



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0002557  
(43) 공개일자 2025년01월07일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)<br/>A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 31/519 (2013.01)<br/>A61K 31/4709 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7038308</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년04월27일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년11월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/061079</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/209073<br/>국제공개일자 2023년11월02일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>22305636.7 2022년04월28일<br/>유럽특허청(EPO)(EP)<br/>22306602.8 2022년10월21일<br/>유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인<br/>인쉴름 (앵스띠뛰 나쉴리오날 드 라 쟝떼 예 드 라<br/>호쉴르슈 메디칼)<br/>프랑스공화국, 에프-75013 빠리, 튀 드 톨비악<br/>101<br/>상뜨로 나쇼날 드 라 러쉴르쉴 상띠피크<br/>프랑스 파리 에프-75016 튀 미셀 앙즈 3<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(72) 발명자<br/>칼베이학, 올리비에<br/>프랑스, 31037 톨루즈, 아브뉴 위베르 꾸리앙 2,<br/>인쉴름 - 위1037 - 쉐에르쉴떼<br/>파브르, 질<br/>프랑스, 31037 톨루즈, 아브뉴 위베르 꾸리앙 2,<br/>인쉴름 - 위1037 - 쉐에르쉴떼<br/>드라에, 셸리아<br/>프랑스, 31037 톨루즈, 아브뉴 위베르 꾸리앙 2,<br/>인쉴름 - 위1037 - 쉐에르쉴떼</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인오리진</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 12 항

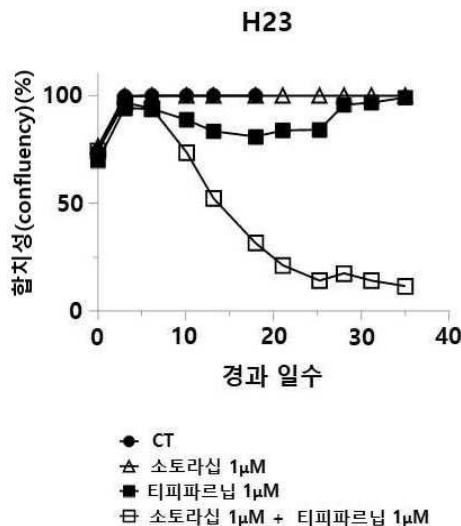
(54) 발명의 명칭 암의 치료를 위한 RAS 억제제 및 파르네실트랜스퍼라제 억제제의 조합

(57) 요약

폐암은 전세계적으로 암 사망의 주요 원인이다. 전이성 비-소 세포 폐암(metastatic non-small-cell lung cancer; NSCLC)은 최근이 2개의 연이은 타개책으로 혜택을 받아 왔다: 표적화된 치료요법의 발달을 유도하는, 종양유전자 드라이버(oncogene driver), 예를 들면, KRAS 돌연변이의 확인, 및 면역 체크포인트 억제제(immune

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1a



checkpoint inhibitor)의 발달을 유도하는 암 면역성 주기의 이해. KRASG12C 돌연변이는 비-소 세포 폐암 (NSCLC) 환자의 대략 13%에서 발견될 수 있으며 역사적으로 불량한 예후와 관련되었다. 오늘날, 제II 상 시험으로부터의 데이터는 적어도 하나의 표준 치료법(standard-of-care therapy)에서 질환이 진행된 이러한 변경을 지닌 진행된 단계의 NSCLC 환자에 대한 신규한 KRASG12C-특이적인 억제제 소토라십의 효능을 입증한다. 그러나, Ras 억제제에 대한 내성이 발생할 수 있고 상기 내성을 제한하기 위한 새로운 치료학적 방안을 확인할 필요성이 존재한다는 것을 예측할 수 있다. 본 발명자들은, 단독으로 사용하는 경우, 소토라십 및 티피라르닙은 G12C KRAS 돌연변이체를 가지는 폐암 세포에 유의적인 항-종양 효과를 나타내지 않았지만, 조합은 세포 사멸을 잠재적으로 유도하였는데, 이는 이들 약물 사이의 상승효과를 시사한다는 것을 보여준다. 따라서, 본 발명은 암을 치료하기 위한 Ras 억제제와 파르네실트랜스퍼라제 억제제의 조합에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

(71) 출원인

**앵스띠뛰 끌로디우스 헤고**

프랑스공화국, 31100 툴루즈, 아브뉴 이렌느 줄리  
오-꾸리 1

**위니베르씨떼 툴루즈 3 - 뿔 싸바띠에**

프랑스 31400 툴루즈 루트 드 나르본느 118

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

대상체에서 암을 치료하는 방법으로, Ras 억제제 및 파르네실트랜스퍼라제 억제제를 포함하는 치료학적으로 유효한 조합을 이를 필요로 하는 대상체(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 2

대상체에서 Ras 억제제에 대해 내성인 암의 발달을 지연 및/또는 방지하는 방법으로서, 대상체에게 파르네실트랜스퍼라제 억제제와 함께 Ras 억제제를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 3

대상체에서 Ras 억제제에 대해 내성인 암을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 파르네실트랜스퍼라제 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 4

암을 앓고 있는 대상체에서 투여된 Ras 억제제에 대한 내성을 방지하는 방법으로서, 대상체에게 치료학적 유효량의 파르네실트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 5

암 존속성 세포(cancer persistent cell)의 증식을 억제 또는 방지함으로써, 암 재발 및/또는 Ras 억제제를 사용한 치료요법에 대한 후천적 내성의 출현(emergence)을 방지하거나 지연시키기 위한 파르네실트랜스퍼라제 억제제의 용도.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  
환자는 돌연변이된-Ras 암을 앓고 있는, 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,  
환자는 G12C KRAS 돌연변이체를 가지고 있는, 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  
Ras 억제제는 소토라십(sotorasib)인, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,  
암은 백혈병, 림프종, 육종, 흑색종, 및 두경부, 신장, 난소, 췌장, 전립선, 갑상선, 폐, 식도, 유방, 방광, 뇌, 결장직장, 간, 및 자궁경부의 암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,  
대상체는 비-소 세포 폐암(non-small cell lung cancer)을 앓고 있는, 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,  
파르네실트랜스퍼라제 억제제는 티피파르닙(tipifarnib)인, 방법.

**청구항 12**

특히 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 파르네실트랜스퍼라제 억제제 및 Ras 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 키트(부분 키트).

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 의학, 특히 종양학 분야에 속한다.

**배경 기술**

[0002] 폐암은 전 세계적으로 암 사망의 주요 원인이다. 전이성 비-소 세포 폐암(metastatic non-small-cell lung cancer; NSCLC)은 최근이 2개의 연이은 타개책, 즉 표적화된 치료요법의 발달을 유도하는, 종양유전자 드라이버(oncogene driver), 예를 들면, KRAS 돌연변이의 확인, 및 면역 체크포인트 억제제(immune checkpoint inhibitor)의 발달을 유도하는 암 면역성 주기의 이해,로 혜택을 받아 왔다. KRASG12C 돌연변이는 비-소 세포 폐암(NSCLC) 환자의 대략 13%에서 발견될 수 있으며 역사적으로 불량한 예후와 관련되었다. 오늘날, 제II 상 시험으로부터의 데이터는 적어도 하나의 표준 치료법(standard-of-care therapy)에서 질환이 진행된 이러한 변경을 지닌 진단된 단계의 NSCLC 환자에 대한 신규한 KRASG12C-특이적인 억제제 소토라십의 효능을 입증한다. 그러나, Ras 억제제에 대한 내성은 다른 표적화된 치료요법(예컨대, EGFR)의 경우와 같이 발생할 수 있고 상기 내성을 제한하기 위한 새로운 치료학적 방안을 확인할 필요성이 존재한다는 것을 예측할 수 있다. 최근에, 파르네실트랜스퍼라제 억제제 EGFR-돌연변이체 NSCLC에서 오시메티닙에 대한 적응할 수 있는 내성을 극복하는 것으로 밝혀졌다(Sarah Figarol, Céilia Delahaye, Kémi Gence, Raghda Asslan, Sandra Pagano, Claudine Tardy, Jacques Colinge, Jean-Philippe Villemin, Antonio Maraver, Irene Ferrer, Luis Paz-Ares, Isabelle Lajoie-Mazenc, Estelle Clermont, Anne Casanova, Anne Pradines, Julien Mazières, Olivier Calvayrac, Gilles Favre; Farnesyltransferase inhibition overcomes the adaptive resistance to osimertinib in EGFR-mutant NSCLC; bioRxiv 2022.04.01.486707; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.04.01.486707>).

**발명의 내용**

[0003] 본 발명은 청구범위에 의해 정의된다. 특히, 본 발명은 암을 치료하기 위한 Ras 억제제와 파르네실트랜스퍼라제 억제제의 조합에 관한 것이다.

[0004] 주요 정의:

[0005] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**Ras**"는 당해 분야에서 이의 일반적인 의미를 가지며 단백질의 Ras 계열의 임의의 구성원 또는 이의 돌연변이체를 나타낸다. Ras 계열 단백질은 HRAS, KRAS 및 NRAS, 뿐만 아니라 이러한 서브 계열(subfamily)의 다른 구성원: DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; RRAS2를 또한 포함하나, 이에 제한되지 않는다(Wennerberg et al, The Ras superfamily at a glance, J. Cell. Sci., 2005, 118 (Pt 5), 843-846).

[0006] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**돌연변이된-Ras 암**"은 암 세포가 Ras 단백질내 활성화 돌연변이를 포함하는 암을 지칭한다.

[0007] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**Ras 돌연변이**"는 ras 유전자 또는 Ras 단백질 내 활성화 돌연변이를 지칭한다. Ras 돌연변이는 상응하는 Ras 단백질의 활성화를 야기하는 ras 유전자 중 하나의 DNA 서열 내 유전적 변경, 또는 이의 활성화를 야기하는 Ras 단백질의 아미노산 서열 내 변경 중 어느 하나를 지칭할 수 있다. 특히, Ras 돌연변이는 KRAS 돌연변이이다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**KRAS 돌연변이**"는 KRAS(이는 또한 KRAS2 또는

RASK2로서 지칭될 수 있다) 유전자 내 임의의 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 예를 들면, KRAS 돌연변이는 유전자의 엑손 3 또는 엑손 4에 위치한다. KRAS 돌연변이의 예는 G12C, G12D, G13D, G12R, G12S, 및 G12V를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. KRAS는 인간 암에서 일반적으로 돌연변이된 종양유전자 중 하나이다. 특히, KRAS 돌연변이는 종양의 30 내지 40%에서 발견되며 APC와 함께 결장직장 암의 개시에 포함된 체세포 변경 중 하나를 나타낸다. 이러한 돌연변이는 발암 과정에서 조기에 발생하며, 질환 진행의 다양한 단계, 예를 들면, 절전이(node involvement) 및 전이 확산(metastatic spread)에서 유지된다. 다수의 환자를 포함하는 최근의 연구는 돌연변이된 KRAS가 결장직장 암 진행에서 악화된 결과와 관련되어 있고, 효과는 제II 및 제III 단계 질환에서 보다 확연함이 입증되었다(Nash, et al, Ann. Surg. Oncol, 17: 416- 424, 2010). 동일한 그룹은 다른 연구에서(Nash, et al, Ann. Surg. Oncol, 17: 572-578, 2010), KRAS 돌연변이가 결장직장 간 전이의 보다 신속하고 공격적인 전이성 거동과 관련되어 있음을 나타내었다. 또한, KRAS 돌연변이는 전이성 결장직장 암에서 상피-성장 인자 수용체(EGFR)-표적화 치료요법에 대한 치료 실패 및 약물 내성을 유도하는 것으로 보고되었다. KRAS 돌연변이는 세톡시맵(Erbitux®) 및 파니투무맵(Vectibix®) 둘 다에 대한 내성을 부여한다(Allegra et al, J. Clin. Oncol, 27: 2091 -2096, 2008; Linardou et al, Lancet Oncol, 9: 962-972, 2008). NRAS에서 다수의 돌연변이는 공지되어 있고 전형적으로 Q61R, Q61K, Q61H, Q61L, Q61N, Q61E, Q61P, A146T, A146P, 또는 A146V를 포함한다.

[0008] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**Ras 억제제**"는 (i) 예컨대, RAS에 결합함으로써, RAS과 직접 상호작용하고 (ii) RAS의 발현 또는 활성을 감소시키는 임의의 화합물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, Ras 억제제는 티피파르넵이 아니다. 특히, 이는 Ras 키나제 막 전좌 및 활성의 억제제를 지칭한다. Ras 억제제는 소 분자, 항체 및 발현 조절인자(예를 들면, 안티센스 분자, 마이크로RNA, siRNA, 압타머(aptamer) 등)를 포함하거나, 이에 제한되지 않는, 임의의 유형의 분자일 수 있고, Ras 단백질에 직접 작용할 수 있고, Ras 단백질의 발현(예컨대, 전사, 스플라이싱(splicing), 해독, 및/또는 해독후 프로세싱)을 방해할 수 있고/있거나 부적절한 세포내 국재화 및/또는 막 전좌, 및/또는 Ras 단백질의 포스포릴화 및/또는 활성화를 방지할 수 있다. 화합물이 Ras 억제제인지의 여부를 결정하는 방법은 잘 알려져 있다(e.g. Haider K, Sharma A, Yar MS, Yakkala PA, Shafi S, Kamal A. Novel approaches for the development of direct KRas inhibitors: structural insights and drug design. Expert Opin Drug Discov. 2022 Mar;17(3):247-257. doi: 10.1080/17460441.2022.2029842. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35084268.).

[0009] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**Ras 억제제에 대한 내성**"은 이의 최광의 맥락에서 세포의 성장을 억제하거나, 세포를 사멸시키거나 또는 하나 이상의 세포 기능을 억제하는 적어도 하나의 Ras 억제제의 감소된 효능을 지칭하고, 세포의 성장을 억제하거나, 세포를 사멸시키거나 하나 이상의 세포 기능을 억제하도록 설계된 제제(agent)에 대한 노출에서 생존하는 세포의 능력을 지칭한다. 세포에 의해 나타난 내성은 예를 들면, 제제에 대한 사전 노출에 의해 획득될 수 있거나, 고유한 것이거나 선천성일 수 있다. 세포에 의해 나타난 내성은 제제가 세포에 대해 완전히 비효과적으로 된다는 점에서 완전할 수 있거나, 제제의 효능이 감소된다는 점에서 부분적일 수 있다. 따라서, 용어 "**내성**"은 질환이 암의 반복된 발생(outbreak), 또는 질환이 상기 발생 또는 진행 전에 치유되는지의 여부와는 별개인 암의 진행을 지칭한다.

[0010] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**존속성 세포(persistor cell)**", "**존속성 암 세포**", "**약물 내성 존속성 세포(drug tolerant persistor)**" 및 "**DTP**"는 항암-표적화된 치료요법 치료, 특히, Ras 억제제를 사용한 치료 하에 생존능(viability)을 유지하는 암 세포의 작은 서브집단(subpopulation)을 지칭하는 것으로 의도된다. 보다 특히, 이는 IC50보다 100배 더 높은 농도에서 사용되는 경우, 고 농도의 Ras 억제제 치료에 대해 내성을 갖는 암 세포를 지칭한다. 이러한 세포는 느리게 성장하고 거의 정지상태(quiescent)이다.

[0011] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**약물-내성 확장된 존속성 세포(drug-tolerant expanded persistor)**", 또는 "**약물 내성 세포(drug tolerant cell)**"는 고 농도에서 연속적인 암 약물 치료, 특히 Ras 억제제를 사용한 치료로 증식할 수 있는 암 세포를 지칭한다.

[0012] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**재발하다**"는 초기 반응성 기간(예컨대, 반응 또는 부분적인 반응) 후의 암의 재출현을 지칭한다. 초기 반응성 기간은 하기 특정 한계(threshold) 아래로(below), 예컨대, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 아래로 떨어지는 암 세포의 수준을 포함할 수 있다. 재출현은 특정 한계 위로(above), 예컨대, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 위로 상승하는 암 세포의 수준을 포함할 수 있다. 보다 일반적으로, 반응(예컨대, 완전한 반응 또는 부분적인 반응)은 검출가능한 MRD(최소 잔여 질환)의 부재를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 초기 반응 기간은 적어도 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 또는 12개월; 또는 적어도 1, 2,

3, 4, 또는 5년 지속된다.

[0013] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**파르네실트랜스퍼라제 억제제**"는 파르네실 잔기의 기질로의 효소적으로 촉매된 이동(enzymatically catalysed transfer)을 방지하는 분자를 지칭한다. 여기서, 파르네실화된(farnesylated) 기질은 전형적으로 길이가 적어도 4개의 아미노산인 폴리펩타이드이다. 효소적으로 촉매된 파르네실화된 폴리펩타이드는 바람직하게는 CAAX-서열-모티프(motive)를 포함하고, 여기서 C는 시스테인 모이어티(moiety)를 나타내고, A는 지방족 아미노산 모이어티를 나타내고 X는 파르네실화를 촉매하는 효소에 의해 확인된 다른 아미노산 모이어티를 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같은, 파르네실 잔기의 효소적으로 촉매된 이동은 파르네실 잔기 기질, 바람직하게는 폴리펩타이드로 이동된 생화학적 반응을 기술한다. 파르네실 잔기의 기질로의 이동을 촉매하는 효소는 파르네실트랜스퍼라제로 불린다. 이러한 경우에, 전형적으로, 활성화된 파르네솔이 이동된다. 활성화된 파르네솔은 바람직하게는 파르네실디포스페이트(파르네실피로포스페이트, FPP)이다. 전형적으로, 기질을 나타내는 폴리펩타이드는 시스테인 모이어티로 파르네실화된다. 따라서, 티올에스테르가 생성된다. 용어 "티올에스테르" 및 "티오에스테르"는 교환가능하며, R1-CO-S-R2 그룹을 기술하고, 여기서 티오에스테르는 또한 에스테르 R1-CO-H-S-R2의 호변이성체 형태(tautomeric form)를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 파르네실화될 수 있는 시스테인 모이어티는 단백질의 C-말단 끝 근처에 국재화된다. 특히 바람직하게는, CAAX-서열-모티프의 시스테인 모이어티가 파르네실화되고, 여기서 C는 시스테인 모이어티를 나타내고, A는 지방족 아미노산 모이어티를 나타내고 X는 파르네실화를 촉매하는 효소에 의해 확인된 다른 아미노산 모이어티를 나타낸다. 파르네실화를 촉매하는 효소는 바람직하게는 파르네실트랜스퍼라제(FTase)이고, 이는 효소-분류-번호가 EC 2.5.1.X, 보다 바람직하게는 EC 2.5.1.29, EC 2.5.1.58 또는 EC 2.5.1.59, 심지어 보다 바람직하게는 EC 2.5.1.29 또는 EC 2.5.1.58인 프레닐트랜스퍼라제를 나타낸다. 효소는 전형적으로 1개 또는 수개의 아연 이온(들) (Zn<sup>2+</sup>)에 결합한다. 게라닐게라닐트랜스퍼라제 효소는 또한 특수한 폴리펩타이드를 파르네실화할 수 있으므로, 이는 본 발명의 의미에서 파르네실트랜스퍼라제로서 또한 효과적일 수 있다. 효소적으로 촉매된 파르네실화를 둔화시키거나 방지할 수 있는 모든 기질 또는 모든 분자 조성물은 파르네실트랜스퍼라제 억제제일 수 있다. 바람직하게는, 파르네실화 속도의 둔화는 파르네실트랜스퍼라제 억제제가 첨가되지 않은 유사한 반응 환경과 비교하여 파르네실트랜스퍼라제 억제제를 작용 부위에서 적합한 농도로 첨가함에 의한 10% 초과, 보다 바람직하게는 25% 초과, 심지어 보다 바람직하게는 50% 초과, 심지어 보다 바람직하게는 75% 초과, 심지어 보다 바람직하게는 80% 초과, 심지어 보다 바람직하게는 90% 초과 및 가장 바람직하게는 95% 초과와 둔화로서 이해될 수 있다. 보다 중요하게는, 파르네실트랜스퍼라제 억제제는 RhoB의 파르네실화를 억제한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**Rho B**"는 당해 분야에서 이의 일반적인 의미를 가지며 인간에서 RHOB 유전자에 의해 암호화된 단백질인 ras 상동성 유전자 계열, 구성원 B를 지칭한다.

[0014] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**조합**"은 추가의(제2, 제3...) 약물과 함께 제1 약물을 제공하는 투여의 모든 형태를 지칭한다. 약물은 동시, 별도 또는 순차적 및 어떠한 순서로도 투여될 수 있다. 조합으로 투여된 약물은 약물이 전달되는 대상체에서 생물학적 활성을 갖는다. 본 발명의 맥락에서, 조합은 따라서 적어도 2개의 상이한 약물을 포함하고, 여기서 1개의 약물은 적어도 Ras 억제제이고 여기서 다른 약물은 파르네실트랜스퍼라제 억제제이다. 일부 예에서, 본 발명의 조합은 암 세포의, 특히 DTC의 합성 치사성(synthetic lethality)을 야기한다.

[0015] 본원에 사용된 바와 같은, 표현 "**치료학적 유효량**"은 목적인 치료학적 결과를 달성하는 데, 필수적인 투여량에서 및 기간 동안, 효과적인 양을 지칭한다. 약물의 치료학적 유효량은 질환 상태, 개체(individual)의 연령, 성별, 및 체중, 및 개체에서 목적인 반응을 유발하는 약물의 능력과 같은 요인에 따라 변할 수 있다. 치료학적 유효량은 또한 항체 또는 항체 부위의 임의의 독성 또는 해로운 효과보다 치료학적으로 유리한 효과가 더 큰 것이다. 약물에 대한 효율적인 투여량 및 투여량 요법은 치료될 질환 또는 상태에 의존하며 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 당해 분야에서 통상의 기술을 가진 의사는 필요한 약제학적 조성물의 효과적인 양을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다. 예를 들면, 의사는 목적인 치료학적 효과를 달성하기 위하여 약제학적 조성물에 사용된 약물의 용량을 요구된 수준보다 더 낮은 수준에서 시작하고 목적인 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 조성물의 적합한 용량은 특수한 투여량 요법에 따라 치료학적 효과를 생산하는 데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기술된 요인에 의존할 것이다. 예를 들면, 치료학적 용도를 위한 치료학적 유효량은 질환의 진행을 안정화시키는 이의 능력에 의해 측정될 수 있다. 치료학적 화합물의 치료학적 유효량은 중앙 크기를 감소시킬 수 있거나, 또는 그렇지 않으면 대상체에서 증상을 개선시킬 수 있다. 당해 분야의 통상의 기술자는 대상체의 체격, 대상체 증상의 중증도, 및 선택된 특수한 조성물 또는 투여 경로와 같은 요인을 기반으로 이러한 양을 결정할 수 있다. 약물의 치료학적 유효량에 대한 예시적인, 비-제한적 범위는 약 0.1 내지 100 mg/kg, 예를 들면, 약 0.1 내지 50 mg/kg, 예를 들면, 약 0.1 내지 20 mg/kg, 예를 들면, 약 0.1 내지 10 mg/kg, 예를 들면, 약 0.5, 예를 들면,

약 0.3, 약 1, 약 3 mg/kg, 약 5 mg/kg 또는 약 8 mg/kg이다. 본 발명의 항체의 치료학적 유효량에 대한 예시적인, 비-제한적 범위는 0.02 내지 100 mg/kg, 예를 들면, 약 0.02 내지 30 mg/kg, 예를 들면, 약 0.05 내지 10 mg/kg 또는 0.1 내지 3 mg/kg, 예를 들면, 약 0.5 내지 2 mg/kg이다. 투여는 예컨대, 정맥내, 근육내, 복강내, 또는 피하일 수 있고, 예를 들면, 표적 부위에 근접하게 투여될 수 있다. 상기 치료 방법 및 사용에서 투여량 요법을 조정하여 최적의 목적인 반응(예컨대, 치료학적 반응)을 제공한다. 예를 들면, 단일의 볼러스(bolus)를 투여할 수 있거나, 수개의 분할된 용량을 시간에 걸쳐 투여할 수 있거나 또는 용량을 치료 환경의 긴급 상황에 의해 처방되는 바와 같이 비례적으로 감소 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료의 효능은 치료요법 동안, 예컨대, 예정된 시점에서 모니터링된다. 비-제한적인 예로서, 본 발명에 따른 치료는 본 발명의 제제의 1일 투여량으로서, 1일 당 약 0.1 내지 100 mg/kg, 예를 들면, 0.2, 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg/kg으로, 치료 개시 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40일 중 적어도 하나, 또는 대안적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20주 중 적어도 하나, 또는 이의 임의의 조합으로, 24, 12, 8, 6, 4, 또는 2시간 마다, 또는 이의 임의의 조합으로 단일 또는 분할된 용량을 사용하여 제공될 수 있다.

[0016] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "키트(kit)" 또는 "조합된 제제(combined preparation)"는 상기 정의한 바와 같은 조합 파트너가 독립적으로 또는 구별된 양의 조합 파트너와의 상이한 고정된 조합의 사용에 의해, 즉, 동시에 또는 상이한 시점에서 투여될 수 있다는 의미에서 특히 "부분 키트(kit-of-parts)"를 정의한다. 부분 키트의 부분은 이후 예컨대, 동시에 또는 연대순으로 시차를 두어, 즉, 부분 키트의 특정 부분에 대해 상이한 시점에서 및 동일하거나 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 조합된 제제에서 투여될 조합 파트너의 총 양의 비율은 변할 수 있다. 조합 파트너는 동일한 경로 또는 상이한 경로로 투여될 수 있다.

[0017] 본 발명의 방법:

[0018] 본 발명의 제1 목적은 이를 필요로 하는 대상체에게 Ras 억제제 및 파르네실트랜스퍼라제 억제제를 포함하는 치료학적으로 효과적인 조합을 투여하는 단계를 포함하여, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0019] 본 발명의 추가의 목적은 대상체에게 파르네실트랜스퍼라제 억제제와 함께 Ras 억제제를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 Ras 억제제에 대해 내성인 암의 발달을 지연시키고/시키거나 방지하는 방법에 관한 것이다.

[0020] 본 발명의 추가의 목적은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 파르네실트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 단계를 포함하여, 상기 대상체에서 Ras 억제제에 대해 내성인 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0021] 본 발명의 추가의 목적은 암을 앓고 있는 대상체에게 치료학적 유효량의 파르네실트랜스퍼라제 억제제를 투여하는 단계를 포함하여, 상기 대상체에서 투여된 Ras 억제제에 대한 내성을 방지하는 방법에 관한 것이다.

[0022] 본 발명의 추가의 목적은 치료 요법의 부분으로서 암을 앓고 있는 대상체에게 투여된 Ras 억제제의 효능(potency)을 향상시키기 위한 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에게 Ras 억제제와 함께 파르네실트랜스퍼라제 억제제를 약제학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0023] 본 발명의 추가의 목적은 암 존속성 세포의 증식 또는 암 종속성 세포의 콜로니 형성을 억제 또는 방지함으로써, 암 재발 및/또는 Ras 억제제를 사용한 치료요법에 대한 후천적 내성의 출현(emergence)을 방지하거나 지연시키기 위한 파르네실트랜스퍼라제 억제제의 용도에 관한 것이다. 또한, 암 존속성 세포에 대한 이러한 효과는 암 치료에 대한 완전한 반응에 도달하도록 할 수 있다. 실제로, 파르네실트랜스퍼라제 억제제는 암 존속성 세포를 제거할 수 있다. 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 파르네실트랜스퍼라제 억제제를 투여함으로써 암 존속성 세포 집단을 제거 또는 감소시키는 단계를 포함하여, 암 존속성 세포 집단을 제거하거나 감소시키고/시키거나 암 재발 및/또는 암 치료에 대한 후천적 내성의 발생을 방지 또는 지연시키기 위한 방법에 관한 것이다. 파르네실트랜스퍼라제 억제제는 생존가능한 존속성 종양 세포를 표적화하는 데 유리할 수 있으므로 특히 Ras 억제제를 사용한 조합 치료의 맥락에서, 약물-내성 클론(들)의 출현을 방지할 수 있다. 따라서, 본 발명의 파르네실트랜스퍼라제 억제제는 약물-내성의 확장된 존속성 세포를 근절하는 데 특히 적합하다.

[0024] 본 발명에 따라서, 환자는 Ras-돌연변이된 암을 앓고 있다. 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는 다양한 암이 본 발명의 영역에 포함된다: 방광(가속화된 및 전이성 방광암을 포함함), 유방, 결장(가속화된 및 전이성 방광암을 포함함), 유방, 결장(결장직장 암을 포함함), 신장, 간, 폐(소 및 비-소 세포 폐 암 및 폐 선암종을 포함

함), 난소, 전립선, 고환, 비노생식기관, 림프계, 직장, 후두, 췌장(외분비 췌장암종을 포함함), 식도, 위, 담낭, 자궁경부, 갑상선 및 피부(편평 세포 암종을 포함함)의 암종을 포함하는 암종; 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종(피부 또는 말초 T-세포 림프종을 포함함), 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모 세포 림프종(hairy cell lymphoma), 조직구 림프종 및 버킷 림프종(Burkitts lymphoma)을 포함한 림프 계통의 조혈성 종양(hematopoietic tumor); 급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수이형성증후군, 골수성 백혈병, 및 전골수성 백혈병을 포함한 골수 계통의 조혈성 종양; 성상세포종, 신경아세포종, 신경교종, 및 슈반종을 포함한 중추 및 말초 신경계의 종양; 섬유육종, 근육육종, 및 골육종을 포함한 중배엽 기원의 종양(tumors of mesenchymal origin)); 흑색종, 색소성 제노더마(xenoderma pigmentosum), 각질세포종, 세미노마(seminoma), 갑상선 모낭암, 및 기형암을 포함한 다른 종양; 흑색종, 절제 불가능한 III기 또는 IV기 악성 흑색종, 편평 세포 암종, 소-세포 폐암, 비-소 세포 폐암, 신경교종, 위장관암, 신장암, 난소암, 간암, 결장직장암, 자궁내막암, 신장암, 전립선암, 갑상선암, 신경아세포종, 췌장암, 다형성 신경교모세포종, 자궁경부암, 위암, 방광암, 간암종, 유방암, 결장 암종, 및 두경부암, 망막아세포종, 위암, 생식세포 종양, 뼈암, 뼈 종양, 성인 악성 뼈 섬유성 조직구종; 뼈의 소아 악성 섬유성 조직구종, 육종, 소아 육종; 골수이형성증후군; 신경아세포종; 고환 생식세포 종양, 안구 내 흑색종, 골수이형성증후군; 골수이형성/골수증식성 질환, 활막 육종.

[0025] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 예를 들면, 암은 육종 및 골육종, 예를 들면, 카포시 육종(Kaposi sarcome), AIDS-관련 카포시 육종, 특히 포도막흑색종, 및 두경부, 신장, 난소, 췌장, 전립선, 갑상선, 폐, 식도, 유방의 암, 특히 삼중음성 유방암(triple negative breast cancer; TNBC), 방광, 결장직장, 간 및 담관, 자궁, 충수 및 자궁경부의 암, 고환암, 위장관암 및 자궁내막암 및 복막암일 수 있다. 바람직하게는, 암은 육종, 흑색종, 특히 포도막흑색종, 두경부, 신장, 난소, 췌장, 전립선, 갑상선, 폐, 식도, 유방의 암, 특히 TNBC, 방광, 결장직장, 간, 자궁경부의 암, 및 자궁내막암 및 복막암일 수 있다.

[0026] 일부 실시양태에서, 암은 백혈병, 림프종, 육종, 흑색종, 및 두경부, 신장, 난소, 췌장, 전립선, 갑상선, 폐, 식도, 유방, 방광, 뇌, 결장직장, 간, 및 자궁경부의 암으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0027] 일부 실시양태에서, 암은 폐암, 특히 비-소 세포 폐암, 백혈병, 특히 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 림프종, 특히 말초 T-세포 림프종, 만성 골수성 백혈병, 두경부의 편평 세포 암종, BRAF 돌연변이가 있는 진행성 흑색종, 직장결장암, 위장관 기질 종양, 유방암, 특히 HER2<sup>+</sup> 유방암, 갑상선암, 특히 진행성 수질 갑상선암, 신장암, 특히 신 세포 암종, 전립선암, 신경교종, 췌장암, 특히 췌장 신경내분비암, 다발성 골수종 및 간암, 특히 간세포 암종으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0028] 특히, 대상체는 폐암을 앓고 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**폐 암**"은 당해 분야에서 이의 일반적인 의미를 가지며 일부 경우에, 전이를 초래하는 제어되지 않는 세포 성장을 포함하는 폐의 조직 내 질환을 지칭한다. 원발성 폐 암의 대부분은 상피 세포로부터 기원한, 폐의 암종이다. 폐암의 주요 유형은 소 세포 폐암종(SCLC) 및 비-소 세포 폐 암종(NSCLC)이다. 특수한 실시양태에서, 대상체는 비-소 세포 폐암을 앓는다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**비-소 세포 폐암**"은 또한 비-소 세포 폐 암종(NSCLC)으로 공지되어 있고 소 세포 폐 암종(SCLC)이외에 다른 상피 폐암을 지칭한다. 3개의 주요 서브형(sub-type)이 존재한다: 선암종, 편평 세포 폐 암종, 및 거대 세포 폐 암종. 비-소 세포 폐암의 다른 거의 일반적이지 않은 유형은 다형성, 카르시노이드 종양, 침샘 암종, 및 미분류 암종을 포함한다. 선 암종은 폐암의 대략 40%를 차지하며, 흡연을 한 적이 없는 사람들에게 가장 흔한 유형의 폐암이다. 편평세포 암종은 폐암의 약 25%를 차지한다. 폐의 편평 세포 암종은 여성에서보다는 남성에서 보다 일반적이며 다른 유형의 폐 암종보다 흡연 병력과 심지어 더 높은 상관관계가 있다. 폐의 편평 세포 암종의 적어도 4개의 변이체(유두세포, 소 세포, 투명 세포, 및 기저 세포)가 존재한다. 거대 세포 폐 암종은 폐에서 형질전환된 상피 세포로부터 유래하는 악성 신생물의 이종 그룹이다. 거대 세포 폐 암종은 소 세포 암종, 편평 세포 암종 또는 선 암종의 광 현미경적 특성이 없는 암이다. NSCLC는 종양-절-전이(tumor-nodes-metastasis; TNM) 단분리 체계(staging system)를 사용하여 분류할 수 있다. 참고: Spira J & Ettinger, D.S. Multidisciplinary management of lung cancer, N Engl J Med, 350:382-(2004) (hereinafter Spira); Greene F L, Page D L, Fleming I D, Fritz A G, Balch C M, Haller D G, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 6th edition. New York: Springer-Verlag, 2002:167-77 (hereinafter Greene); Sobin L H, Wittekind C H (eds). International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 6th edition. New York: Wiley-Liss (2002) (hereinafter Sobin). 따라서, 일부 실시양태에서, 폐암은 앞선 단계(예: 잠복, 0기, IA기, IB기, IIA기, IIB기, IIIA기, IIIB기 또는 IV기) 중 하나로 분류될 수 있다. 보다 구체적으로, 대상체는 위에서 기술한 바와 같이 EGFR-돌연변이된 NSCLC 또는 ALK-돌연변이된 NSCLC를 앓고 있다.

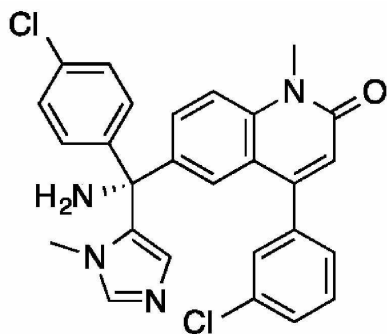
[0029] 비-제한적인 예시적인 Ras 억제제는 마우러(Maurer)(Maurer et al., 2012)에 의해 개시된 바와 같은 DCAI, 시마(Shima)(Shima et al., 2013)에 의해 개시된 바와 같은 Kobe0065 및 Kobe2602, HBS 3(Patgiri et al., 2011), AIK-4(알린키), 아다그라십, ARS-3248, AZD4785, 및 소토라십을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, Ras 억제제는 AMG-510으로서 또한 공지된 소토라십이고, 이는 Amgen에 의해 개발된 아크릴아미드-유도된 KR1 억제제이고 IUPAC 명칭은 6-플루오로-7-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)-1-[4-메틸-2-(프로판-2-일)피리딘-3-일]-4-[(2S)-2-메틸-4-(프로프-2-에노일)피페라진-1-일]-1H,2H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-온이다.

[0030] 일부 실시양태에서, 파르네실트랜스퍼라제 억제제는 예시적으로 파르네솔의 유사체, 파르네실포스페이트, 파르네실디포스페이트 또는 기질 펩타이드와 같은 항대사산물일 수 있다. 파르네실트랜스퍼라제 억제제는 또한 펩타이드 기질 또는 파르네실디포스페이트의 결합 포켓 내로 결합할 수 있는 상이한 구조를 지닌 분자일 수 있다. 대안적으로, 파르네실트랜스퍼라제 억제제는 알로스테릭 억제제일 수 있다.

[0031] 일부 실시양태에서, 파르네실트랜스퍼라제 억제제는 임의의 분자 구조를 가질 수 있다. 예를 들면, 이는 펩타이드 제제(peptidic agent), 펩티도미메틱(peptidomimetic) 또는 비-펩타이드성 소-분자 제제일 수 있다. 펩타이드 제제는 대부분 펩타이드로 이루어진다. 그러나 펩타이드는 예를 들어, 유기, 생물학적으로 상용성인 중합체(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리에틸렌이민(PEI), 하이드록시프로필 메타크릴아미드(HPMA)), 지질, 알킬 모이어티 또는 다른 폴리펩타이드와 같은 다른 분자 구조에 접합될 수 있다. 펩티도미메틱은 분자 구조가 펩타이드를 모방(mimic)하는 제제이다. 펩티도미메틱은 예를 들면, 베타-아미노산(1 아미노산), 감마-아미노산( $\gamma$  아미노산) 또는 D-아미노산을 함유할 수 있거나 이는 이들 중의 것 또는 이의 수개의 조합 중의 것으로 제조될 수 있다. 펩티도미메틱은 또한 예시적으로, 생물학적으로 상용성인 유기 중합체와 같은 다른 분자 구조에 접합될 수 있다. 펩티도미메틱은 또한 레트로-인버스 펩타이드(retro-inverse peptide)일 수 있다. 소 분자 제제는 분자량이 1500 Da 미만, 바람직하게는 1000 Da 미만, 심지어 보다 바람직하게는 500 Da 미만인 분자이다. 소 분자 제제는 또한 예시적으로, 생물학적으로 상용성인 유기 중합체와 같은 다른 분자 구조에 접합될 수 있다.

[0032] 일부 실시양태에서, 파르네실트랜스퍼라제 억제제는 R11577(자르네스트라, 티피파르닙), SCH66336(로나파뎀), FTI-277, GGTI-298, BMS-214664, L-778 및 L-123으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0033] 일부 실시양태에서, 본 발명의 파르네실트랜스퍼라제 억제제는 티피파르닙이다. 본원에 사용된 바와 같은, 상표명 Zarnestra®(J&JPRD) 하에 또한 공지된, 용어 "티피파르닙"은 하기 나타낸 구조를 갖는 FTase 억제제 (R)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논(또한 R1 15777로서 확인됨)을 지칭한다:



[0034]

[0035] 전형적으로, 본 발명의 약물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 형태로 대상체에게 투여된다. 이러한 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체는 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예를 들면, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화된 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산 마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-차단 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방(wool fat)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 대상체에게 투여하는 데 사용하기 위해서, 조성물은 대상체에게 투여하기 위해 제형화될 것이다. 본 발명의 조성물은 경구적으로, 비경구적으로, 흡입 분무에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 협측으로(buccally), 질로(vaginally) 또는 이식된 저장기(implanted reservoir)를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 것은 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활액내(intra-synovial), 흉골내, 척추강 내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사가 가능한 형태는 수성 또는 유지성 현

탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 당해 분야에 공지된 기술에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제형화할 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 무-독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 액제 또는 현탁제, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중 액제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클(vehicle) 및 용매 중에는 물, 링거 액(Ringer's solution) 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성, 고정 오일이 용매 또는 현탁화 매질로서 편리하게 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는, 어떠한 배합 고정 오일도 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세리드 유도체는 특히 이의 폴리옥시에틸화된 버전의, 천연의 약제학적으로 허용되는 오일, 예를 들면, 올리브 오일 또는 피마자 오일이므로, 주사가능한 제제에서 유용하다. 이러한 오일 액제 또는 현탁제는 또한 유제 및 현탁제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여량 형태의 제형에서 일반적으로 사용되는 카복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산제와 같은 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제를 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 고체, 액체, 또는 다른 투여량 형태의 제조에 일반적으로 사용되는 트윈(Tween), 스팬(Span) 및 다른 유화제와 같은 다른 일반적으로 사용된 표면활성제 또는 생이용능 향상제가 또한 제형의 목적을 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 캡슐제, 정제, 수성 현탁제 또는 액제를 포함하나, 이에 제한되지 않는 어떠한 경구적으로 허용되는 투여량 형태로도 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 일반적으로 사용된 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐제 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 예컨대, 락토스를 포함한다. 수성 현탁제가 경구 사용을 위해 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 경우에 따라, 특정의 습윤제, 풍미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 조성물은 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이는 제제를 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이어서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출할 적합한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 발명의 조성물은 또한 특히 치료 표적이 국소 적용으로 용이하게 허용가능한 부위 또는 기관, 예를 들면, 눈, 피부, 또는 하부 장관의 질환을 포함하는 경우, 국소적으로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이러한 부위 또는 기관 각각을 위해 용이하게 제조될 수 있다. 국소 적용을 위해서, 조성물은 하나 이상의 담체 속에 현탁되거나 용해된 활성 구성성분을 함유하는 적합한 연고제로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광 오일(mineral oil), 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 속에 현탁되거나 용해된 활성 구성성분을 함유하는 적합한 로션제 또는 크림제로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장제 제형으로 시행될 수 있다. 패치제(patch)를 또한 사용할 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에 잘 공지된 기술에 따라 제조되며 벤질 알코올 또는 다른 적합한 방부제, 생체이용률(bioavailability)을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여, 식염수 중 액체로서 제조할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 약제학적 조성물 속에 존재하는 항체는 100 mg(10 mL) 또는 500 mg(50 mL)의 단일-사용 바이알 속에 10 mg/mL의 농도로 공급될 수 있다. 생성물은 IV 투여를 위해, 9.0 mg/mL의 염화나트륨, 7.35 mg/mL의 시트르산나트륨 이수화물, 0.7 mg/mL의 폴리소르베이트 80, 및 주사용 멸균 수 속에서 제형화된다. pH는 6.5로 조정된다. 본 발명의 약제학적 조성물 중 항체에 대한 예시적인 적합한 투여량 범위는 약 1 mg/m<sup>2</sup> 내지 500 mg/m<sup>2</sup>일 수 있다. 그러나, 이러한 스케줄은 예시적이고 최적의 스케줄 및 요법은 임상 시험에 의해 결정되어야만 하는 약제학적 조성물 내 특수한 항체의 친화성 및 내성을 고려하여 채택할 수 있다. 주사(예컨대, 근육내, 정맥내)를 위한 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 완충된 물(예컨대, 근육내의 경우 1 ml), 및 약 1 ng 내지 약 100 mg, 예컨대, 약 50 ng 내지 약 30 mg 또는 보다 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 25 mg의 본 발명의 억제제를 함유하도록 제조될 수 있다.

[0036] 본 발명의 추가의 목적은 특히 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 파르네실트랜스퍼라제 억제제 및 Ras 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 키트(부분 키트)에 관한 것이다.

[0037] 본 발명은 다음의 도면 및 실시예에 의해 추가로 나열될 것이다. 그러나, 이러한 실시예 및 도면은 어떠한 방식으로든 본 발명의 영역을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

**도면의 간단한 설명**

[0038] **도 1. 소토라십 및 티피파르닙은 세포 사멸을 유도하기 위해 협력작용한다. A. 세포 합치성(cell confluency)을**

35일의 나타낸 치료에 걸쳐 주당 2회 측정하였다. B. 35회의 나타낸 치료 후 6-웰 플레이트의 아미도블랙 염색 (Amidoblack staining).

**도 2. 티피파르닙은 소토라십에 의해 유도된 존속성 증식 클론(resistant proliferative clones; RPC)의 출현을 방지한다.** H23(A-B) 및 Calu-1(C-D) KRAS(G12C)-돌연변이체 비-소 세포 폐암(NSCLC) 세포주를 FUCCI((형광성 유비퀴틴화-기반 세포 주기 지시인자(Fluorescent Ubiquitination-based Cell Cycle Indicator) 시스템으로 형질도입하고, 소토라십(1 $\mu$ M) 또는 소토라십(1 $\mu$ M) + 티피파르닙(1 $\mu$ M)에 대한 반응/재발을 50일 동안 Incucyte®로 모니터링하여 총 세포수(A 및 C) 또는 세포 주기 동력학(B 및 D)을 결정하였다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0039] **실시예 1**

[0040] **방법:**

[0041] H23 세포(KRas G12C)를 6-웰 플레이트에 씨딩(seeding)하고 소토라십(1  $\mu$ M), 티피파르닙(1 $\mu$ M) 또는 조합으로 처리하거나 처리하지 않았다. 배지를 주당 2회 교환하고 세포 합치성을 Incucyte® 살아있는 세포 분석 시스템으로 모니터링하였다.

[0042] **결과:**

[0043] 단독으로 사용하는 경우, 소토라십 및 티피파르닙은 H23 세포에 대해 유의적인 항-종양 효과를 나타내지 않았지만, 조합은 세포 사멸을 잠재적으로 유도하였는데, 이는 이들 약물 사이의 상승효과를 시사한다(**도 1a 및 1b**).

[0044] **실시예 2**

[0045] **방법.** H23 및 Calu-1 KRAS(G12C)-돌연변이체 비-소 세포 폐암(NSCLC) 세포주를 FUCCI(형광성 유비퀴틴화-기반 세포 주기 지시인자) 시스템으로 형질도입시키고, 소토라십(1 $\mu$ M) 또는 소토라십(1 $\mu$ M) + 티피파르닙(1 $\mu$ M)에 대한 반응/재발을 Incucyte®로 50일 동안 모니터링하여 총 세포수 또는 세포 주기 동력학을 결정하였다.

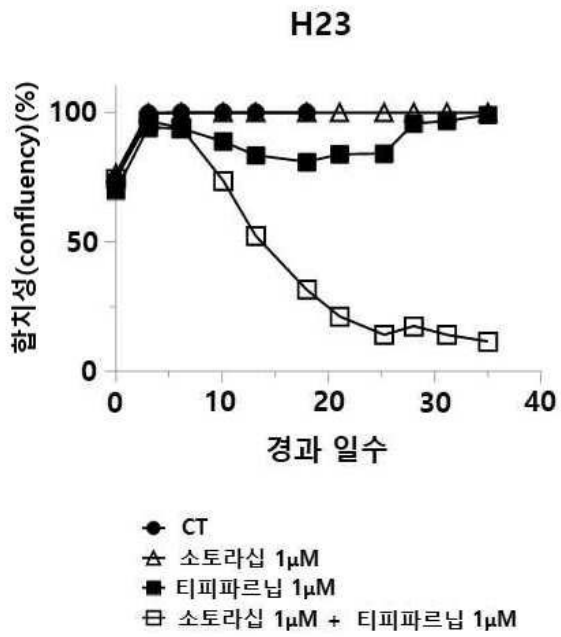
[0046] **결과.** 1 $\mu$ M 소토라십에 대한 초기 반응 후, H23 및 Calu-1 세포는 세포 주기 동력학에서 점진적인 증가와 일치하는 내성 증식 클론(resistant proliferative clone; RPC)으로 발달하였다(**도 2a, 2b, 2c, 2d**). 1 $\mu$ M의 티피파르닙의 첨가는 세포 주기 동력학에 강력하게 영향을 미침으로써 RPC의 출현을 방지하여, 세포 사멸을 야기하였다(**도 2a, 2b, 2c, 2d**).

[0047] **참고문헌:**

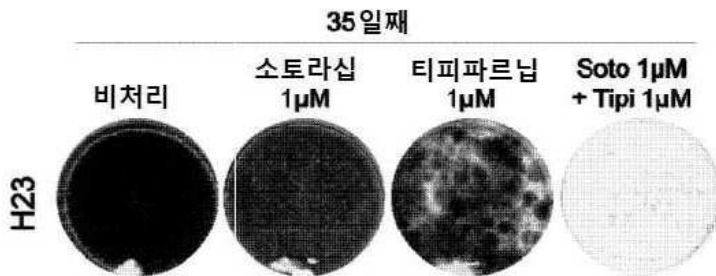
[0048] 본 출원 전체에 걸쳐 다양한 참고문헌들이 본 발명이 속하는 종래 기술을 설명하기 위해 언급된다. 이러한 참고문헌들의 개시 내용은 본 출원에 참조로서 통합된다.

도면

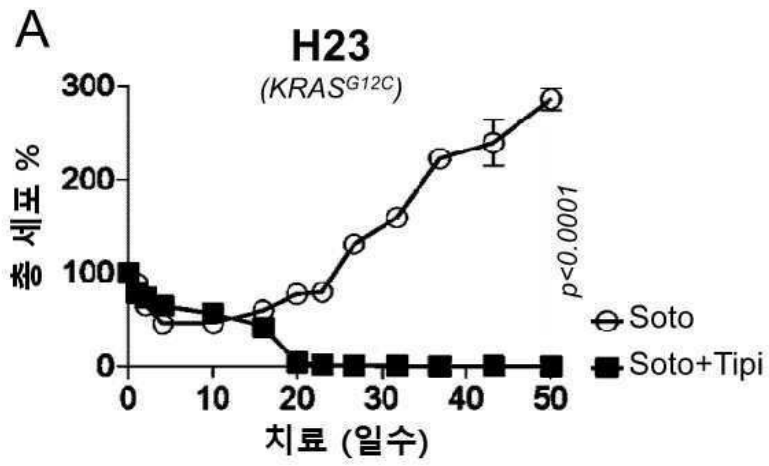
도면1a



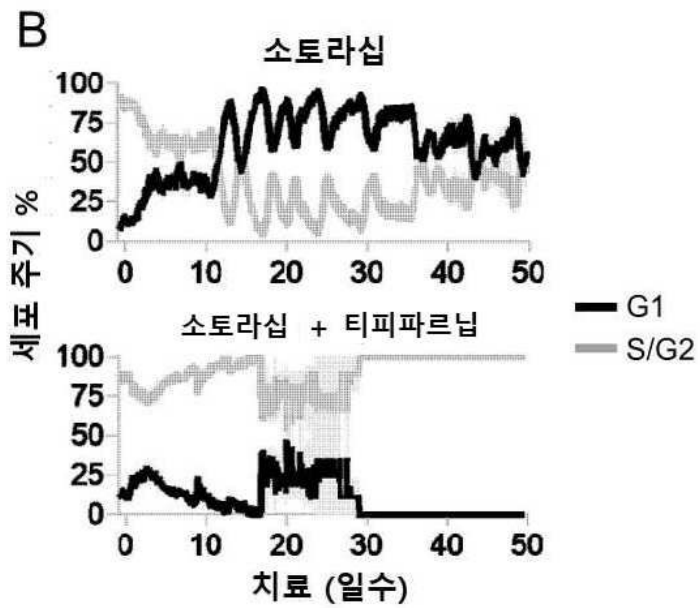
도면1b



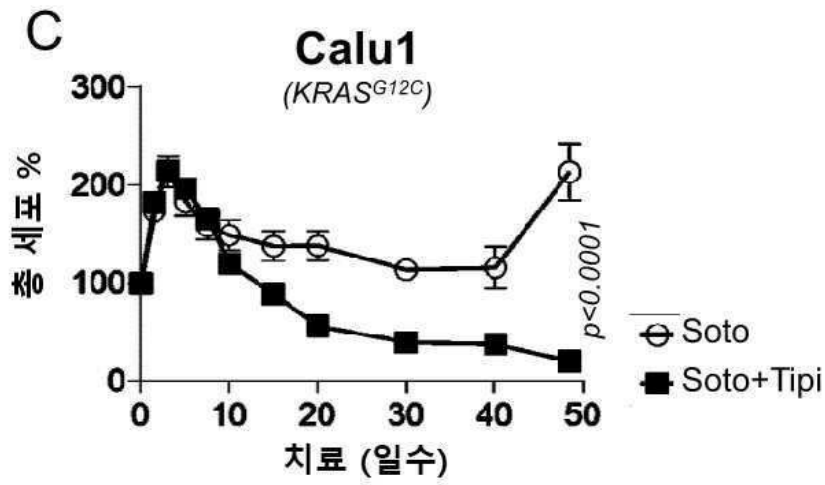
도면2a



도면2b



도면2c



도면2d

