



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/137 (2020.08); C07C 217/84 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2019108382, 27.09.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.09.2017Дата регистрации:
19.05.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.09.2016 US 62/400,495

(43) Дата публикации заявки: 29.10.2020 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 19.05.2022 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.04.2019(86) Заявка РСТ:
US 2017/053834 (27.09.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/064231 (05.04.2018)Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский бульвар,11,
Строкова Ольга Владимировна

(72) Автор(ы):

ХЭТТЕРСЛИ, Гэри (US)

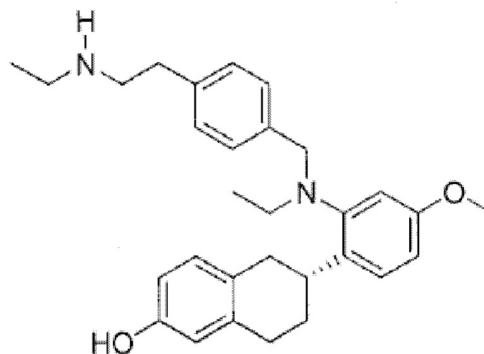
(73) Патентообладатель(и):

РАДИУС ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.
(US)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 20150274640 A1, 01.10.2015. US
20070213543 A1, 13.09.2007. US 20110009387 A1,
13.01.2011. US 20150231134 A1, 20.08.2015. WO
2004058682 A1, 15.07.2004. RU 2417216 C2,
27.04.2011.

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу ингибирования опухолевого роста или достижения регрессии опухоли у субъекта, имеющего эпителиальный рак или опухоль яичника, экспрессирующие ER α , включающий введение указанному субъекту суточной пероральной дозы, составляющей от 100 до 1000 мг RAD1901 или его фармацевтически приемлемой соли. Технический результат: ингибирование роста или достижение регрессии эпителиального рака или опухоли яичника, экспрессирующих ER α .
9 з.п. ф-лы, 2 ил., 1 пр.



RAD1901



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/137 (2006.01)
C07C 217/84 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/137 (2020.08); C07C 217/84 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08)(21)(22) Application: **2019108382, 27.09.2017**(24) Effective date for property rights:
27.09.2017Registration date:
19.05.2022

Priority:

(30) Convention priority:
27.09.2016 US 62/400,495(43) Application published: **29.10.2020 Bull. № 31**(45) Date of publication: **19.05.2022 Bull. № 14**(85) Commencement of national phase: **29.04.2019**(86) PCT application:
US 2017/053834 (27.09.2017)(87) PCT publication:
WO 2018/064231 (05.04.2018)

Mail address:

**119019, Moskva, Gogolevskij bulvar,11, Strokovna
Olga Vladimirovna**

(72) Inventor(s):

KHETTERS LI, Geri (US)

(73) Proprietor(s):

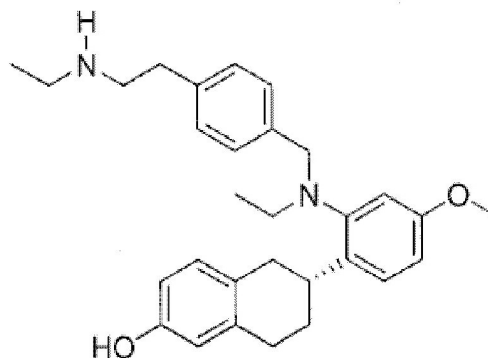
RADIUS FARMASYUTIKALS, INK. (US)(54) **METHODS FOR TREATMENT OF OVARIAN CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a method for inhibiting tumor growth or achieving tumor regression in a subject with epithelial cancer or ovarian tumor expressing ER α , including the injection to the specified subject of a daily oral dose from 100 to 1000 mg of RAD1901 or its pharmaceutically acceptable salt.

EFFECT: growth inhibition or achievement of regression of epithelial cancer or ovarian tumor expressing ER α .



10 cl, 2 dwg, 1 ex

C 2
2
3
4
2
2
7
2
7
2
R UR U
2
7
7
2
4
3
2
C 2

Притязание на приоритет

[001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/400495, поданной 27 сентября 2016 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей

5 полноте.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[002] Известно, что опухоли яичников часто экспрессируют эстрогеновый рецептор (ER), включая ER α . ER могут активироваться эстрогенами и транслоцироваться в ядро для связывания с ДНК, регулируя тем самым активность различных генов. См., напр.,

10 Marino et al., «Estrogen Signaling Multiple Pathways to Impact Gene Transcription», *Curr. Genomics* 7(8): 497-508 (2006); и Heldring et al., «Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets», *Physiol. Rev.* 87(3): 905-931 (2007). Рак яичников может быть различных типов, включая эпителиальный, стромальный и саркомы. Эпителиальные

15 виды рака яичников, как правило, делятся на серозный, эндометриоидный, муцинозный, светлоклеточный и недифференцированный. Рак яичников также может представлять собой первичный перитонеальный, стромальный и саркомы. Независимо от происхождения или типа, рак яичников является серьезным и часто фатальным заболеванием с большой признанной потребностью в новых и эффективных методах

лечения.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[003] Определенные варианты осуществления способов, раскрытых в данном документе, связаны с лечением рака и/или опухоли яичника(ов) у субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества RAD1901.

[004] Определенные варианты осуществления способов, раскрытых в данном документе, связаны с лечением рака и/или опухоли яичника(ов) у субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества RAD1901 и терапевтически

25 эффективного количества одного или более вторых терапевтических средств.

[005] В определенных вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, подвергаемый лечению рак и/или опухоль яичника экспрессирует ER α .

Краткое описание чертежей

[006] **Фиг. 1:** ингибирование опухолевого роста и регрессионные эффекты RAD1901 (per os ежедневно в количестве 30 мг/кг или 60 мг/кг) на моделях PDX (мышь с пациент-производным ксенотрансплантатом верифицированных опухолей яичников).

[007] **Фиг. 2:** ингибирование опухолевого роста и регрессионный эффект у индивидуума

35 на 32 день в моделях PDX, обработанных RAD1901 (per os, ежедневно в количестве 30 мг/кг или 60 мг/кг).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

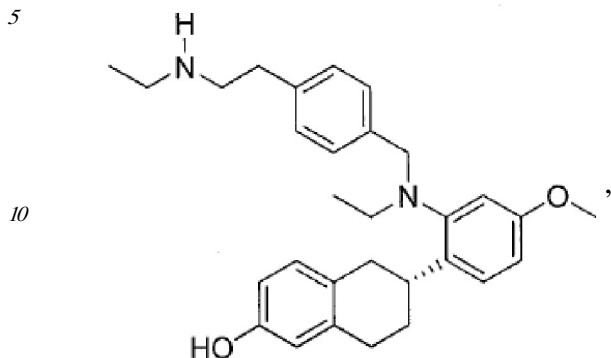
[008] Учитывая, как правило, неблагоприятные долговременные прогнозы для рака яичников, существует острая необходимость в новых и особо эффективных средствах,

40 которые нацелены на ранее не одобренные пути лечения. В настоящее время не существует официально показанных антиэстрогенов или селективных разрушителей эстрогеновых рецепторов (SERD), одобренных FDA для лечения рака яичников, что делает потребность в относительно нетоксичном, хорошо переносимом лекарственном препарате, действующем через эстрогеновый рецептор, особенно интересным и важным

45 достижением. Обнаружено, что RAD1901 ингибирует опухолевый рост и/или стимулирует регрессию опухоли на моделях ксенотрансплантата рака молочной железы, независимо от статуса мутации ESR1 и предшествующей эндокринной терапии. В приведенных в данном документе примерах было показано, что RAD1901 эффективен для

ингибирования опухолевого роста и неожиданно стимулирует регрессию опухоли в определенных моделях PDX (мышях с пациент-производным ксенотрансплантатом рака яичников) с суточной пероральной дозой 30 мг/кг или 60 мг/кг.

[009] Как используется в данном документе, RAD1901 имеет следующую структуру:



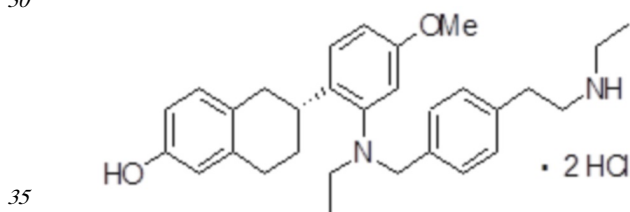
включая ее соли, изомеры, сольваты (напр., гидрат) и пролекарства.

[0010] В определенных вариантах осуществления представлены способы лечения рака или опухоли яичников у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества RAD1901, как раскрыто в данном документе (напр., либо его соли, либо изомера, либо сольвата (напр., гидрата), либо пролекарства).

[0011] В определенных вариантах осуществления представлены способы ингибирования роста или достижения регрессии рака или опухоли яичников у нуждающегося в этом субъекта посредством введения субъекту терапевтически эффективного количества RAD1901, как раскрыто в данном документе (напр., либо его соли, либо изомера, либо сольвата (напр., гидрата), либо пролекарства).

[0012] В определенных вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, рак или опухоль яичников являются ER α -положительными.

[0013] В определенных вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, соль RAD1901 представляет собой дигидрохлорид RAD1901, имеющий следующую структуру:



Дигидрохлорид RAD1901.

[0014] «Лечение» рака или опухоли яичников, как используется в данном документе, относится к достижению одного или более терапевтических критериев, включая без ограничения замедление или остановку опухолевого роста, стимулирование регрессии опухоли, уменьшение или устранение одного или более симптомов, уменьшение вероятности появления рака или опухоли яичников, уменьшение возможности повторного возникновения или пролонгирование времени до повторного возникновения рака или опухоли яичников и т. д.

[0015] «Ингибирование роста» рака или опухоли яичников, как используется в данном документе, относится к замедлению скорости опухолевого роста или полной остановке опухолевого роста.

[0016] «Регрессия опухоли» или «регрессия» рака или опухоли яичников, как используется в данном документе, относится к уменьшению максимального размера

рака или опухоли яичников.

[0017] В определенных вариантах осуществления введение RAD1901, как раскрыто в данном документе (напр., либо его соли, либо изомера, либо сольвата (напр., гидрата), либо пролекарства), субъекту, имеющему рак или опухоль яичников, может привести к уменьшению размера рака или опухоли яичников по сравнению с исходным (т. е. размером до начала лечения) или даже эрадикации или частичной эрадикации рака или опухоли яичников. Соответственно, определенные варианты осуществления способов, раскрытых в данном документе, приводят к уменьшению опухолевой нагрузки при раке яичников или размера опухоли одной или более опухолей по сравнению с исходным уровнем до лечения.

[0018] «Опухоль», как используется в данном документе, представляет собой злокачественную опухоль и используется взаимозаменяемо с «раком».

[0019] Ингибирование опухолевого роста или регрессия могут быть ограничены единичной опухолью или рядом опухолей в конкретной ткани или органе, или они могут быть системными (т. е. затрагивать опухоли во всех тканях или органах).

[0020] Поскольку известно, что RAD1901 преимущественно связывается с ER α , нежели с эстрогеновым рецептором бета (ER β), если не указано иное, эстрогеновый рецептор, эстрогеновый рецептор альфа, ER- α , ER α , ER, ER- α дикого типа и ESR1 в данном документе используют взаимозаменяемо. «Эстрогеновый рецептор альфа» или «ER α » кодируется геном *ESR1*. Рак или опухоль яичников, который является «положительным по эстрогеновому рецептору альфа», «ER α -положительным», «ER+» или «ER α +», как используется в данном документе, относится к раку или опухоли яичников, в котором одна или более клеток экспрессируют по меньшей мере одну изоформу ER α . В определенных вариантах осуществления эти клетки сверхэкспрессируют ER α .

[0021] В определенных вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, рак или опухоль яичников резистентны к лекарственному препарату, выбранному из группы, состоящей из антиэстрогенов (напр., тамоксифена или фулвестранта), ингибиторов ароматазы (напр., аромазина) и их комбинаций.

[0022] В целом, способы, раскрытые в данном документе, применимы для лечения опухоли, происходящей из яичника, независимо от того, расположена ли та опухоль в яичнике или вне яичника (в том числе где-либо еще в организме) или имеет место и то, и другое. Например, в некоторых вариантах осуществления первичный рак или опухоль яичников субъекта уже удалены хирургически (напр., посредством иссечения опухоли или иссечения органа), и субъекта лечат в связи с 1) оставшимся метастатическим раком или опухолью яичников вне одного или более ее яичников; и/или 2) с целью уменьшения возможности повторного возникновения или пролонгирования времени до повторного возникновения. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению субъект все еще имеет первичный рак или опухоль яичников в одном или более яичников в начале терапии.

[0023] В определенных вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, RAD1901 профилактически вводят женщинам, которые, как считается, имеют высокий риск развития рака или опухоли яичников на основании одного или более из маркеров, характеристик, анамнеза или признаков, что риск является обоснованным. В таких случаях определяют с медицинской точки зрения, что субъект имеет повышенный риск развития рака или опухоли яичников, и назначают RAD1901 для уменьшения вероятности у женщины заболеть раком или опухолью яичника.

[0024] В определенных вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, целевой рак или опухоль яичников представляет собой эпителиальный рак

или опухоль яичников. В определенных вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, рак или опухоль яичников представляет собой эпителиальный рак или опухоль яичников с высокозлокачественными серозными, низкокзлокачественными серозными, серозными, эндометриоидными, муцинозными, светлоклеточными, первичными перитонеальными опухолями, опухолями Бреннера, пограничными опухолями или опухолями недифференцированного типа. В некоторых вариантах осуществления подлежащий лечению рак яичников представляет собой стромальный рак или опухоль. В некоторых вариантах осуществления подлежащий лечению рак яичников представляет собой саркому яичников.

[0025] В определенных вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, способы дополнительно предусматривают стадию определения, имеет ли пациент рак или опухоль яичников, экспрессирующий ER α , до введения RAD1901 или его соли или сольвата, например, бис-гидрохлоридной соли (2 HCl на молекулу RAD1901). В определенных вариантах осуществления подлежащая лечению опухоль экспрессирует ER в >90%, >80%, >70%, >60%, >50%, >40%, >30%, >20%, >10%, >5%, или >1% клеток при раке или опухоли яичников.

[0026] Терапевтически эффективное количество RAD1901 для применения в способах, раскрытых в данном документе, представляет собой количество, которое при введении в течение определенного промежутка времени приводит к достижению одного или более терапевтических критериев (напр., замедления или остановки опухолевого роста, стимулирования регрессии опухоли, устранения или уменьшения одного или более симптомов, уменьшения вероятности появления рака или опухоли яичников, уменьшения возможности повторного возникновения или пролонгирования времени до повторного возникновения рака или опухоли яичников и т. д.).

[0027] Примеры терапевтически эффективных количеств RAD1901 для применения в способах, раскрытых в данном документе, включают без ограничения от приблизительно 150 мг до приблизительно 2000 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг или приблизительно 1500 мг. Более конкретно, RAD1901 можно вводить с величиной суточной дозы от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 800 мг или приблизительно 1000 мг. В определенных вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, вводимый RAD1901 представляет собой бис-гидрохлорид RAD1901 (2 HCl на молекулу RAD1901).

[0028] RAD1901, раскрытый в данном документе (и/или его соли, или изомеры, или сольваты, или пролекарства), для применения в раскрытых в настоящем документе способах можно получить в виде стандартных лекарственных форм, которые представляют собой физически дискретные единицы, подходящие в качестве однократной дозы для субъектов, подвергающихся лечению. Каждая единичная доза содержит терапевтически эффективное количество RAD1901, необязательно в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем. Стандартная лекарственная форма может быть предназначена для однократной суточной дозы или для суточной дозы, разделенной на несколько приемов (напр., приблизительно от 1 до 4 или более раз в сутки). При использовании суточной дозы, разделенной на несколько приемов, стандартная лекарственная форма может быть одинаковой или разной для каждой дозы. В определенных вариантах осуществления RAD1901, раскрытый в данном документе, можно получить в виде готовой формы для контролируемого высвобождения.

[0029] RAD1901, раскрытый в данном документе (и/или его соли, или изомеры, или сольваты, или пролекарства), для применения в раскрытых в настоящем документе способах можно включить в фармацевтическую композицию в качестве любого активного ингредиента. Фармацевтическая композиция RAD1901 может дополнительно
5 содержать физиологически приемлемый носитель (также называемый фармацевтически приемлемым носителем, или раствором, или разбавителем). Такие фармацевтические композиции получают в соответствии с приемлемыми фармацевтическими процедурами, такими как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1985), который включен в данный документ
10 посредством ссылки.

[0030] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к носителю, который не вызывает аллергическую реакцию или другой неблагоприятный эффект у
субъектов, которым его вводят, и совместим с другими ингредиентами в готовой форме. Фармацевтически приемлемые носители включают, например, фармацевтические
15 разбавители, эксципиенты или носители, выбранные должным образом с учетом предполагаемой формы введения и соответствующие общепринятой фармацевтической практике. Например, твердые носители/разбавители включают без ограничения камедь, крахмал (напр., кукурузный крахмал, клейстеризованный крахмал), сахар (напр., лактозу, маннит, сахарозу, декстрозу), целлюлозный материал (напр.,
20 микрокристаллическую целлюлозу), акрилат (напр., полиметилакрилат), карбонат кальция, оксид магния, тальк или их смеси. Фармацевтически приемлемые носители могут дополнительно содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как увлажняющие или эмульгирующие средства, консерванты или буферные
25 средства, которые увеличивают срок годности или эффективность терапевтического средства.

[0031] RAD1901 в форме свободного основания можно превратить в соль общепринятыми способами. Термин «соль», используемый в данном документе, не ограничен при условии, что соль образуется с RAD1901 в свободном основании и является фармакологически приемлемой; предпочтительные примеры солей включают
30 гидрогалогенидную соль (например, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид и тому подобное), соль неорганической кислоты (например, сульфат, нитрат, перхлорат, фосфат, карбонат, бикарбонат и тому подобное), соль органических карбоксилатов (например, ацетатную соль, малеатную соль, тартратную соль, фумаратную соль, цитратную соль и тому подобное), соль органических сульфонатов (например,
35 метансульфонатную соль, этансульфонатную соль, бензолсульфонатную соль, толуолсульфонатную соль, камфорсульфонатную соль и тому подобное), соль аминокислот (например, аспартатную соль, глутаматную соль и тому подобное), соль четвертичного аммония, соль щелочных металлов (например, соль натрия, соль калия и тому подобное), соль щелочноземельных металлов (соль магния, соль кальция и тому
40 подобное) и тому подобное. В дополнение, гидрохлоридная соль, сульфатная соль, метансульфонатная соль, ацетатная соль и тому подобное являются предпочтительными «фармакологически приемлемыми солями» RAD1901 для способов, раскрытых в данном документе.

[0032] Изомеры RAD1901, раскрытые в данном документе (напр., геометрические
45 изомеры, оптические изомеры, ротамеры, таутомеры и тому подобное), можно очистить, используя обычные средства разделения, включая, например, рекристаллизацию, разделение оптических изомеров, такое как метод диастереомерной соли, метод ферментативного фракционирования, различные виды хроматографии (например,

тонкослойная хроматография, колоночная хроматография, хроматография на стекле и тому подобное), до единственного изомера. Термин «единственный изомер» в данном документе включает в себя не только изомер, имеющий чистоту 100%, но также изомер, содержащий изомер, отличный от целевого, который существует даже при обычной операции очистки. Для RAD1901 или его соли иногда существует кристаллический полиморф, и все его кристаллические полиморфы включены в настоящее изобретение. Кристаллический полиморф RAD1901 может представлять собой кристаллический полиморф одного типа или смесь множественных кристаллических полиморфов RAD1901.

[0033] В определенных вариантах осуществления RAD1901 находится в форме пролекарства, которая будет превращаться (напр., посредством окисления или гидролиза) в активную форму RAD1901.

[0034] В определенных вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, дополнительно предусматривают профайлинг генов субъекта, при этом подлежащий профайлингу ген представляет собой один или более генов, выбранных из группы, состоящей из ABL1, AKT1, AKT2, ALK, APC, AR, ARID1A, ASXL1, ATM, AURKA, BAP, BAP1, BCL2L11, BCR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CDH1, CDK4, CDK6, CDK8, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CEBPA, CTNNB1, DDR2, DNMT3A, E2F3, EGFR, EML4, EPHB2, ERBB2, ERBB3, ESR1, EWSR1, FBXW7, FGF4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, FRS2, HIF1A, HRAS, IDH1, IDH2, IGF1R, JAK2, KDM6A, KDR, KIF5B, KIT, KRAS, LRP1B, MAP2K1, MAP2K4, MCL1, MDM2, MDM4, MET, MGMT, MLL, MPL, MSH6, MTOR, MYC, NF1, NF2, NKX2-1, NOTCH1, NPM, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PIK3R1, PML, PTEN, PTPRD, RARA, RB1, RET, RICTOR, ROS1, RPTOR, RUNX1, SMAD4, SMARCA4, SOX2, STK11, TET2, TP53, TSC1, TSC2 и VHL.

[0035] В определенных вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, дополнительно предусматривают регулирование дозы RAD1901, раскрытого в данном документе (и/или его соли (напр., соли HCl), или изомера, или сольвата (напр., гидрата), или пролекарства), включающее:

(1) введение первой дозы RAD1901, раскрытого в данном документе, (и/или его соли (напр., соли HCl), или изомера, или сольвата (напр., гидрата), или пролекарства) (напр., от приблизительно 350 до приблизительно 500 мг/день) в течение 3, 4, 5, 6 или 7 дней;

(2) обнаружение эстрадиол-ER-связывающей активности, например, используя FES-PET-визуализацию, как раскрыто в данном документе; при этом:

(i) если ER-связывающая активность не обнаруживается или ниже заранее определенного порогового уровня, продолжение введения первой дозы (т. е. поддержание уровня дозы); или

(ii) если ER-связывающая активность обнаруживается или выше заранее определенного порогового уровня, введение второй дозы, которая больше, чем первая доза (напр., первая доза плюс от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг) в течение 3, 4, 5, 6 или 7 дней, затем переход к стадии (3);

(3) обнаружение эстрадиол-ER-связывающей активности, например, используя FES-PET-визуализацию, как раскрыто в данном документе; при этом:

(i) если ER-связывающая активность не обнаруживается или ниже заранее определенного порогового уровня, продолжение введения второй дозы (т. е. поддержание уровня дозы); или

(ii) если ER-связывающая активность обнаруживается или выше заранее определенного порогового уровня, введение третьей дозы, которая больше, чем вторая доза (напр., вторая доза плюс от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг) в течение

3, 4, 5, 6 или 7 дней, затем переход к стадии (4);

(4) повторение вышеуказанных стадий до четвертой дозы, пятой дозы и т. д. до тех пор, пока не перестанет обнаруживаться какая-либо ER-связывающая активность.

[0036] Определенные варианты осуществления способов, раскрытых в данном документе, дополнительно включают использование PET-визуализации для выявления и/или подбора дозы для чувствительных к ER или резистентных к ER видов рака.

[0037] Термин «и/или», как используется в данном документе, включает и случай «и», и случай «или».

[0038] Определенные варианты осуществления способов, раскрытых в данном документе, дополнительно предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или более вторых терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ингибитора (ингибиторов) CDK4 и/или CDK6 (напр., рибоциклиба, абемациклиба и палбоциклиба), таксана (напр., паклитаксела, паклитаксела, стабилизированного альбумином (напр., абраксана), доцетаксела, кабазитаксела), алтретамина, капецитабина, этопозида, гемцитабина, ифосфамида, иринотекана, доксорубицина, липосомального доксорубицина, мефалена, пеметрекседа, топотекана, винорелбина и ингибиторов PI3K (напр., иделалисиба, перифозина, бупарлисиба, дувелисиба, алпелисиба, TGR1202, копанлисиба, рх-866, дактолисиба, RP6530, SF1126, INK1117, пиктилисиба, XL147, XL765, паломиды 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC 907, ME401, IPI549, IC87114, TG100-115, CAL263, RP6503, PI103, GNE477, AEZS136). При введении более одного терапевтического средства несколько терапевтических средств можно вводить одновременно или практически одновременно в виде одной или более комбинированной или отдельной фармацевтической композиции. В качестве альтернативы, более одного терапевтического средства можно вводить в разное время посредством одной фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением или посредством отдельной фармацевтической композиции.

[0039] Следующие примеры представлены, чтобы лучше проиллюстрировать заявленное изобретение, и они не должны интерпретироваться как ограничение объема настоящего изобретения. В тех случаях, когда упоминаются конкретные материалы, это делается лишь с целью иллюстрации, и они не предназначены для ограничения изобретения. Специалист в данной области может разработать эквивалентные средства или реагенты без использования изобретательского потенциала и без выхода за пределы объема настоящего изобретения. Понятно, что в описанных процедурах можно сделать много изменений, оставаясь в рамках настоящего изобретения. Авторы настоящего изобретения подразумевают, что такие изменения включены в объем настоящего изобретения.

Примеры

Материалы и методы

[0040] RAD1901, используемый в приведенных ниже примерах, представлял собой (6R)-6-(2-(N-(4-(2-(этиламино)этил)бензил)-N-этиламино)-4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ола дигидрохлорид, производимый IRIX Pharmaceuticals, Inc. (Флоренс, Южная Каролина). RAD1901 хранили в виде сухого порошка, составленного для использования в виде гомогенной суспензии в 0,5% (мас./об.) метилцеллюлозе в деионизированной воде, и животным моделям его вводили per os.

Модели PDX-ксенотрансплантата *in vivo*

[0041] Всех мышей содержали в не содержащем патогенов помещении, в индивидуально вентилируемых клетках со стерильными и не содержащей пыли подстилками, доступом к стерилизованной пище и воде по требованию, в цикле света-

темноты (циркадный цикл искусственного освещения 12-14 часов) и с контролируемой температурой и влажностью в помещении.

[0042] PDX, показанный на фиг. 1, представлял собой опухоль рак яичника OV-10-0050, полученную из аденокарциномы яичника от 48-летней женщины. Опухоль была 3 степени злокачественности и была положительной по цитокератину, что указывало на опухоль яичника эпителиального типа. Опухоль также окрашивалась положительно на ER и целевой ген ER (прогестероновый рецептор). Модель PDX OV-10-0050 создавали из жизнеспособной опухолевой ткани человека, которая была серийно пассирована в животных (самках голых мышей Balb/c) ограниченное число раз для поддержания гетерогенности опухоли. Когда опухоли достигали соответствующего диапазона объема опухоли для начала проведения эксперимента (TVI) (150-250 мм³), животных рандомизировали в группы обработки и контроля и начинали вводить дозы (0 день, 8-10 субъектов в каждой группе); за животными во всех исследованиях следили индивидуально на протяжении каждого эксперимента. Введение начальной дозы начинали в 0 день; животным во всех группах вводили дозы по массе (0,01 мл на грамм; 10 мл/кг). Каждую группу обрабатывали несущей средой (контроль, per os/один раз в день до конечной точки) или RAD1901 (30 или 60 мг/кг субъекта, per os/один раз в день до конечной точки), как указано с 0 дня. Животных в группе 60 мг/кг RAD1901 исключали из исследования на 32 день вследствие слабости и серьезной потери массы. Период обработки оставшихся животных (группы несущей среды и 30 мг/кг RAD1901) длился до 42 дней.

Измерение опухолей

[0043] Размеры опухолей измеряли два раза в неделю в двух измерениях, используя штангенциркуль, и объем выражали в мм³, используя формулу: $V = 0,5a \times b^2$, где a и b представляли собой длинный и короткий диаметры опухоли соответственно. Размер опухоли затем использовали для расчета величины ингибирования опухолевого роста (TGI).

[0044] TGI рассчитывали для каждой группы по формуле: $TGI (\%) = [1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)] \times 100$; T_i представляет собой средний объем опухоли в группе обработки в указанный день, T_0 представляет собой средний объем опухоли группы обработки в день разделения на группы, V_i представляет собой средний объем опухоли контрольной группы носителя в указанный день с T_i , и V_0 представляет собой средний объем опухоли в группе несущей среды в день разделения на группы.

Статистический анализ

[0045] Сводная статистика, включая среднее значение и стандартную ошибку среднего (SEM), представлена для объема опухолей каждой группы в каждый момент времени.

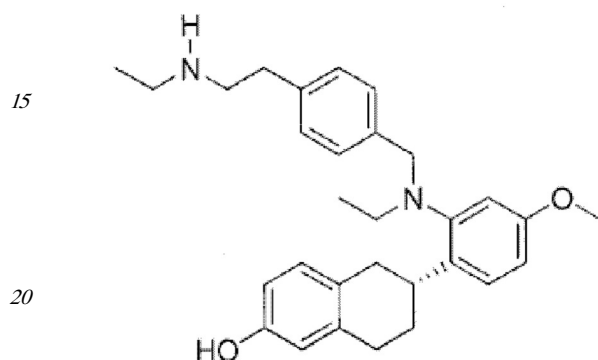
[0046] Был выполнен однофакторный дисперсионный анализ для сравнения объема опухоли среди групп, обработанных RAD1901, по сравнению с группой, обработанной несущей средой, на 32 день обработки. Все данные анализировали, используя Graphpad Prism. $p < 0,05$ считали статистически значимым. Как можно видеть на фиг. 1, RAD1901 был эффективен (приводил к приблизительно 80% ингибированию опухолевого роста, p -значение $> 0,0001$) и имел приблизительно одинаковую активность в обеих группах доз. Из размеров опухолей отдельных животных на 32 день видно, что RAD1901 приводил к регрессии опухоли у некоторых животных, получавших обработку в группах как 30 мг/кг, так и 60 мг/кг (фиг. 2).

[0047] Как установлено выше, вышесказанное предназначено только для иллюстрации различных вариантов осуществления настоящего изобретения. Конкретные модификации, обсужденные выше, не должны рассматриваться как ограничения объема

настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что различные эквиваленты, изменения и модификации могут быть сделаны без отклонения от объема настоящего изобретения, и следует понимать, что такие эквивалентные варианты осуществления должны быть включены в данный документ. Все источники, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки, как если бы они были полностью изложены в данном документе.

(57) Формула изобретения

1. Способ ингибирования опухолевого роста или достижения регрессии опухоли у субъекта, имеющего эпителиальный рак или опухоль яичника, экспрессирующие ER α , включающий введение указанному субъекту суточной пероральной дозы, составляющей от 100 до 1000 мг RAD1901, имеющего структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, в котором рак или опухоль представляет собой метастатический рак.

3. Способ по п. 1, где суточная доза составляет 400 мг.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором указанное введение дополнительно включает введение таксана.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором рак или опухоль яичника резистентны к лекарственному препарату, выбранному из группы, состоящей из антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы и их комбинаций.

6. Способ по п. 5, в котором антиэстроген представляет собой тамоксифен или фулвестрант.

7. Способ по п. 5, в котором ингибитор ароматазы представляет собой аромазин.

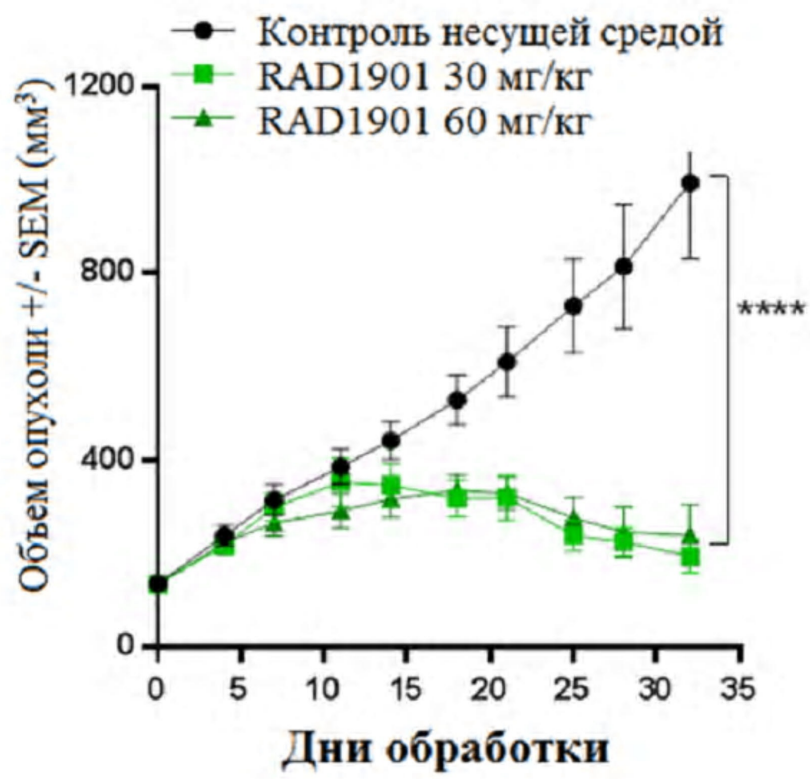
8. Способ по любому из пп. 1-7, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или более вторых терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов CDK4 и/или CDK6.

9. Способ по п. 8, в котором ингибиторы CDK4 и/или CDK6 выбраны из группы, состоящей из рибоциклиба, абемациклиба и палбоциклиба.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором один или более рак или опухоль яичника субъекта были удалены хирургически до начала введения RAD1901.

1

Фигура 1



2

Фигура 2

