 일차)
5	LGX818 MEK162	23.8 \pm 0.5	-6.2 \pm 1.9 (29 일차)
6	LGX818 세특시맙	23.3 \pm 0.2	-3.9 \pm 1.6 (29 일차)
7	MEK162 세특시맙	23.4 \pm 0.5	-5.9 \pm 2.3 (29 일차)
8	LGX818 MEK162 세특시맙	23.6 \pm 0.5	-7.7 \pm 1.3 (29 일차)

[0295] 3.2 생체내 효능

[0297] 43일차의 항-종양 효과 및 퍼센트 체중 변화를 도 1-6에 도시한다.

[0298] 20mg/kg의 LGX818, 3.5 mg/kg의 MEK162, 및 20 mg/kg의 세특시맙은 통계적으로 유의하지 않은 항-종양 효과를 생성하였으며 T/C는 각각 42%, 28%, 및 95%이었다. MEK162와 복합된 LGX818은 T/C 22%를 생성하였으며 ($p > 0.05$ vs. 비히클 치료 그룹); 세특시맙과 복합된 LGX818은 T/C 6%를 생성하였고 ($p < 0.05$ vs. 비히클 또는 세특시맙 치료 그룹); 세특시맙과 복합된 MEK162는 T/C 5%를 생성하였다 ($p < 0.05$ vs. 비히클 또는 세특시맙 치

료 그룹). LGX818 + MEK162 + 세특시맵의 3원 복합제제는 종양 퇴행을 초래하였으며 T/T0는 -14%였다. 3원 복합제제 치료는 비히클, LGX818 또는 세특시맵 단일요법과 비교시 계적으로 유의하다 ($p < 0.05$).

[0299] 최종 투약은 43일차에 제공되었으며, 종양을 추가 3주 동안 모니터하였다. 치료 종료 후, 종양들은 모든 치료 그룹에서 다시 성장을 재개하였으며(도 7), 이는 지속적인 항-종양 효능을 구현함에 연속 치료가 필요함을 제시하는 것이다.

[0300] 참고문헌

[0301] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26;363(9), 809-19.

[0302] Kefford R, Arkenau H, Brown JP, et al. Phase I/II study of GSK118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumours. *J Clin Oncol.* 2010;28(15s);abstr 8503.

[0303] Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, Beijersbergen RL, Bardelli A, Bernards R. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature.* 2012 Jan 26; 483 (7387):100-3.

[0304] Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, Brown RD, Della Pelle P, Dias-Santagata D, Hung KE, Flaherty KT, Piris A, Wargo JA, Settleman J, Mino-Kenudson M, Engelman JA. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov.* 2012 Mar; 2(3):227-35.

[0305] 실시예 2

[0306] BRAF-돌연변이체 전이성 결장직장암 (CRC) 환자에서 엔코라페닙 (BRAF 저해제), 비니메티닙 (MEK 저해제), 및 세특시맵 (EGFR 저해제)의 임상 시험.

[0307] 요약: 본 시험은 이전에 1차 전신 항암 요법을 받았던 BRAF-돌연변이체 CRC (BRAF^{V600E}) 환자에서 엔코라페닙 (화합물 A), 비니메티닙 (화합물 B), 및 세특시맵 (화합물 C)의 효능 및 안정성을 입증하기 위하여 설계된 무작위배정, 개방, 3상 국가 연구이다. 시험 환자들의 연령은 18세 이상이며, BRAF 돌연변이가 확인된 IV기 CRC를 가지며, 국부 진행성 또는 전이성 설정에서 1 또는 2 가지 섭생의 전신 항암 요법을 받았으며, 이전에 MEK, BRAF 또는 EGFR 저해제를 이용한 요법을 받은 적이 없다.

[0308] 삼중 요법 (비니메티닙, 엔코라페닙 및 세특시맵), 이중 요법 (엔코라페닙 및 세특시맵) 또는 대조 암 (이리노테칸-기반 요법 및 세특시맵)을 투여하기 위해 환자들은 1:1:1로 무작위배정된다.

[0309] 본 시험의 일차 결과변수는 대조 암과 비교한 삼중 요법의 전체 생존 (OS)이다. 이차 결과변수는 대조 암과 비교한 이중 요법의 효능을, 삼중 요법은 이중 요법과 비교한 효능을 설명한다. 다른 중요한 이차 결과변수는 무진행 생존 (PFS), 객관적 반응률 (ORR), 반응 기간, 안전성 및 내약성을 포함한다. 삶의 질 관련 건강 데이터 또한 평가될 것이다.

[0310] 약어 목록 및 용어의 정의

약어 또는 특정 용어	설명
AE	유해 사례
ALT	알라닌 아미노전달효소
ANC	절대 호중구 수
AST	아스파테이트 아미노전달효소
AUC	농도-시간 곡선 하 면적
BID	일일 2 회
<i>BRAF</i>	B-RAF 원종양 유전자, 세린/트레오닌 키나아제
<i>BRAF</i> ^{V600E}	B-RAF 원종양 유전자, 세린/트레오닌 키나아제 V600E-돌연변이체
<i>BRAF</i> ^{wt}	B-RAF 원종양 유전자, 세린/트레오닌 키나아제 야생형
BSA	체표면적
CI	신뢰 구간
CK	크레아틴 키나아제
C _{최대}	최대 농도
CR	완전 반응
CRC	결장직장암
CTCAE	유해 사례에 대한 통상의 용어 기준
CYP	사이토크롬 P450
DLT	용량-제한 독성
DMC	데이터 모니터링 위원회
DOR	반응 기간
EC ₅₀	반수 최대 유효 농도
ECG	심전도
ECHO	심장초음파검사

[0311]

약어 또는 특정 용어	설명
ECOG	미동부 중앙 협동연구 그룹
ECOG PS	미동부 중앙 협동연구 그룹 신체 활동도
EGFR	표피 성장 인자 수용체
EORTC	유럽 암 연구 및 치료 기구
EQ-5D-5L	EuroQol-5D-5L
FA	폴리닌산
FACT-C	암 요법-결장암의 기능 평가
FDA	미국 식품 의약국
FOLFIRI	5-플루오로우라실/폴리닌산/이리노테칸
FOLFOX	5-플루오로우라실/폴리닌산/옥살리플라틴
FOLFOXIRI	5-플루오로우라실/폴리닌산/옥살리플라틴/이리노테칸
5-FU	5-플루오로우라실
GI	위장관
hCG	인간 융모성 생식선자극호르몬
HFSR	발진, 수족 피부 반응
HIV	인간 면역결핍 바이러스
IC ₅₀	반수 최대 저해 농도
IV	정맥내
KA	각질가시세포종
KRAS	V-Ki-ras2 Kirsten 쥐 육종 바이러스 종양유전자 돌연변이
LLN	정상 기준 범위의 하한
LVEF	좌심실 박출률
mCRC	전이성 결장직장암
MRI	자기 공명 영상

[0312]

약어 또는 특정 용어	설명
MTD	최대 허용 용량
MUGA	다중게이트 획득
NCI	국립 암 연구소
NGS	차세대 염기서열분석법
OCT	광간섭 단층촬영
OCT	유기 양이온 운반체
ORR	객관적 반응률 (전체 반응률)
OS	전체 생존
PCR	증합효소 연쇄 반응
PFS	무진행 생존
PGIC	전반적 환자 개선 지수
PK	약물동력학
PO	경구
PR	부분 반응
QD	일일 1 회
QLQ-C30	암 환자를 위한 삶의 질 평가 설문지
QoL	삶의 질
QTc	보정 QT 간격
QTcF	Fridericia 공식을 사용하여 심박수에 대해 보정된 QT 간격
RECIST	고형 종양에서 반응 평가 기준
RVO	망막 혈관 폐쇄
SCC	편평 세포 암종
$t_{1/2}$	말기 반감기
UGT	UDP-글루쿠로노실 전달효소

[0313]

약어 또는 특정 용어	설명
ULN	정상의 상한
wt	야생형

[0314]

[0315]

안전성 유도 기간 (Safety Lead-in Phase)

[0316]

안전성 유도 기간의 일차적 목적은 엔코라페닙 + 비니메티닙 + 세특시맙의 복합제제의 안전성/내약성을 평가하는 것이 될 것이다. 일차 결과변수들은 다음과 같다:

[0317]

- 용량-제한 독성 (DLT)의 발생률

[0318]

- 유해 사례 (AEs)의 발생률 및 중증도를 유해 사례 (CTCAE)에 대한 국립 암 연구소 (NCI) 공동 용어 기준, 버전 4.03, 및 임상 실험실 지표, 활력 징후, 심전도, 심장초음파검사/다중게이트 획득 스캔 및 안검사 (ophthalmic examinations)에 있어서의 변화에 따라 등급화하였다.

- [0319] · 유해 사례 (AEs)로 인한 투약 중단, 투약 변경 및 중지의 발생
- [0320] 안전성 유도는 제한된 수의 부위들에서 수행될 것이다. 용량-제한 독성을 평가할 것이며 비니메티닙, 엔코라페닙, 및 세특시맵 복합제제의 내약성을 임상시험 의뢰자 (Sponsor) 및 시험자가 (대략) 주간 위원회에서 평가하게 될 것이다. 데이터 모니터링 위원회 (DMC)는 필요에 따라 안전성 유도를 수행하는 동안 예정된 간격으로 그리고 추가 시점들에서 안전성 데이터를 평가할 것이다. 처음 9명의 평가가능한 환자들이 엔코라페닙 300 mg 일일 1회 (QD) + 비니메티닙 45 mg 일일 2회 (BID) + 세특시맵 400 mg/m² 이후 250 mg/m² IV 매주의 복합제제를 평가하기 위하여 단일 코호트에 기반한 실험에 참여하게 될 것이다. 추가 환자들은 안전성 유도 동안 DMC에 의한 안전성 데이터 평가에 기초하여 참여하게 될 것이다. 무작위 배정된 3상 연구 부분에서 삼중 실험군에 대한 용량들은 총 25-30명의 환자들이 제시된 용량으로 치료 받고 그 데이터를 DMC로 평가한 후 결정될 것이다.
- [0321] 무작위 배정 3상 연구
- [0322] 무작위 배정된 3상 연구의 일차 목적은 전체 생존 (OS)으로 측정된, 엔코라페닙 + 비니메티닙 + 세특시맵 (삼중 실험군) vs. 이리노테칸/세특시맵 또는 5-플루오로우라실 (5-FU)/폴리닌산 (FA)/이리노테칸 (FOLFIRI)/세특시맵 (대조 실험군)의 활성을 구획하는 것이 될 것이다. 일차 결과변수는 삼중 실험군 vs. 대조 실험군의 전체 생존 (OS)으로, 무작위 배정으로부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지의 시간으로 정의된다. 중요한 이차 결과변수는 엔코라페닙 + 비니메티닙 (이중 실험군) vs. 대조 실험군의 전체 생존 (OS)이다. 다른 이차 결과변수는 다음과 같다:
- [0323] · ●RECIST (고형 종양에서 반응 평가 기준), v1.1 각각에 대한 삼중 실험군 vs. 대조 실험군의 확인된 객관적 반응률 (ORR), 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR) 중 가장 우수한 전체 반응에 도달한 환자들의 수를 총 환자들의 수로 나눈 것으로 정의됨.
- [0324] · ●RECIST, v1.1에 대한 이중 실험군 vs. 대조 실험군의 확인된 객관적 반응률 (ORR), 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR) 중 가장 우수한 전체 반응에 도달한 환자들의 수를 총 환자들의 수로 나눈 것으로 정의됨.
- [0325] · ●삼중 실험군 vs. 대조 실험군의 시험자-결정 무진행 생존 (PFS), 무작위 배정으로부터 임의의 원인으로 인한 최초 보고된 질환 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의됨.
- [0326] · ●이중 실험군 vs. 대조 실험군의 시험자-결정 무진행 생존 (PFS).
- [0327] · ●삼중 실험군 vs. 이중 실험군의 전체 생존 (OS).
- [0328] · ●RECIST, v1.1에 대한, 삼중 실험군 vs. 이중 실험군의 확인된 ORR
- [0329] · ●삼중 실험군 vs. 이중 실험군의 PFS
- [0330] · ●삼중 실험군 vs. 대조 실험군, 이중 실험군 vs. 대조 실험군 및 삼중 실험군 vs. 이중 실험군의 반응 기간 (DOR)
- [0331] · ●반응까지의 시간, 삼중 실험군 vs. 대조 실험군, 이중 실험군 vs. 대조 실험군 및 삼중 실험군 vs. 이중 실험군의, 무작위 배정으로부터 1차 방사선 반응 증거까지의 시간으로 정의됨
- [0332] · ●AEs의 발생률 및 중증도, NCI CTCAE, v.4.03, 및 임상 실험실 지표, 활력 징후, ECGs, ECHO/MUGA 스캔 및 안검사의 변화에 따라 등급화
- [0333] · ●삼중 실험군 vs. 대조 실험군, 이중 실험군 vs. 대조 실험군 및 삼중 실험군 vs. 이중 실험군의, 암 연구 및 치료를 위한 유럽 기구 (EORTC), 암 환자에 대한 삶의 질 평가 설문지 (QLQ-C30), 암 요법-결장암의 기능 평가 (FACT-C), EuroQoL-5D-5L (EQ-5D-5L), 및 전반적 환자 개선 지수 (PGIC)에서 기준선으로부터의 변화
- [0334] · ●엔코라페닙, 세특시맵, 비니메티닙 및 비니메티닙의 활성 대사산물의 모델-기반 PK 지표
- [0335] 엔코라페닙, 세특시맵, 비니메티닙과 비니메티닙의 활성 대사산물 (AR00426032) 간의 약물-약물 상호작용의 모델-기반 PK 평가
- [0336] 치료는 질환 진행, 수용불가능한 독성, 동의의 철회, 후속 항암 요법의 개시 또는 사망시까지 28일 주기로 투여될 것이다.
- [0337] BRAF 검사

- [0338] 환자들은 시험용 분자 예비스크리닝의 일환으로서 중앙 실험실에서 결정하여 또는 스크리닝 이전 임의의 시간에서 얻은 지역 분석 결과에 의해 중앙에서의 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이 확인을 근거로 연구 대상이 될 것이다.
- [0339] 분자 예비스크리닝
- [0340] 연구 참여/무작위배정을 위한 적격 평가에 앞서, 환자들은 모든 분자 예비스크리닝 포함/제외 기준을 만족시키는 한 스크리닝 이전 임의의 시간에서 중앙 실험실 $BRAF$ 돌연변이 분석과 함께 분자 중앙 예비스크리닝을 거칠 수 있다.
- [0341] 모집단
- [0342] a) 환자 모집단
- [0343] 본 연구는 전이성 설정에서 1 또는 2가지 선행 섭생 이후 질환이 진행되었던 $BRAF^{V600E}$ 전이성 결장직장암 (mCRC) 환자에서 수행될 것이다.
- [0344] b) 포함 기준
- [0345] 본 연구에 포함되는 환자들은 다음과 같은 포함 기준 모두를 만족시켜야 한다:
- [0346] 1. 서명날인한 스크리닝 사전 동의서 제공
- [0347] 2. 사전 동의시 연령 \geq 18세
- [0348] 3. 전이성인 조직학적으로 또는 세포학적으로-확인된 CRC
- [0349] 4. 스크리닝 이전 임의의 시간에 지역 분석에 의해 또는 중앙 실험실에 의해 사전에 결정된 중앙 조직에서 $BRAF^{V600E}$ 의 존재
- [0350] 비교:
- [0351] a. PCR 및 NGS-기반 지역 분석 결과들만이 수용가능할 것이다.
- [0352] b. 중앙 실험실이 확정적인 결과 (양성 또는 음성)를 전달하면 지역 결과와의 불일치를 해결하기 위한 중앙 시험을 반복할 수 없다.
- [0353] c. 중앙 실험실의 결과가 불확정적이거나 샘플이 검사에 부적합한 것으로 생각되는 경우, 2차 샘플을 제출할 수 있다.
- [0354] d. 임의의 시간에서 지역 분석과 중앙 실험실 간 결과에 있어서의 불일치 (잠재적인 거짓-양성 지역 결과)가 존재하거나, 또는 18명의 환자들에서 $BRAF^{V600E}$ 이 확인되지 않는 경우, 모든 후속 환자들은 시험 참여 이전에 $BRAF^{V600E}$ 를 가진다는 중앙 실험실의 결정을 필요로 할 것이다.
- [0355] e. 환자 참여를 가져오는, 1개 이상의 불일치 결과가 존재하는 지역 실험실의 결과로는 추가적인 환자 참여가 허용되지 않을 것이다.
- [0356] 5. $BRAF$ 및 $KRAS$ 돌연변이 상태에 관한 확정적인 중앙 실험실 테스트를 위한 대표적인 중앙 표본 (원발성 또는 전이성, 기록된 또는 새로이 얻은)을 충분한 양 (최소 6개 슬라이드; 최적으로는 최대 15개 슬라이드) 제공할 수 있을 것
- [0357] 비교: 분자 예비스크리닝 사전 동의 서명 후 가능한 한 빨리 $BRAF$ 테스트를 위해 중앙 샘플들을 중앙 실험실에 제출하여야 한다. $BRAF$ 상태는 연구 약물의 1차 투약 후 30일 경과 전에 확인되어야 한다.
- [0358] 6. 중앙 RAS 상태와 관련하여 지역 승인된 라벨에 대한 세부시말 수용 적격성
- [0359] 7. 전이성 설정에서 1 또는 2가지 선행 섭생 이후 질환의 진행
- [0360] 비교:
- [0361] a. 치료 중 또는 보조 요법 후 6개월 이내에 질환 재발은 전이성 질환으로 고려될 것이다.
- [0362] b. 2가지 선행 섭생을 받았던 환자들 (즉, 3차 설정의 연구에 진입한 환자들)은, 기본적인 조건들

로 인해 금기되지 않는 한, 선행 옥살리플라틴을 받았거나 제공받았어야 한다.

- [0363] c. 전이성 설정에서 제공되는 유지관리 요법은 별도의 섭생으로 간주되지 않을 것이다.
- [0364] d. 연구의 3상 부분에서, 2가지 선행 섭생들을 받았던 환자들의 수는 215명으로 제한될 것이다 (총 무작위배정의 35%). 이러한 제한이 도달되었던 시간에서 스크리닝에 진입한 2가지 선행 섭생을 받은 환자들은 다른 방식으로 적격인 것으로 결정되는 경우, 본 연구를 지속하는 것이 허용될 것이다.
- [0365] 8. RECIST, v1.1에 대한 측정가능한 또는 평가가능한 측정불가 질환의 증거
- [0366] 9. 0 또는 1의 ECOG PS
- [0367] 10. 스크리닝시 하기로 특징되는 적합한 골수 기능:
 - [0368] a. 절대 호중구 수 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$;
 - [0369] b. 혈소판 $\geq 100 \times 10^9/L$;
 - [0370] c. 헤모글로빈 $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
- [0371] 비교: 이에 도달하기 위한 수혈이 허용될 것이다. 환자가 이러한 기준에 도달하기 위해 이전 4주 이내 2 단위 이상의 적혈구를 받지 않았다면 수혈은 허용될 것이다.
- [0372] 11. 스크리닝시 $\leq 1.5 \times$ 정상의 상한 (ULN)의 혈청 크레아티닌으로 특징되거나, 또는 콕크로프트-골트 (Cockcroft-Gault) 식으로 계산하여 또는 직접 측정하여 $\geq 50 \text{ mL/분}$ 의 크레아티닌 청소율로 특징되는 적합한 신장 기능
- [0373] 12. 스크리닝시 하기로 특징되는 적합한 간 기능:
 - [0374] a. 혈청 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 및 $< 2 \text{ mg/dL}$
- [0375] 비교: 총 빌리루빈 수준 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 인 환자들은 간접 빌리루빈 수준이 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 인 경우 허용될 것이다.
- [0376] b. 간 전이의 존재시 알라닌 아미노전달효소 (ALT) 및/또는 아스파테이트 아미노전달효소 (AST) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$, 또는 $\leq 5 \times \text{ULN}$
- [0377] 13. 스크리닝시 하기로 특징되는 적합한 심장 기능:
 - [0378] a. MUGA 스캔 또는 ECHO로 결정시 좌심실 박출률 (LVEF) $\geq 50\%$;
 - [0379] b. Fridericia 공식 (QTcF) 값을 사용하여 심박수에 대해 보정된 평균 3회 반복 QT 간격 $\leq 480 \text{ msec}$
- [0380] 14. 경구 투약 가능
- [0381] 15. 예정된 방문, 치료 계획, 실험실 테스트 및 다른 연구 절차들에 따를 의사 및 따를 수 있음
- [0382] 16. 여성 환자들은 최소한 1 년 동안 폐경후 이거나, 최소한 6 주 동안 외과적으로 불임이거나, 가임 가능한 경우 추적조사를 통해 스크리닝하여 임신을 피하기 위한 적절한 예방책을 취할 것에 동의하여야 한다. 모든 여성들에 대해, 임신 테스트 결과는 스크리닝시 음성이어야 한다. 비교: 허용되는 피임 방법들을 환자에게 알려주고 환자들이 이해했는지를 확인하여야 한다.
- [0383] 17. 남성들은 추적조사를 통해 스크리닝하여 아버지가 되지 않도록 적절한 예방책을 취할 것에 동의하여야 한다.
- [0384] 비교: 허용되는 피임 방법들을 환자에게 알려주고 환자들이 이해했는지를 확인하여야 한다.
- [0385] c) 제외 기준
- [0386] 다음 기준 중 어느 하나를 만족시키는 환자들은 본 연구에 포함되지 않을 것이다:
 - [0387] 1. RAF 저해제, MEK 저해제, 세톡시맵, 파니투무맵 또는 다른 EGFR 저해제로 선행 치료
 - [0388] 2. 2주마다 이리노테칸 180 mg/m^2 에 대한 내약성 없음을 암시하는 선행 이리노테칸 과민성 또는

독성

- [0389] 3. 증상관련 뇌 전이
- [0390] 비교: 이 병태에 대해 선행 치료받은 또는 치료받지 않았으며 코르티코스테로이드 및 항-간질 요법의 부재시 무증상인 환자들은 허용된다. 뇌 전이는 ≥ 4 주 동안 안정하여야 하며, 스크리닝시 영상 (예컨대, 자기 공명 영상 [MRI] 또는 컴퓨터 단층촬영 [CT])은 현재 진행중인 뇌 전이 증거를 전혀 나타내지 않아야 한다.
- [0391] 4. 수막 질환
- [0392] 5. RVO 병력이나 현재 증거 또는 현재 RVO 위험 인자 (예컨대, 비통제 녹내장 또는 안구 고혈압, 과다점도 또는 과응고 증후군 병력)
- [0393] 6. 연구 치료 시작 전 사이토크롬 P450 (CYP) 3A4/5 ≤ 1 주의 강력한 저해제 또는 유도제인, 임의의 투약 또는 식품이나 임의의 허브 투약/보충제 사용
- [0394] 7. 급성 또는 만성 이차염의 공지된 병력
- [0395] 8. 무작위 배정하기 ≤ 12 개월 전 의학적 개입 (면역조절 또는 면역억제 투약 또는 외과수술)을 요하는 만성 염증성 장 질환 또는 크론병 병력
- [0396] 9. 손상된 심혈관 기능 또는 다음 중 어느 하나를 포함하는 임상적으로 유의한 심혈관 질환들:
 - [0397] a. 연구 치료 시작하기 ≤ 6 개월 전 급성 심근경색증, 급성 관상동맥 증후군 병력 (불안정 협심증, 관상 동맥 우회술 [CABG], 관상동맥 혈관형성 또는 스텐트시술 포함) ;
 - [0398] b. 연구 치료 시작하기 ≤ 6 개월 전 증상관련 울혈성 심부전 (즉, 등급 2 또는 그 이상), 임상적으로 유의한 심장 부정맥 및/또는 전도 이상 병력 또는 현재 증거, 심방 세동 및 발작성 상심실성 빈맥 제외
- [0399] 10. 현재 요법에도 불구하고 지속적 수축기 혈압 ≥ 150 mmHg 또는 확장기 혈압 ≥ 100 mmHg으로 정의되는 비통제 고혈압
- [0400] 11. Child-Pugh 분류 B 또는 C로 정의되는 손상된 간 기능
- [0401] 12. 엔코라페넵 또는 비니메티넵의 흡수를 유의하게 변화시킬 수 있는 손상된 위장관(GI) 기능 또는 질환 (예컨대, 궤양 질환, 비통제 구토, 흡수장애 증후군, 장 흡수를 감소시키는 소장 절제)
- [0402] 13. 의뢰자 승인 없이, 치료된 기저 또는 편평 세포 피부 암, 표제성 방광암, 전립선 상피내 신생물, 자궁경부의 자궁경부암종, 또는 다른 침습성 또는 무통성 악성종양을 제외하고, 연구 시작 5년 이내 동시 또는 선행의 다른 악성종양
- [0403] 14. 연구 치료 시작하기 ≤ 6 개월 전, 일과성 허혈 발작, 뇌혈관 사고, 심부 정맥 혈전증 또는 폐 색전증을 포함한 혈전색전 또는 뇌혈관 사고 병력
- [0404] 15. CK 상승 가능성과 연관된 동시 신경근육 장애 (예컨대, 염증성 근육병증, 근육 디스트로피, 근 위축성 측색 경화증, 척수근 위축증)
- [0405] 16. 다음 중 어느 하나의 치료:
 - [0406] a. 연구 치료 시작 이전에 해당 치료에 사용되는 주기 길이 (예컨대, 니트로소우레아, 미토마이신-C에 대해서 6주) 보다 짧았던 시기 이내에 주기적 화학요법
 - [0407] b. 연구 치료 시작하기 5 반감기 ($t_{1/2}$) 또는 ≤ 4 주 전 (이중 더 짧은 것)인 시기 이내에 베바시주맙 또는 애플리버셉트를 제외한 생물학적 요법 (예컨대, 항체), 지속 또는 간헐적 소분자 치료제, 또는 임의의 다른 연구 제제
 - [0408] c. 연구 치료 시작하기 ≤ 3 주 전 베바시주맙 또는 애플리버셉트 요법
 - [0409] d. 골수의 $> 30\%$ 를 포함하였던 방사선 요법
- [0410] 17. 표등급 2 탈모 또는 등급 2 신경병증을 제외하고, 임의의 선행 항암 요법으로 인한 잔류 CTCAE \geq 등급 2 독성

- [0411] 18. 공지된 HIV 감염 병력
- [0412] 19. 활성 B형 간염 또는 C형 간염 감염
- [0413] 20. 공지된 길버트 증후군 병력 또는 다음 유전자형 중 어느 하나를 가지는 것으로 공지됨: UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28, 또는 UGT1A1*6/*28.
- [0414] 21. 계획된 용량의 세특시맙 또는 이리노테칸을 투약받는 것에 대한 금기 공지.
- [0415] 22. CYP3A4의 강력한 저해제인 것으로 공지되어 있는 비-독성 약물을 이용하여 현재 치료중. 그러나, 연구 치료 시작하기 최소한 7일 전 이러한 치료를 중단하거나 또 다른 약물로 전환한 환자들은 적격이다.
- [0416] 23. 세인트 존스 워트 (St. John's Wort) (하이페리쿰 퍼포라툼)의 동시 사용.
- [0417] 24. 연구 참여 또는 연구 약물 투여와 관련된 위험을 증가시킬 수 있거나 또는 연구 결과의 해석에 지장을 줄 수 있어서, 시험자 판단으로, 환자를 연구에 부적절한 후보자가 되게 하는 ,다른 중증의, 급성 또는 만성 의학적 또는 정신과 병태 또는 실험실 이상.
- [0418] 25. 양성 인간 용모성 생식선자극호르몬 (hCG) 실험실 테스트 결과로 확인된 임신, 또는 수유중 (모유수유).
- [0419] 26. 후견인 또는 임신 후견인은 현지 법률 또는 규정에 따라 현지 관할권에서 참여가 요구되지 않는 한 제외되어야 한다.
- [0420] 27. 본 임상 연구에의 선행 참여.
- [0421] 치료 섭생
- [0422] 본 연구에서 연구대상 제품들은 엔코라페닙 (화합물 A) 및 비니메티닙 (화합물 B)이며, 이는 세특시맙 (화합물 C)과의 복합제제로 (즉, 엔코라페닙 + 비니메티닙 + 세특시맙 [안전성 유도 및 삼중 실험군] 및 엔코라페닙 + 세특시맙 [이중 실험군]) 경구 (PO) 투여될 것이다. 비교측정 복합제제 치료는 이리노테칸/세특시맙 또는 FOLFIRI/세특시맙 (대조 실험군) 중 하나를 시험자가 선택하게 될 것이다.
- [0423] 환자들은 28일 주기에 대해 다음을 투여받게 될 것이다. 출발 용량 및 치료 일정을 표 5에 나타낸다.

[0424] 표 5

연구 치료	제약학적 투여 형태 및 경로	용량	빈도
안전성 유도 및 삼중 실험군			
엔코라페닙	4 × 75 mg 경구 캡슐	300 mg	QD
비니메티닙	3 × 15 mg 경구 필름 코팅 정제	45 mg	BID
세톡시맵	IV 주입	400 mg/m ² 초기 용량 (120-분 주입), 이후 250 mg/m ² (60-분 주입) 그 후	주 1 회
이중 실험군			
엔코라페닙	4 × 75 mg 경구 캡슐	300 mg	QD
세톡시맵	IV 주입	400 mg/m ² 초기 용량 (120-분 주입), 이후 250 mg/m ² (60-분 주입) 그 후	주 1 회
대조 실험군			
이리노테칸/세톡시맵			
이리노테칸	IV 주입	180 mg/m ² (90-분 주입 또는 연구소 기준에 따라)	매 2 주마다
세톡시맵	IV 주입	400 mg/m ² 초기 용량 (120-분 주입), 이후 250 mg/m ² (60-분 주입) 그 후	주 1 회
FOLFIRI/세톡시맵			
이리노테칸	IV 주입	180 mg/m ² (90-분 주입 또는 연구소 기준에 따라)	매 2 주마다
플리닌산 ^a	IV 주입	400 mg/m ² (120-분 주입 또는 연구소 기준에 따라) 또는 선행 섭생에서 내약성이었던 최대 용량	매 2 주마다

[0425]

연구 치료	제약학적 투여 형태 및 경로	용량	빈도
5-FU ^a	IV 볼루스/IV 주입	400 mg/m ² 초기 용량 (15 분을 넘지 않음), 그 후 1200 mg/m ² /일 x 2 일 (46-48 시간에 걸쳐 총 2400 mg/m ²) 연속 주입 또는 선행 섭생에서 내약성이었던 최대 용량	볼루스 매 2 주마다
세톡시맵	IV 주입	400 mg/m ² 초기 용량 (120-분 주입), 이후 250 mg/m ² (60-분 주입) 그 후	주 1 회

[0426]

[0427] ^a 선행 섭생에서 (예컨대, FOLFOX 또는 FOLFOXIRI 섭생의 일환으로) 5-FU 및 FA 용량 감소를 필요로 하는 허용 불가 독성을 경험한 환자들은 기존에 내약성이었던 최고 용량에서 시작할 수 있다.

[0428] 개개 환자에게 있어서, 연구 약물(들)의 용량은 프로토콜에서 정의된 치료 변형에 기초하여 적절히 감소 또는 중단될 수 있다.

[0429] 엔코라페닙 또는 엔코라페닙 + 비니메티닙의 투여

[0430] 엔코라페닙은 QD 일정에 따라 투여될 것이며 비니메티닙은 BID 일정에 따라 투여될 것이고, 둘 모두는

체중 또는 체표면적 (BSA)에 의지 않고 플랫폼-고정 용량으로 P0에 의한다 (표 5). 비니메티닙 및 엔코라페닙은 음식을 고려하지 않고 섭취하여야 한다. 환자들에게 캡슐/정제를 씹거나 부수지 말고 통째로 삼키도록 지시한다.

[0431] · ●**QD 투약:** 환자들에게 매일 대략 동일한 시간에 엔코라페닙 캡슐을 매일 아침에 큰 잔의 물 (~250 mL)과 함께 섭취하도록 지시한다. AE 또는 임의의 다른 이유로 생략된 엔코라페닙 투약은 다음 투약의 최대 12 시간 전에 이루어질 수 있다.

[0432] · ●**BID 투약:** 환자들에게 매일 대략 동일한 시간 아침과 저녁에 비니메티닙 정제를 큰 잔의 물 (~250 mL)과 함께 12 ± 2 시간 떨어뜨려 섭취하도록 지시한다. AE 또는 임의의 다른 이유로 생략된 비니메티닙 투약은 하루 중 늦은 시간 또는 투약 기간 종료시에 이루어져서는 안된다.

[0433] 안전성 유도 및 삼중 실험군에서, 두 가지 경구 연구 약물 모두 (엔코라페닙 + 비니메티닙)는 아침에 함께 섭취되어야 하며 오직 BID 투여 약물 (비니메티닙)만 음식에 관계없이 저녁에 섭취되어야 한다.

[0434] 조사 장소에서 채혈이 예정된 날에, 환자들은, 채혈 후, 시험자 또는 설계자의 감독하에 (가능한 경우) 해당 장소에서 엔코라페닙 및 비니메티닙의 아침 용량을 섭취하게 될 것이다. 방문일의 저녁에, 환자들은 (가능한 경우) 집에서 비니메티닙을 섭취하게 될 것이다 (안전성 유도 및 삼중 실험군). 다른 모든 날에, 환자들은 (가능한 경우) 집에서 엔코라페닙 및 비니메티닙을 섭취할 것이다. 엔코라페닙 및 비니메티닙 분석을 위한 예비용량 PK 샘플들은 (가능한 경우) 엔코라페닙 및 비니메티닙 섭취 바로 전에 수집되어야 한다.

[0435] 환자가 투약 후 임의의 시간에 구토하는 경우, 연구 약물 용량을 재-투여해서는 안된다.

[0436] 환자들은 전체 연구 기간 그리고 바람직하게는 연구 약물의 1차 투약 전 7일 중에는, 연구 약물과 CYP3A4의 상호작용 가능성으로 인해 그레이프프룻, 석류, 카람볼라 (star fruits), 세빌라 오렌지 또는 이들 각각의 과즙을 함유하는 제품의 섭취를 피하여야 한다. 오렌지 주스는 허용된다.

[0437] 엔코라페닙 및 비니메티닙 (가능한 경우)은 세특시맵 투여 최소한 30분 이전에 투여될 것이다.

[0438] 세특시맵의 투여

[0439] 세특시맵은 연구 장소에서 연구소 기준에 따라 매 28-일 주기의 1, 8, 15 및 22일차 (±3 일)에 매주 IV 투여될 것이다 (표 5). 초기 세특시맵 용량 (1 주기 1일차)이 120-분 IV 주입으로 400 mg/m² 투여되며 그 후 250 mg/m² 용량이 60-분 IV 주입으로 투여된다. 주입 속도는 지역 라벨과 일관되어야 하지만 10 mg/분을 넘어서는 안된다. 주입 중 그리고 주입 종료 후 최소한 1 시간 동안 면밀한 모니터링이 필요하다. 세특시맵을 투여하는 중에 주입 반응이 발생하는 경우, 주입을 즉시 중단하여야 하며, 환자들을 연구소 기준에 따라 면밀하게 모니터링하고 치료하여야 한다. 관례적인 세특시맵 주입을 위한 예비약물은 라벨 그리고 국가 및/또는 연구소 기준에 따라 사용될 수 있다. 예비약물은 엔코라페닙 및 비니메티닙 투여 1시간 이후 (가능한 경우) 그리고 세특시맵 주입 30분 전에 투여되어야 한다.

[0440] 이리노테칸의 투여

[0441] 이리노테칸은 연구 장소에서 연구소 기준에 따라 매 28-일 주기의 1 및 15일차 (±3 일)에 2주마다 IV 투여될 것이다. 초기 이리노테칸 용량 (1주기 1일차)은 90-분 IV 주입으로 또는 연구소 기준에 따라 180 mg/m² 투여된다.

[0442] FOLFIRI의 투여

[0443] 5-FU, FA 및 이리노테칸의 출발 용량들을 표 55에 제공한다. 선행 섭생에서 (예컨대, FOLFOX 또는 FOLFIRI 섭생의 일환으로) 5-FU 및 FA 용량 감소가 필요했던 환자들은 기존의 내약성 용량을 넘지 않는 가장 근접한 근사값인 표 5에 열거된 용량에서 시작하여야 한다. 이러한 상황에서, 출발 이리노테칸 용량은 감소되어서는 안된다.

[0444] 폴리닌산은 연구소 기준에 따라 표 5 연구 장소에서 매 28-일 주기의 1 및 15일차 (±3 일)에 2주마다 IV 투여될 것이다. 초기 FA 용량은 120-분 IV 주입으로 또는 연구소 기준에 따라 400 mg/m² 로 투여된다. 대안적으로 FA는 이리노테칸과 동시에 투여될 수 있다 (별도의 주입선을 통해). AE 또는 임의의 다른 이유로 생략된 FA 투약은 이루어져서는 안된다.

[0445] 5-플루오로우라실은 연구소 기준에 따라 FA 주입 완료 직후 표 5의 연구 장소에서 매 28-일 주기의 1 및 15일차 (±3 일)에 2주마다 IV 투여될 것이다. 초기 5-FU 용량은 1 및 15일차에 400 mg/m² 볼루스 (15 분을 넘지 않음) IV 투여 후, 1200 mg/m²/일 x 2 일 (46-48 시간에 걸쳐 총 2400 mg/m²) 연속 IV 주입 또는 연구소 기준에 따라 투여된다. AE 또는 임의의 다른 이유로 생략된 5-FU 투약은 이루어져서는 안된다.

[0446] 용량 변경

[0447] 환자들은 AE에 관하여 지속적으로 모니터될 것이다. AEs의 중증도는 NCI CTCAE, v.4.03을 사용하여 평가될 것이다. 환자가 독성을 발달시키는 경우, 표 6에 개략적으로 나타낸 바와 같이 용량을 변경할 수 있다. 모든 용량 변경은 최악의 선행 독성에 근거하여야 한다.

[0448] 안전성 유도 및 삼중 실험군들에서, 환자가 AE 또는 임상적으로 유의한 실험실 값으로 인해 영구적으로 비니메티닙을 중단하는 경우, 이 실험군들은 계속하여 엔코라페닙을 세특시맵과의 복합제제로 투약받을 수 있다. 비니메티닙, 엔코라페닙, 또는 세특시맵이 BRAF-돌연변이체 mCRC를 가진 환자들에서 단일 제제로 사용되는 경우 효능이 없기 때문에, 이들 제제를 최소한 하나의 다른 제제와의 복합제제로 용인할 수 없는 환자들은, 연구 치료를 모두 중단하고, 치료 방문의 끝을 완료하고 지속하여 생존 (및 가능한 경우 질환 진행)에 관해 추적조사되어야 한다.

[0449] 세특시맵은 AEs 또는 실험실 이상에 대해 최소 150 mg/m² 까지 2 용량 수준으로 감소될 수 있다 (표 6). AE로 인한 용량 감소가 필요할 때, 연구 치료 기간 동안 해당 환자에 대한 세특시맵의 차후 용량 재증가는 허용되지 않을 것이다. AE의 소실 이후, 치료가 동일 용량으로 재개되고, 동일한 독성이 동일한 중증도로 재발하는 경우, 임의의 치료는 기간과 무관하게 그 다음으로 낮은 용량 수준에서 다시 시작되어야 하며, 피부 독성에 대한 일부 예외가 존재한다. 또한, 치료가 보다 낮은 용량의 세특시맵에서 재개된 후, 동일한 독성이 동일한 또는 보다 악화된 중증도로 재발하는 경우, 환자는 연구 치료를 중단하여야 한다.

[0450] AE 또는 임상적으로 유의한 실험실 이상의 결과로 환자가 > 28회 연속 용량의 엔코라페닙, 또는 비니메티닙, > 4회 연속 세특시맵 용량, 또는 2회 연속 이리노테칸, 5-FU 또는 FA 용량을 놓친 경우, 그 후 각 제제는 중단되어야 한다. 앞서 언급한 바와 같이, BRAF-돌연변이체 mCRC 환자에서 효능이 없기 때문에, 환자들은 단일 제제 비니메티닙, 엔코라페닙 또는 세특시맵은 계속 허용되지 않을 것이고 연구 치료가 모두 중단될 것이며, 치료 방문의 끝을 완료한 후 생존 (그리고 가능한 경우, 질환 진행)에 대해 지속하여 추적조사될 것이다.

[0451] 표 6: 용량 변경을 위한 용량 수준

	엔코라페닙 (mg QD)	비니메티닙 (mg BID)	세특시맵 (mg/m ² 주 1 회)	이리노테칸 (mg/m ² 2 주 마다)	5-FU	
					5-FU 볼루스 (mg/m ² 2 주 마다)	5-FU 주입 (mg/m ² 2 주 마다 46-48 시간에 걸쳐)
출발 용량	300	45	초기 용량 400 이후 250 ^a	180	400	2400
용량 수준 -1	225	30	200	150	200	2000
용량 수준 -2	150	15	150	120	0	1600
용량 수준 -3				100	0	1200

약어: BID = 일일 2 회; 5-FU = 5-플루오로우라실; QD = 일일 1 회.

^a 초기 용량 400 mg/m² (120-분 주입), 이후 250 mg/m² (60-분 주입).

[0452]

[0453] 엔코라페닙 및/또는 비니메티닙에 대한 용량 변경

[0454] 엔코라페닙 및/또는 비니메티닙 용량은 연구 전반에 걸쳐 AE에 대해 조절되어야 한다 (표 12). 일반적으로, 용량들은 AE가 표 12에서 지칭되는 특정 안구 AE가 아닌 한, 등급 1 AE에 대해 감소되거나 지장을 주어서는 안되지만, 대조 증상들에 대한 치료는 가능한 경우, 적절히 제공되어야 한다.

[0455] 개개 환자는 표 6에 특정된 용량 수준들로 감소된 엔코라페닙 및/또는 비니메티닙의 용량을 가질 수 있다. 엔코라페닙의 최저 권장 용량 수준은 150 mg QD이며 비니메티닙의 최저 권장 용량 수준은 15 mg BID이다. 용량을 감소시켰던 AE가 최소 14일 동안 환자의 기준선을 개선시키고 안정하게 유지시키는 경우, 약물을 재상승시키지 않게 하는 그 외 다른 수반되는 독성이 존재하지 않는 한, 용량은 시험자의 재량으로 다음 단계의 용량 수준으로 재증가될 수 있다. 환자의 용량을 (표 6에 특정된 증가분으로) 감소 또는 재증가시킬 수 있는 횟수에는 제한이 없다; 그러나:

[0456] - 지연된 QTcF \geq 501 msec로 인한 용량 감소 후 엔코라페닙의 용량 재증가는 허용되지 않으며;

[0457] - LVEF 기능이상 또는 지연된 QTcF \geq 501 msec로 인한 용량 감소 후 비니메티닙의 용량 재증가는 허용되지 않으며;

[0458] - 망막 독성 \geq 등급 2로 인한 용량 감소 후 비니메티닙 또는 엔코라페닙의 용량 재증가는 허용되지 않는다.

[0459] 가능한 경우, 엔코라페닙 및/또는 비니메티닙 치료-관련 AEs의 발생을 기준으로 엔코라페닙 및/또는 비니메티닙에 대한 권장 용량 변경에 관하여 표 12를 참고하라.

[0460] NCI CTCAE, v.4.03에 따라 구체적으로 등급화될 수 없는 눈 장애는 표 7에 따라 등급화 되어야 한다. 장액성 망막 박리는 표 8에 따라 등급화되어야 한다. 포도막염은 표 9에 기재된 NCI CTCAE, v.4.03에 따라 등급화되어야 한다. 수족 피부 반응은 표 10에 기재된 NCI CTCAE, v.4.03에 따라 등급화되어야 한다. 설사는 표 11에 기재된 변형된 NCI CTCAE, v.4.03에 따라 등급화되어야 한다.

[0461] 표 7: 눈 장애에 관한 변형된 NCI CTCAE, 버전 4.03 등급

등급	설명
1	무증상 또는 경증 증상들; 임상 또는 진단 관찰만; 치료 지시되지 않음
2	중등도; 최소한의, 국부적 또는 비침습적 치료가 지시됨; 연령에 적절한 일상 생활의 기구 활동 제한
3	중증 또는 의학적으로 유의하지만 즉시 시력을 위협하는 것은 아님; 입원 또는 기존 입원 연장 지시됨; 부상; 일상 생활의 자기 관리 활동 제한
4	시력을 위협하는 결과; 응급 치료 지시됨; 손상된 눈의 실명 (20/200 또는 보다 나쁨)

[0462]

[0463] 표 8: 장액성 망막 박리에 관한 NCI CTCAE, 버전 4.03 등급

등급	설명
1	무증상 (그러나 안구 광간섭 단층촬영, 안저검사 및/또는 틸새등 생체현미경검사에서의 관찰결과가 존재)
2	중등도의 시력 감소 (20/40 또는 보다 좋음)와 관련된 증상; 일상 생활의 기구 활동 제한
3	두드러진 시력 감소 (20/40 보다 나쁨)와 관련된 증상; 일상 생활의 자기 관리 활동 제한
4	손상된 눈의 실명 (20/200 ^a 또는 그 보다 나쁨)

[0464] 비교: 열공 망막 박리에 대해, NCI CTCAE v.4.03 망막 박리에 따른 등급.

[0465] 표 9: 포도막염에 관한 NCI CTCAE, 버전 4.03 등급

등급	설명
1	무증상; 임상 또는 진단 관찰만
2	전방 포도막염; 의학 치료 지시됨
3	후방 또는 전체-포도막염
4	손상된 눈의 실명 (20/200 또는 그 보다 나쁨)

[0466]

[0467] 표 10: 수족 피부 반응 (HFSR)^a의 NCI CTCAE, 버전 4.03 등급

등급	설명 ^b
1	통증 없는 최소 피부 변화 또는 피부염 (예컨대, 홍반, 부종, 무감각, 이상감각, 감각이상, 저림 또는 과다각화증)
2	통증이 있는 피부 변화 (예컨대, 벗겨짐, 물집, 출혈, 부종, 또는 과다각화증); 기구 ADL 제한
3	통증이 있는 중증 피부 변화 (예컨대, 벗겨짐, 궤양, 물집, 출혈, 부종, 또는 과다각화증); 자기-관리 ADL 제한

약어: ADL=일상 생활 활동.

^aHFSR 또는 손바닥-발바닥 홍반성감각이상 증후군, 손바닥 또는 발바닥의 발적, 현저한 불편함, 평윤, 및 저림으로 특징되는 장애;

^b적절한 등급화를 용이하게 하기 위해 등급 1 및 등급 3 에 대한 보다 상세한 예들이 추가된다 [소라페닙 패키지 삽입물 (West Haven, CT: Bayer Pharmaceuticals Corporation; 2007).

[0468]

[0469] 표 11: 설사에 관한 변형된 NCI CTCAE, 버전 4.03 등급

등급	설명
1	기준선 보다 하루 < 4 회 대변 증가; 기준선에 비해 인공항문 배출량의 가벼운 증가
2	기준선 보다 하루 4-6 회 대변 증가; 기준선에 비해 인공항문 배출량의 중등도 증가
1/2 합병증 존재	하기 합병증 증후/증상들과 함께 상기한 바에 따른 정의 (등급 1/2): <ul style="list-style-type: none"> • 중등도 내지 중증도 경련 • 등급 ≥ 2 의 구역질/구토 • 신체 활동도 감소 • 열 • 패혈증 • 중성구감소증 • 프랭크 출혈 • 탈수 • 로페라마이드로 48 시간 치료 (고용량 투여 포함) 후 해결되지 않은 설사 2 차 치료 개시
3	기준선보다 하루 ≥ 7 회 대변 증가; 실금; 입원 지시됨; 기준선에 비해 인공 항문 배출량의 중증도 증가; 일상 생활의 자기-관리 활동 제한
4	삶을 위협하는 결과; 응급 치료 지시됨

[0470]

[0471] 표 12: 엔코라페닙-관련 및/또는 비니메티닙-관련 유해 사례에 관하여 권장되는 용량 변경

<p>최악의 독성 CTCAE, v.4.03 등급 (달리 특정이 없는 경우*)</p>	<p>엔코라페닙 (이중 실험군 및 삼중 실험군) 및 비니메티닙 (삼중 실험군)에 관한 용량 변경</p>
<p>눈 장애 - 망막 사건 (장액성 망막 박리 포함), 후방 포도막염* 비고: 안구 광간섭 단층촬영 (OCT)의 결과 및 영상들은 요청시 이용가능하여야 한다. 스크리닝시 임의의 시력 손상은 기록되어야 하며 기준선으로 간주되어야 한다.</p>	
<p>등급 1</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙의 용량 수준을 유지하고 10 일 이내 시력 평가 및 OCT 를 포함한 안과 모니터링을 반복한다</p> <ul style="list-style-type: none"> • 환자가 무증상 (등급 1)을 유지하는 경우, 엔코라페닙 및 비니메티닙의 용량 수준을 유지하고 프로토콜에 따라 설정된 시력 평가 일정을 계속한다 • 환자에게 증상이 나타나거나 (시력 호러짐, 눈부심, 등) 시력 평가가 등급 2 를 나타내는 경우, 아래 등급 2 용량 지침을 따른다
<p>등급 2</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙의 투약을 중단하고 10 일 이내에 시력 평가 및 OCT 를 포함한 안과 모니터링을 반복한다</p> <ul style="list-style-type: none"> • 기준선 또는 등급 ≤ 1 로 되는 경우, 엔코라페닙 및 비니메티닙의 현재 용량 수준에서 치료를 재개하고 프로토콜에 따라 설정된 시각 평가 일정을 계속한다 • 기준선 또는 등급 ≤ 1 로 되지 않는 경우, 엔코라페닙 및 비니메티닙의 감소된 1 용량 수준^b에서 치료를 재개하고 프로토콜에 따라 설정된 시각 평가 일정을 계속한다
<p>등급 3</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙의 투약을 중단하고 10 일 이내에 시력 평가 및 OCT 를 포함한 안과 모니터링을 반복한다:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 기준선 또는 등급 ≤ 2 로 되는 경우, 엔코라페닙 및 비니메티닙의 감소된 1 용량 수준^b에서 치료를 재개하고 프로토콜에 따라 설정된 시각 평가 일정을 계속한다 • 기준선 또는 등급 ≤ 2 로 되지 않는 경우, 계속하여 중단하고 10 일 이내 안구 평가를 반복한다. <ul style="list-style-type: none"> ◦ 기준선 또는 등급 ≤ 2 로 되는 경우, 엔코라페닙 및 비니메티닙의 감소된 1 용량 수준^b에서 치료를 재개하고

[0472]

<p>최악의 독성 CTCAE, v.4.03 등급 (달리 특정이 없는 경우*)</p>	<p>엔코라페닙 (이중 실험군 및 삼중 실험군) 및 비니메티닙 (삼중 실험군)에 관한 용량 변경</p>
	<p>프로토콜에 따라 설정된 시각 평가 입장을 계속한다 ○ 등급 3 을 유지하는 경우, 엔코라페닙 및 비니메티닙을 영구적으로 중단한다</p>
<p>등급 4</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙을 영구적으로 중단하고 안과 모니터링을 통해 즉각적으로 추적관찰한다.*</p>
<p>눈 장애 - RVO* 비고: 안검사 결과 및 영상들은 요청시 이용가능하여야 한다. 이 기법을 사용하여 환자를 평가하여야 하는 혈관물질 혈관조영술의 스캔/영상들이 여기에 포함된다</p>	
<p>임의의 등급의 RVO</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙을 영구적으로 중단하고 안과 모니터링을 통해 즉각적으로 추적관찰한다.*</p>
<p>기타 눈 장애 (즉, 비-망막 사건)</p>	
<p>등급 1 - 2</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙의 용량 수준을 유지하고 안정화 또는 해결시까지 최소한 매 14 일까지 안과 모니터링 빈도를 증가시킨다</p>
<p>등급 3</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙의 투약을 중단하고 7 일 이내 환자를 안과의사에게 의뢰한다*: <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 21 일 이내에 등급 ≤ 1 로 되는 경우, 1 감소된 엔코라페닙 및 비니메티닙의 용량 수준*에서 치료를 재개한다 • ≤ 21 일 이내 등급 ≤ 1 로 되지 않는 경우, 엔코라페닙 및 비니메티닙을 영구적으로 중단하고 안정화 또는 해결시까지 안과 모니터링을 통해 면밀히 추적관찰한다.* </p>
<p>등급 4</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙을 영구적으로 중단하고 안정화 또는 해결시까지 안과 모니터링을 통해 즉각적으로 추적관찰한다.*</p>
<p>간-관련 유해 사례</p>	
<p>등급 1 AST 또는 ALT > ULN 내지 3 × ULN</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙의 용량 수준을 유지한다</p>

[0473]

<p>최악의 특성 CTCAE, v.4.03 등급 (달리 특정이 없는 경우^{a)})</p>	<p>엔코라페닙 (이중 실험군 및 삼중 실험군) 및 비니메티닙 (삼중 실험군)에 관한 용량 변경</p>
<p>등급 2 AST 또는 ALT > 3 내지 5.0 × ULN 또는 3 × 기준선 값^d 및 혈중 빌리루빈^e ≤ 2.0 × ULN</p> <p>AST 또는 ALT > 3.0 내지 5.0 × ULN AND 혈중 빌리루빈^e > 2.0 × ULN</p>	<p>등급 ≤ 1 (또는 간 전이의 경우 등급 ≤ 2)로 될 때까지 엔코라페닙의 용량 수준을 유지하고 비니메티닙의 투약을 중단한 다음:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 14 일 이내에 해결되는 경우, 엔코라페닙 및 비니메티닙의 용량 수준을 유지한다 • ≤ 14 일 이내에 해결되지 않는 경우, 등급 ≤ 1 (또는 간 전이의 경우 등급 ≤ 2)로 될 때까지 (선행 비니메티닙 이외에도) 엔코라페닙의 투약을 중단한 다음, 현재 엔코라페닙의 용량 수준 및 1 감소된 비니메티닙의 용량 수준^b에서 치료를 재개한다 <p>추가 조치의 경우:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 등급 ≤ 1 (또는 간 전이의 경우 등급 ≤ 2)로 될 때까지 엔코라페닙 및 비니메티닙의 투약을 중단한 다음, 1 감소된 엔코라페닙 및 비니메티닙 용량 수준^b에서 치료를 재개한다 <p>엔코라페닙 및 비니메티닙 치료는 시험자 재량으로 순차적으로 재개될 수 있으며, 엔코라페닙은 비니메티닙 치료를 재개하기 전 1 주 동안 단독으로 재개된다</p> <p>등급 ≤ 1로 될 때까지 엔코라페닙 및 비니메티닙의 투약을 중단하고, 그 후:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 7 일 이내에 해결되는 경우, 1 감소된 엔코라페닙 및 비니메티닙 용량 수준^b에서 치료를 재개한다 • ≤ 7 일 이내에 해결되지 않는 경우, 엔코라페닙 및 비니메티닙을 영구적으로 중단한다 <p>엔코라페닙 및 비니메티닙 치료는 시험자 재량으로 순차적으로 재개될 수 있으며, 엔코라페닙은 비니메티닙 치료를 재개하기 전 1 주 동안 단독으로 재개된다</p>

[0474]

<p>최악의 독성 CTCAE, v.4.03 등급 (달리 특정이 없는 경우*)</p>	<p>엔코라페닐 (이중 실험군 및 삼중 실험군) 및 비니메티닐 (삼중 실험군)에 관한 용량 변경</p>
<p>등급 3 AST 또는 ALT > 5.0 내지 8.0 × ULN) 및 혈중 빌리루빈^a ≤ 2.0 × ULN</p>	<p>등급 ≤ 1 (또는 간 전이의 경우 등급 ≤ 2)로 될 때까지 엔코라페닐 및 비니메티닐의 투약을 중단한 다음:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 14 일 이내에 해결되는 경우, 현재 엔코라페닐 및 비니메티닐 용량 수준에서 치료를 재개한다 • ≤ 14 일 이내에 해결되지 않는 경우, 1 감소된 엔코라페닐 및 비니메티닐 용량 수준^b에서 치료를 재개한다 <p>엔코라페닐 및 비니메티닐 치료는 시험자 재량으로 순차적으로 재개될 수 있으며, 엔코라페닐은 비니메티닐 치료를 재개하기 전 1 주 동안 단독으로 재개된다</p> <p>추가 조치의 경우:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 등급 ≤ 1 (또는 간 전이의 경우 등급 ≤ 2)로 될 때까지 엔코라페닐 및 비니메티닐의 투약을 중단한 다음, 1 감소된 엔코라페닐 및 비니메티닐 용량 수준^b에서 치료를 재개한다
<p>AST 또는 ALT >8 × ULN 및 혈중 빌리루빈^a ≤ 2.0 × ULN</p>	<p>엔코라페닐 및 비니메티닐을 영구적으로 중단한다</p>
<p>AST 또는 ALT > 5.0 × ULN 및 혈중 빌리루빈^a > 2.0 × ULN</p>	<p>엔코라페닐 및 비니메티닐을 영구적으로 중단한다</p>
<p>등급 4 AST 또는 ALT > 20.0 × ULN</p>	<p>엔코라페닐 및 비니메티닐을 영구적으로 중단한다</p>
<p>심장 장애 - 좌심실 수축기 기능이상^a (비니메티닐만 용량 조절)</p>	

[0475]

<p>최악의 독성 CTCAE, v.4.03 등급 (달리 특정이 없는 경우*)</p>	<p>엔코라페닙 (이중 실험군 및 삼중 실험군) 및 비니메티닙 (삼중 실험군)에 관한 용량 변경</p>
<p>무증상 기준선에 비해 > 10%의 LVEF 절대 감소 그리고 LVEF 는 연구소의 LLN 미만임 (예컨대, 60%에서 48%로의 감소는 12%의 절대 감소임)</p>	<p>비니메티닙의 투약을 중단하고 2 주 이내 LVEF 평가를 반복한다</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF 가 ≤ 21 일에 회복되는 경우 (LVEF $\geq 50\%$ 또는 \geq LLN 그리고 기준선에 비해 $\leq 10\%$의 절대 감소로 정의됨), 의뢰자 의학 모니터 승인 후 1 감소된 비니메티닙 용량 수준 b 에서 치료를 재개한다. 비니메티닙을 재개하고 2 주 후, 12 주 동안 4 주 마다 그리고 프로토콜에 따라 후속적으로 LVEF 를 모니터링한다 • LVEF 가 ≤ 21 일 이내에 회복되지 않는 경우, 비니메티닙을 영구적으로 중단한다. 해결시까지 또는 최대 16 주 동안 LVEF 를 면밀히 모니터링한다
<p>등급 3 - 4</p>	<p>비니메티닙을 영구적으로 중단한다. 해결시까지 또는 최대 16 주 동안 LVEF 를 면밀히 모니터링한다 비고: 기준선에 비해 >10%의 LVEF 절대 감소 및 LVEF < 50% 또는 LLN 인 환자의 경우 ECHO 및/또는 MUGA 스캔의 사본이 의뢰자에게 제공되도록 요청할 수 있다.</p>
<p>CK 증가</p>	
<p>등급 1-2</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙의 용량을 유지한다. 환자에게 수분이 적절하게 공급되는지 확인한다. CK 및 혈청 크레아티닌을 면밀히 모니터링한다</p> <ul style="list-style-type: none"> • 총 CK $\geq 3 \times$ ULN 인 경우, 혈중 또는 소변 중 CK 동종효소 및 미오글로빈을 측정한다
<p>등급 3 신장 손상 없이 > 5.0 - 10.0 x ULN (즉, 혈청 크레아티닌 < 1.5 x ULN 또는 1.5 x 기준선)</p>	<p>무증상인 경우, 엔코라페닙 및 비니메티닙의 투약을 유지한다. 환자에게 수분이 적절하게 공급되는지 확인한다. 혈중 또는 소변 중 동종효소 및 미오글로빈 및 혈청 크레아티닌을 모니터링하고 측정한다</p> <p>증상이 있는 경우 (근육 통증/연축/근육 쇠약), 엔코라페닙의 투약을 유지하고 CTCAE 등급 ≤ 1 로 될 때까지 비니메티닙의 투약을 중단하고 면밀히 모니터링한 다음:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 21 일 이내 해결되는 경우, 엔코라페닙의 용량을 유지하고

[0476]

<p>최악의 독성 CTCAE, v.4.03 등급 (달리 특정이 없는 경우*)</p>	<p>엔코라페닐 (이중 실험군 및 삼중 실험군) 및 비니메티닐 (삼중 실험군)에 관한 용량 변경</p>
	<p>1 감소된 비니메티닐 용량 수준^b에서 치료를 재개한다</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 21 일 이내에 해결되지 않는 경우, 엔코라페닐의 용량을 유지하고 비니메티닐을 영구적으로 중단한다
<p>등급 4 신장 손상 없음 (즉, 혈청 크레아티닌 < 1.5 × ULN 또는 1.5 × 기준선)</p>	<p>무증상인 경우, 엔코라페닐의 용량을 유지하고 비니메티닐의 투약을 중단한다. 환자에게 수분이 적절하게 공급되는지 확인한다. 혈중 또는 소변 중 동종효소 및 미오글로빈 및 혈청 크레아티닌을 모니터하고 측정한다</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 21 일 이내 해결되는 경우, 엔코라페닐의 용량을 유지하고 1 감소된 비니메티닐 용량 수준^b에서 치료를 재개한다 • ≤ 21 일 이내에 해결되지 않는 경우, 엔코라페닐의 용량을 유지하고 비니메티닐을 영구적으로 중단한다 <p>증상이 있는 경우 (근육 통증/연축/근육 쇠약), 엔코라페닐의 용량을 유지하고 비니메티닐을 영구적으로 중단한다</p>
<p>등급 3 또는 4 신장 손상 있음 (즉, 혈청 크레아티닌 ≥ 1.5 × ULN 또는 1.5 × 기준선)</p>	<p>CTCAE 등급 < 1 또는 기준선 수준으로 될 때까지 엔코라페닐 및 비니메티닐의 투약을 중단한다. 환자에게 수분이 적절하게 공급되는지 확인한다. 혈중 또는 소변 중 동종효소 및 미오글로빈 및 혈청 크레아티닌을 면밀히 모니터하고 측정한다 다음:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 21 일 이내에 해결되는 경우, 1 감소된 엔코라페닐 및 비니메티닐 용량 수준^b에서 치료를 재개하는 것을 고려한다 • ≤ 21 일 이내에 해결되지 않는 경우, 엔코라페닐 및 비니메티닐을 영구적으로 중단한다 <p>2 차 조치:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 엔코라페닐 및 비니메티닐을 영구적으로 중단한다
<p>심장 연구 - QT 간격 QTcF 값의 연장</p>	
<p>치료 중 QTcF > 500 ms 이고 치료 전 값으로부터의 변화가 ≤ 60 ms 로 유지됨</p>	<p>1 차 조치:</p> <ul style="list-style-type: none"> • QTcF < 500 ms 이 될 때까지 엔코라페닐 및 비니메티닐의 투약을 일시적으로 중단한다. 그 후 1 감소된 엔코라페닐 및 비니메티닐 용량 수준^b에서 치료를 재개한다 <p>2 차 조치:</p>

[0477]

<p>최악의 독성 CTCAE, v.4.03 등급 (달리 특정이 없는 경우*)</p>	<p>엔코라페닐 (이중 실험군 및 삼중 실험군) 및 비니메티닐 (삼중 실험군)에 관한 용량 변경</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • QTcF < 500 ms 이 될 때까지 엔코라페닐 및 비니메티닐 치료의 투약을 일시적으로 중단한다. 그 후 1 감소된 엔코라페닐 및 비니메티닐 용량 수준^b에서 치료를 재개한다 <p>3 차 조치:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 엔코라페닐 및 비니메티닐을 영구적으로 중단한다
<p>치료 중 QTcF 증가는 모두 > 500 ms 이고 치료 전 값으로부터의 변화는 > 60 ms 이다</p>	<p>엔코라페닐 및 비니메티닐을 영구적으로 중단한다</p>
<p>발진 [세록시탐 용량 변경 참고 (표 13)]</p>	
<p>등급 1</p>	<p>엔코라페닐 및 비니메티닐의 용량 수준을 유지한다 초기 발진 치료 섭생이 아직 시작되지 않았다면 초기 발진 치료 섭생을 개시하고 발진을 면밀히 모니터링하여야 한다</p>
<p>등급 2</p>	<p>1 차 조치:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 엔코라페닐 및 비니메티닐의 용량 수준을 유지한다 • 초기 발진 치료 섭생이 아직 시작되지 않았다면 초기 발진 치료 섭생을 개시하고 발진을 면밀히 모니터링하여야 한다 • ≤ 14 일 이내 재평가한다. 발진이 악화되거나 개선되지 않는 경우, 등급 ≤ 1 이 될 때까지 엔코라페닐 및 비니메티닐의 투약을 중단한다. 그 후 현재 엔코라페닐 및 비니메티닐 용량 수준에서 치료를 재개한다. 피부염 여드름양에 대해, 시험자 판단으로, 발진이 엔코라페닐과 관련없는 것으로 생각되는 경우 엔코라페닐 치료가 유지될 수 있다. 엔코라페닐 치료가 유지되고 8 일 이내 개선이 없는 경우, 엔코라페닐의 투약을 중단한다 <p>2 차 조치:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 14 일 이내 재평가한다. 발진이 악화되거나 개선되지 않는 경우,

[0478]

<p>최악의 독성 CTCAE, v.4.03 등급 (달리 특정이 없는 경우^{a)})</p>	<p>엔코라페닐 (이중 실험군 및 삼중 실험군) 및 비니메티닐 (삼중 실험군)에 관한 용량 변경</p>
	<p>등급 ≤ 1 이 될 때까지 엔코라페닐 및 비니메티닐의 투약을 중단한다. 그 후 현재 엔코라페닐 용량 수준 및 1 감소된 비니메티닐 용량 수준^b에서 치료를 재개한다. 피부염 여드름양 발진에 대해, 시험자 판단으로, 발진이 엔코라페닐과 관련없는 것으로 생각되는 경우 엔코라페닐 치료가 유지될 수 있다. 엔코라페닐 치료가 유지되고 8 일 이내 개선이 없는 경우, 엔코라페닐의 투약을 중단한다</p>
<p>등급 3</p>	<p>1 차 조치:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 등급 ≤ 1 로 될 때까지 엔코라페닐 및 비니메티닐의 투약을 중단한다. 매주 재평가한다. 그 후 현재 엔코라페닐 및 비니메티닐 용량 수준에서 치료를 재개한다. • 피부과 의사에게 의뢰를 고려하고 피부과 의사의 권고에 따라 발진을 관리한다. <p>2 차 조치:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 등급 ≤ 1 로 될 때까지 엔코라페닐 및 비니메티닐의 투약을 중단한다. 그 후 1 감소된 엔코라페닐 및 비니메티닐 용량 수준^b에서 치료를 재개한다. 시험자 판단으로, 발진이 엔코라페닐과 관련없는 것으로 생각되는 경우, 동일한 용량 수준에서 엔코라페닐 치료를 재개한다 • 피부과 의사에게 의뢰를 고려하고 피부과 의사의 권고에 따라 발진을 관리한다.
<p>등급 4</p>	<p>엔코라페닐 및 비니메티닐^c을 영구적으로 중단한다</p>
<p>수족 피부 반응 (HFSR)/손바닥-발바닥 홍반성각각이상 중후군^d (엔코라페닐만 용량 조절)</p>	
<p>등급 1</p>	<p>엔코라페닐의 용량을 유지한다. 증상 경감을 위해 국소 요법과 같은 보조 조치들을 즉각적으로 실시한다. 생활 방식 변경 지침을 제공한다.</p>
<p>등급 2</p>	<p>1 차 조치:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 엔코라페닐의 용량을 유지하고 HFSR 을 면밀히 모니터링하여야 한다. 증상 경감을 위해 국소 요법과 같은 보조 조치들을 즉각적으로

[0479]

<p>최악의 독성 CTCAE, v.4.03 등급 (달리 특정이 없는 경우*)</p>	<p>엔코라페닙 (이중 실험군 및 삼중 실험군) 및 비니메티닙 (삼중 실험군)에 관한 용량 변경</p>
	<p>실시한다. 생활 방식 변경 지침을 제공한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 14 일 이내 개선이 없는 경우, 등급 ≤ 1 이 될 때까지 엔코라페닙의 투약을 중단한다. 현재 용량 수준의 엔코라페닙 치료를 재개한다. 증상 경감을 위해 국소 요법과 같은 보조 조치들을 지속한다. 생활 방식 변경 지침을 제공한다. <p>추가 조치:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 시험자 재량으로 엔코라페닙 치료를 유지 또는 중단할 수 있다. 증상 경감을 위해 국소 요법과 같은 보조 조치들을 지속한다. 생활 방식 변경 지침을 제공한다. • 시험자 판단에 따라 엔코라페닙의 투약을 중단한 경우, 등급 ≤ 1 이 될 때까지 중단한다. 시험자 재량에 따라 동일 용량 수준 또는 1 감소된 용량 수준^b의 엔코라페닙 치료를 재개한다.
<p>등급 3</p>	<p>1 차 또는 추가 조치:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 등급 ≤ 1 로 될 때까지 엔코라페닙의 투약을 중단한다. 증상 경감을 위해 국소 요법과 같은 보조 조치들을 즉각적으로 실시한다. 생활 방식 변경 지침을 제공한다. 환자를 매주 재평가한다. 그 후 1 감소된 엔코라페닙 용량 수준^b에서 치료를 재개한다 • 피부과 의사에게 의뢰를 고려하고 피부과 의사의 권고에 따라 HFSR 을 관리한다. <p>> 3 차 조치:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 등급 ≤ 1 이 될 때까지 엔코라페닙의 투약을 중단하고, 1 감소된 용량 수준^b 에서 엔코라페닙 치료를 재개하거나 엔코라페닙을 영구적으로 중단하는 것을 시험자 재량으로 결정하여야 한다.
<p>SCC, KA 및 기타 의심되는 피부 병변 (엔코라페닙만 용량 조절)</p>	
<p>등급 ≤ 3</p>	<p>엔코라페닙의 용량을 유지한다 (용량 중단 또는 변경은 불필요하다). SCC, KA, 및 기타 의심되는 피부 병변 (예컨대, 새로운 일차 흑색종)의 치료는 연구소 관례에 따라 이루어져야 한다.</p>
<p>선사</p>	

[0480]

<p>최악의 독성 CTCAE, v.4.03 등급 (달리 특정이 없는 경우^{a)})</p>	<p>엔코라페닙 (이중 실험군 및 삼중 실험군) 및 비니메티닙 (삼중 실험군)에 관한 용량 변경</p>
<p>합병증없음 등급 1-2</p>	<p>엔코라페닙의 용량을 유지한다. 등급 ≤ 1 이 될 때까지 비니메티닙의 일시적 중단을 고려한다. 그 후 현재 비니메티닙 용량 수준에서 치료를 재개한다</p>
<p>합병증있음 등급 1-2</p>	<p>등급 ≤ 1 이 될 때까지 엔코라페닙의 일시적 중단을 고려한다. 그 후 현재 엔코라페닙 용량 수준에서 치료를 재개한다. 등급 ≤ 1 로 될 때까지 비니메티닙의 투약을 중단한다. 그 후 1 감소된 비니메티닙 용량 수준^{b)}에서 치료를 재개한다.</p>
<p>등급 3-4</p>	<p>등급 ≤ 1 로 될 때까지 엔코라페닙 및 비니메티닙의 투약을 중단한다. 그 후 시험자 판단으로, 독성이 엔코라페닙과 관련없는 것으로 생각되는 경우, 현재 엔코라페닙 용량 수준 또는 1 감소된 엔코라페닙 용량 수준^{b)}의 치료를 재개한다. 1 감소된 비니메티닙 용량 수준^{b)}에서 치료를 재개한다.</p>
<p>구역질/구토</p>	
<p>등급 1-2</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙의 용량 수준을 유지한다. 항구토 조치를 즉각적으로 실시한다.</p>
<p>등급 3</p>	<p>등급 ≤ 1 로 될 때까지 엔코라페닙 및 비니메티닙의 투약을 중단한다. 그 후 1 감소된 엔코라페닙 용량 수준^{b)}에서 치료를 재개한다. 시험자 판단으로, 독성이 비니메티닙과 관련없는 것으로 생각되는 경우, 현재 용량 또는 1 감소된 용량 수준^{b)}에서 비니메티닙 치료를 재개한다. 비고: ≥ 등급 3 구토 또는 등급 3 구역질에 대해, 해당 구토 또는 구역질이 (로컬 연구소 관례에 따라) 최적의 항구토제로 제어될 수 없는 경우에만, 엔코라페닙 및 비니메티닙의 투약을 중단한다</p>
<p>등급 4</p>	<p>엔코라페닙 및 비니메티닙^{c)}을 영구적으로 중단한다</p>

[0481]

최악의 독성 CTCAE, v.4.03 등급 (달리 특정이 없는 경우*)	엔코라페닙 (이중 실험군 및 삼중 실험군) 및 비니메티닙 (삼중 실험군)에 관한 용량 변경
간질성 폐 질환/폐렴	
등급 1	엔코라페닙 및 비니메티닙의 용량 수준을 유지한다. 매주 모니터링한다.
등급 2	엔코라페닙의 용량을 유지한다. 최대 3 주 동안 비니메티닙을 보류한다. 등급 0 또는 1로 개선되는 경우, 1 감소된 비니메티닙 용량 수준에서 치료를 재개한다. 3 주 이내 개선되지 않는 경우, 비니메티닙을 영구적으로 중단한다.
등급 3-4	비니메티닙을 영구적으로 중단한다.
(엔코라페닙 및/또는 비니메티닙과 관련있는 것으로 의심되는) 모든 기타 유해 사례	
등급 1-2	해당 유해 사례가 지속적 등급 2 AE 이고 특정 요법에 대한 반응이 아닌 경우, 필요에 따라 엔코라페닙 및 비니메티닙의 중단 또는 감소를 고려한다
등급 3	등급 ≤1 또는치료 전/기준선 수준으로 될 때까지 엔코라페닙 및 비니메티닙의 투약을 중단한다. ≤ 21 일 이내 해당 유해 사례가 해결되지 않는 경우, 연구 약물은 시험자의 재량에 따라 1 감소된 용량 수준 ^b 에서 재개될 수 있다.
등급 4	엔코라페닙 및 비니메티닙 ^c 을 영구적으로 중단한다

* NCI CTCAE 에 따르지 않음

^b 엔코라페닙에 대해 75 mg QD 미만, 그리고 비니메티닙에 대해 15 mg BID 미만으로 용량
감소는 허용되지 않음.

^c 망막 사례, 후방 포도막염, RVO 에 대해 안과 모니터링 권고됨; 추가로 특정 망막 영상술
(예컨대 안구 광간섭 단층촬영, 형광물질 혈관조영술)로 평가. 망막 사례들에 관한 진단은
증상들의 유무, 시력 평가 및 OCT 관찰로 뒷받침되어야 함.

^d 간 전이 및 기준선 LFT 상승시 참여한 환자들에 대해.

^e 손바닥 또는 발바닥의 발적, 현저한 불편함, 팽윤, 및 저림으로 특징되는 장애.

^f 등급 4 AE 의 환자는, AE 가 약물 중단 28 일 이내에 등급 ≤ 1로 회복되는 경우 그리고, 시험자
및 의뢰자의 의학 모니터 의견으로, 해당 유해 사례가 삶을 위협하지 않고 환자를 AE 재발에
관해 관리하고 모니터링 할 수 있는 경우, 보다 낮은 용량 수준에서 치료를 재개할 수 있다. > 28 일
기간의 치료 중단이 필요한 환자들은 연구 약물을 영구적으로 중단하여야 한다.

^g 총 빌리루빈을 지칭한다.

[0482]

세특시삽에 대한 용량 변경

[0483]

세특시삽 치료-관련 AE의 발생에 근거한 세특시삽에 대하여 권장되는 용량 변경을 표 1에 요약한다.

[0484]

[0485] 표 13: 세특시맵-관련 유해 사례에 대해 권장되는 용량 변경

최악의 독성 CTCAE, v.4.03 등급	요법 주기 중 세특시맵에 대한 용량 변경
주입 반응	세특시맵이 주입되는 동안 주입 반응이 발생하는 경우, 주입을 즉시 중단하여야 하며 환자를 평가하여야 한다.
등급 1 또는 2	시험자 재량으로 중단된 주입을 재시작 및 완료한다. 주입은 감소된 속도로 재시작되어야 한다. 연구소 기준에 따라 주입을 재시작할 때 추가 예비약물, 가령, 항히스타민제 또는 저용량 전신 코르티코스테로이드제가 투여될 수 있다. 모든 후속 주입들 또한 감소된 속도로 투여되어야 한다.
등급 3 또는 4	세특시맵을 영구적으로 중단한다
발진 [엔코라페넬 및/또는 비니메티넬 용량 변경 참고 (표 12)]	
등급 1 또는 2	용량 수준을 유지하고; 적절한 요법 (가령, 항히스타민제, 국소 코르티코스테로이드제, 및 저용량 전신 코르티코스테로이드제) 실시를 고려한다
등급 3, 요법에도 불구하고	≤ 등급 2로 될 때까지 투약을 생략한 다음: <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 7 일 (또는 여드름양 발진의 경우 ≤ 14 일) 이내 해결되는 경우, 용량 수준을 유지한다 • 적절한 피부 독성 요법에도 불구하고 ≤ 7 일 (또는 여드름양 발진의 경우 ≤ 14 일) 이내 해결되지 않는 경우, 세특시맵을 영구적으로 중단한다
등급 3 재발	≤ 등급 2로 될 때까지 투약을 생략한 다음: <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 7 일 (또는 여드름양 발진의 경우 ≤ 14 일) 이내 해결되는 경우,1 용량 수준을 감소시킨다 • 적절한 피부 독성 요법에도 불구하고 ≤ 7 일 (또는 여드름양 발진의 경우 ≤ 14 일) 이내 해결되지 않는 경우, 세특시맵을 영구적으로 중단한다 • 3차 재발 후 (4차 발생시) 세특시맵을 영구적으로 중단한다
등급 4, 피부 독성 요법에도 불구하고	세특시맵을 영구적으로 중단한다

[0486]

[0487] 실시예 3

[0488] 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에티옥시)-아마이드의 제조

[0489] 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에티옥시)-아마이드의 제조는 PCT 특허출원 공개공보 제 WO 2014/063024에 다음과 같이 기재되어 있다.

[0490] 실온의 건조 용기에서, 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드를 메탄올/THF/물 (35/35/30 w/w/w)의 예비혼합 용매 용액에 추가 하였다. 현탁액을 내부 온도 53-55℃로 가열하였으며; 생성된 용액을 내부 온도 53-56℃에서 침층 막 여과에 의해 (종이 필터 및 PTFE 막을 통해) 고온 여과하였다. 맑은 용액을 교반하고, 47-48℃로 냉각시키고, 종결정 현탁액 (즉, 물에서 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드의 종결정, 10% m/m)을 추가하였다 (0.2 내지 0.5%의 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드가 산출 질량으로 예상되었다). 약 20 분 후, 25 시간 이내에 물을 서서히 추가하여 (15 시간 이내 33.3% 그리고 10 시간 이내 66.6%이며 물 추가 후 최소한 10분 교반), 최종 비율의 메탄올/THF/물을 얻었다 (20/20/60

w/w). 물을 추가한 후, 10 시간 이내에 현탁액을 내부 온도 3-5℃로 냉각시키고 0.5 시간 동안 교반하였다. 백색 현탁액을 소결 유리 너चे (75 mL, 직경 = 6 cm, 공극 3) 흡인 필터를 통해 여과시키고 얼음처럼 차가운 메탄올/THF/물 (2-4℃에서 15/15/70 w/w)로 1회, 얼음냉수 (2-4℃)로 2회 세척하였다. 20℃의 진공 오븐 건조기에서 10 시간 동안, 그 후 40℃에서 10 시간 동안, 그 다음 60℃에서 최소한 12 시간 동안 < 10 mbar 압력으로 건조시켜, roviding 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드를 제공하며, 이는 도 8의 XRPD 패턴으로 구별될 수 있다.

[0491] 실시예 4

[0492] 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드의 제약학적 조성물

[0493] 결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드를 표 14에 지시된 바와 같이 제조하였다:

[0494] 표 14

제제		형태 1 (중량%)	형태 1 (mg/단위)	형태 2 (중량%)	형태 2 (mg/단위)
정제 코어					
결정형 6-(4-브로모-2-플루오로페닐아미노)-7-플루오로-3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-카르복실릭 애시드 (2-하이드록시에폭시)-아마이드 (화합물 B)		6.25%	15	10.00%	15.00
락토스 모노하이드레이트	충전제	55.63%	133.5	55.62%	83.43
미세결정질 셀룰로오스	충전제	35.13%	84.3	31.37%	47.06
크로스카멜로스 소듐	붕해제	2.00%	4.8	2.00%	3
마그네슘 스테아레이트	윤활제	0.75%	1.8	0.75%	1.13
콜로이드 실리컨 다이옥사이드 / 실리카, 콜로이드 무수물 (예컨대, Aerosil 200®)	활택제	0.25%	0.6	0.25%	0.38
합계:			240		150
정제 코팅					
정제 코어 (상기)		100%		100%	
Opadry II (황색)®**	필름 코트	3.50%	8.4	3.50%	8.4
관류용 무균수***	용매		--		--

[0495] * 약물 물질의 중량은 분석된 값에 기초하여 건조 물질(100%)에 근거하여 정한다. 중량 차이는 락토스 모노하이드레이트의 양에 따라 조절된다.

[0497] ** Opadry II는 무균수와 조합되어 12% w/w의 Opadry II (85F) 필름 코트 현탁액을 생성한 다음, 코어 정제에 분사된다.

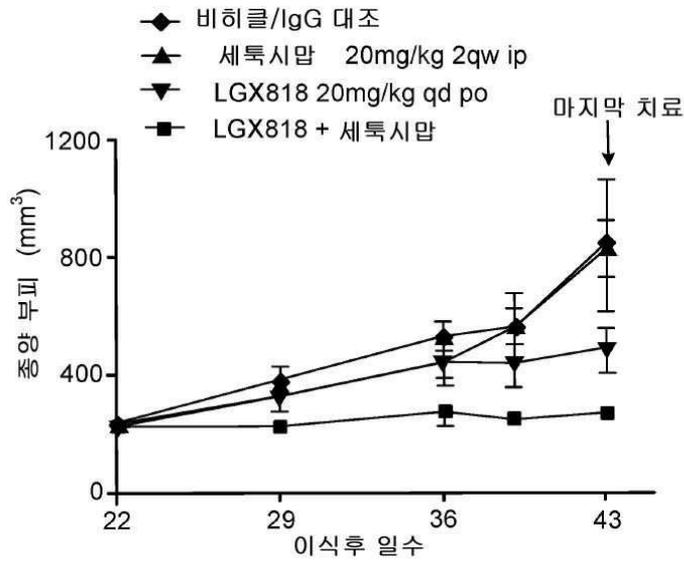
[0498] *** 가공하는 중에 제거됨

[0499]

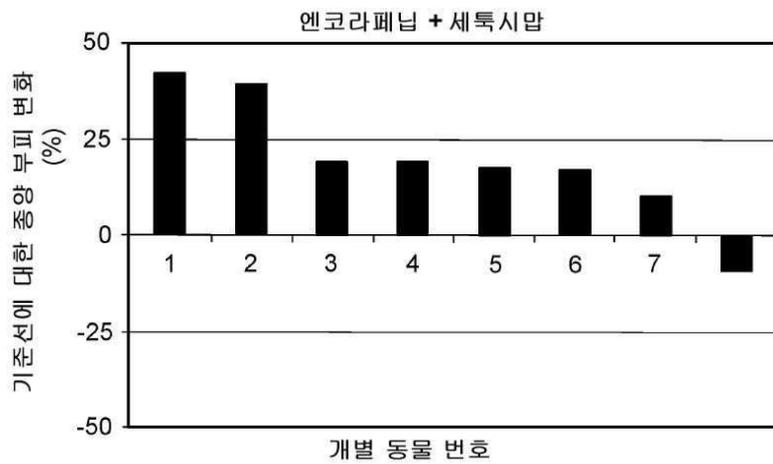
정제 코어 성분들을 혼합시, 제약학적 조성물은 직접 타정에 의해 정제 형태로 변환된다. 성형된 정제는 상기 제공된 정제 코팅으로 추가 코팅될 수 있다.

도면

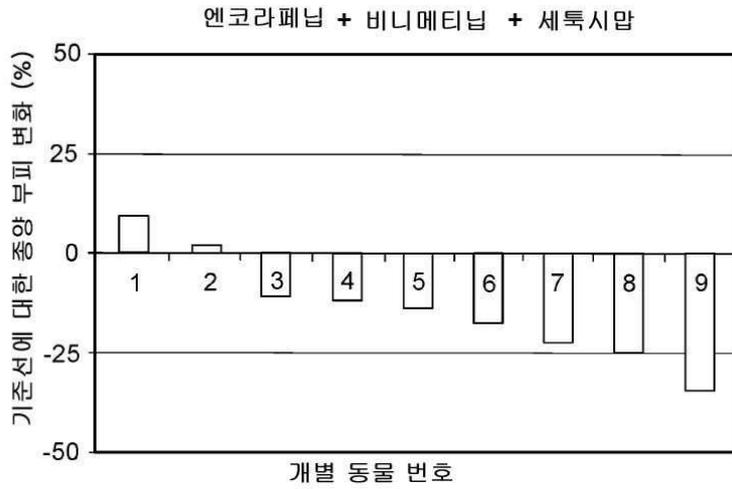
도면1a



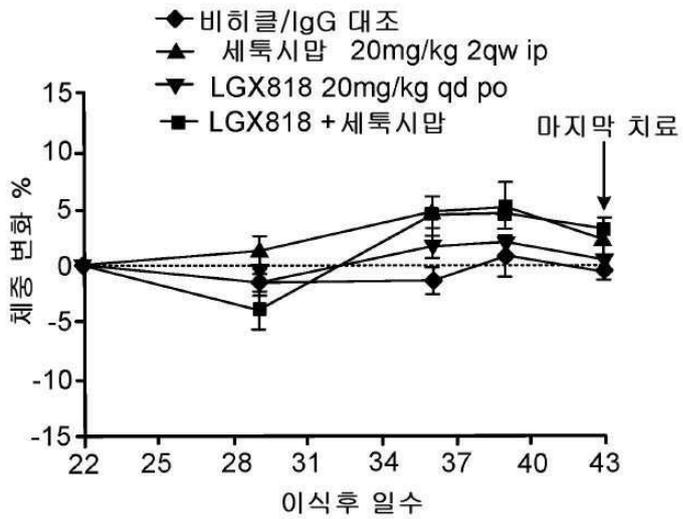
도면1b



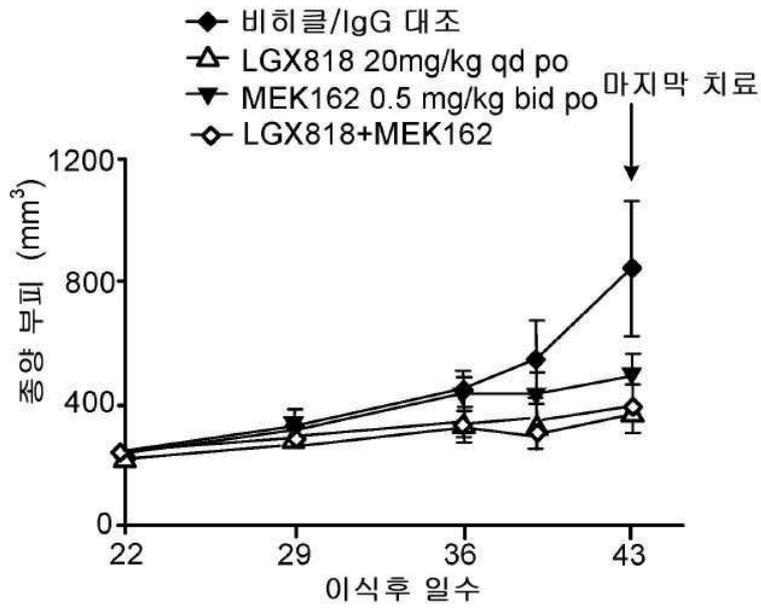
도면1c



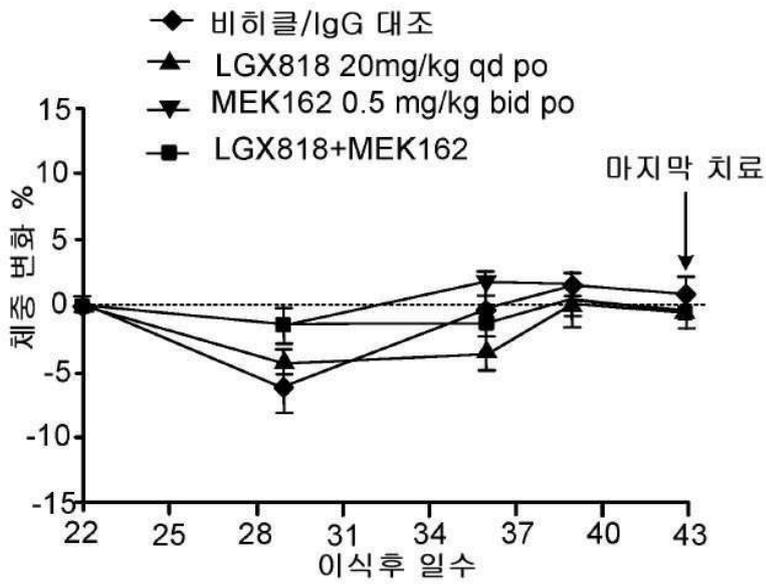
도면2



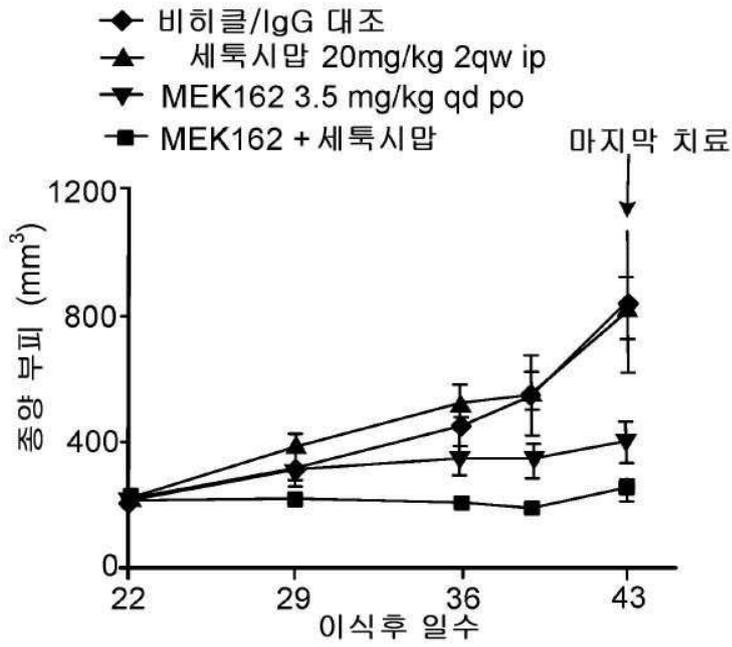
도면3



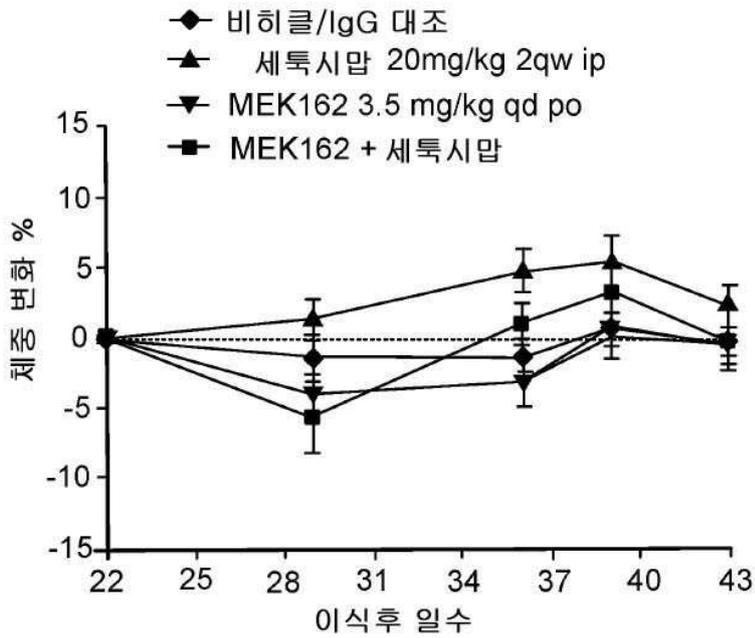
도면4



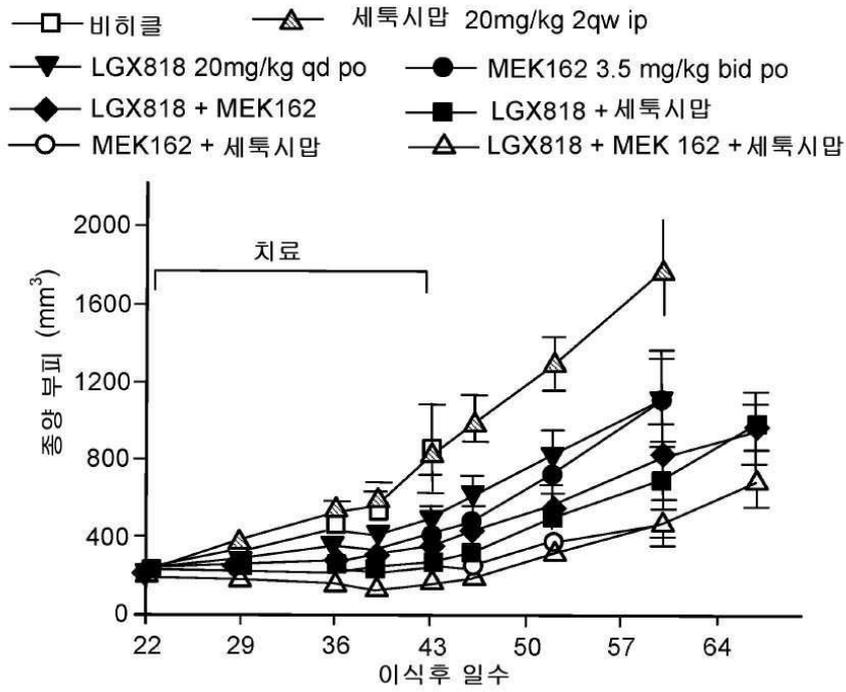
도면5



도면6



도면7



도면8

