



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0152814  
(43) 공개일자 2023년11월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/136 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/136 (2013.01)  
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7036736(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월27일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7011747  
원출원일자(국제) 2017년09월27일  
심사청구일자 2020년09월28일
- (85) 번역문제출일자 2023년10월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/053834
- (87) 국제공개번호 WO 2018/064231  
국제공개일자 2018년04월05일
- (30) 우선권주장  
62/400,495 2016년09월27일 미국(US)
- (71) 출원인  
래디어스 파마슈티컬스, 인코포레이티드  
미국 매사추세츠 보스턴 보스턴 와프 로드 22 7플로어 (우: 02210)
- (72) 발명자  
해터슬리, 개리  
미국 01775 매사추세츠 스토우 우드맨 드라이브 14
- (74) 대리인  
특허법인 남앤남

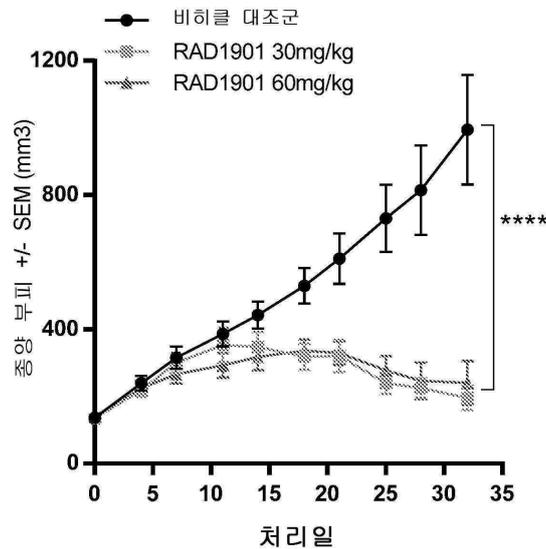
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 난소암을 치료하기 위한 방법

(57) 요약

난소암을 치료하는 방법이 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 31/506* (2013.01)

*A61K 31/519* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

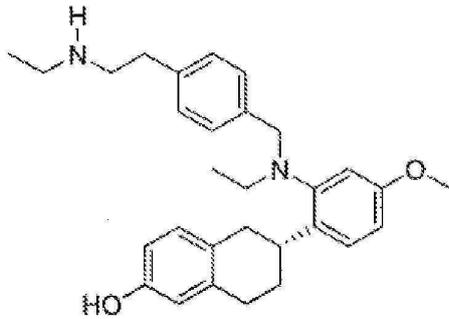
---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 구조를 갖는 치료적 유효량의 RAD1901 또는 이의 염 또는 용매화물을 난소암 또는 종양을 갖는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 종양 성장을 억제하거나 종양 퇴행을 발생시키는 방법:



**청구항 2**

제2항에 있어서, 상기 난소암 또는 종양이 ER α를 발현하는 방법.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 난소암 또는 종양이 상피성 난소암을 포함하는 방법.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 난소암 또는 종양이 간질성 난소암을 포함하는 방법.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 난소암 또는 종양이 난소 육종암을 포함하는 방법.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 암 또는 종양이 전이성 암인 방법.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, RAD1901이 100 내지 1,000 mg의 일일 경구 용량으로 투여되는 방법.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 일일 용량이 400 mg인 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량이 150 mg 내지 2,000 mg인 방법.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 치료적 유효량이 200 mg, 400 mg, 또는 500 mg인 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 탁산의 투여를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 난소암 또는 종양이 항-에스트로겐, 아로마타제 억제제, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 약물에 대해 내성인 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 항-에스트로겐이 타목시펜 또는 풀베스트란트인 방법.

**청구항 14**

제12항에 있어서, 아로마타제 억제제가 아로마신인 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, CDK4 및/또는 CDK6 억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 치료적 유효량의 하나 이상의 제2 치료제를 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서, CDK4 및/또는 CDK6 억제제가 리보시클립, 아베마시클립 및 팔보시클립으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 하나 이상의 난소암 또는 종양이 RAD1901의 투여 개시 전에 외과적으로 제거되었던 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 난소암 또는 종양을 가질 상승된 위험을 갖고, RAD1901의 투여가 대상체가 난소암 또는 종양에 걸릴 가능성을 감소시키는 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은 전체내용이 참조로서 본원에 포함되는 2016년 9월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 62/400,495호의 이익을 주장한다.

**배경 기술**

[0002] 난소 종양은 종종 ER $\alpha$ 를 포함하는 에스트로겐 수용체(ER)를 발현하는 것으로 공지되어 있다. ER은 에스트로겐에 의해 활성화되고, 핵으로 전위되어 DNA에 결합할 수 있으며, 이에 의해 다양한 유전자의 활성을 조절할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Marino et al., "Estrogen Signaling Multiple Pathways to Impact Gene Transcription," *Curr. Genomics* 7(8): 497-508 (2006); 및 Heldring et al., "Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets," *Physiol. Rev.* 87(3): 905-931 (2007)]을 참조한다. 난소암은 상피성, 간질성 및 육종을 포함하여 상이한 유형의 난소암일 수 있다. 상피성 난소암은 통상적으로 장액성, 자궁내막성, 점액성, 투명 세포 및 미분화로 나뉘어진다. 난소암은 또한 원발성 복막성, 간질성 및 육종일 수 있다. 기원이나 유형에 상관 없이, 난소암은 새롭고 효과적인 치료 양식에 대한 필요성이 크게 인지되는 심각하고 종종 치명적인 병이다.

**발명의 내용**

[0003] 본원에 개시된 방법의 특정 구현에는 치료적 유효량의 RAD1901을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 난소암 및/또는 종양을 치료하는 것에 관한 것이다.

[0004] 본원에 개시된 방법의 특정 구현에는 치료적 유효량의 RAD1901의 RAD1901 및 치료적 유효량의 하나 이상의 제2 치료제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 난소암 및/또는 종양을 치료하는 것에 관한 것이다.

[0005] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 치료되는 난소암 및/또는 종양은 ER $\alpha$ 를 발현한다.

**도면의 간단한 설명**

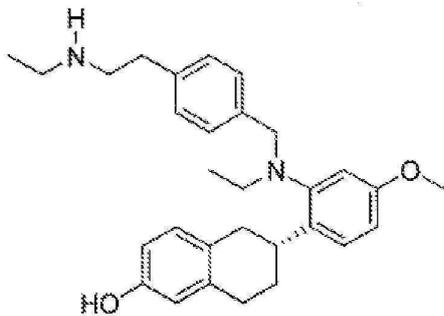
[0006] **도 1:** PDX 모델(확립된 난소 환자 유래 이종이식 종양을 갖는 마우스)에 대한 RAD1901(30 mg/kg 또는 60 mg/kg 으로 매일 p.o.)의 종양 성장 억제 및 퇴행 효과.

**도 2:** RAD1901(30 mg/kg 또는 60 mg/kg으로 매일 p.o.)로 처리된 PDX 모델에서 32일에서의 개별적 종양 성장 억제 및 퇴행 효과.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0007] 난소암에 대한 일반적으로 불량한 장기간의 예후를 감안할 때, 치료를 위해 이전에는 승인되지 않은 경로를 표적으로 하는 새롭고 특히 효과적인 제제가 시급히 필요하다. 현재 난소암의 치료를 위해 FDA 승인된 공식적으로 지정된 항에스트로겐 또는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)는 없으며, 이는 에스트로겐 수용체를 통해 효과적인 비교적 비독성의 잘 용인되는 약물에 대한 필요성을 특히 흥미롭고 중요한 돌파구로 만들고 있다. RAD1901은 ESR1 돌연변이 상태 및 이전의 내분비 요법과 상관 없이 유방암 이종이식 모델에서 종양 성장을 억제 하고/하거나 종양 퇴행을 유도하는 것으로 밝혀졌다. 본원에 제공된 실시예에서, RAD1901은 30 mg/kg 또는 60 mg/kg의 일일 경구 투여량으로 특정 PDX 모델(환자 유래 난소암 이종이식편을 갖는 마우스)에서 종양 성장을 억제 하고, 종양 퇴행을 예기치 않게 유도하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0008] 본원에서 사용되는 RAD1901(이의 염, 이성질체, 용매화물(예를 들어, 수화물), 및 프로드러그를 포함함)은 하기 구조를 갖는다:

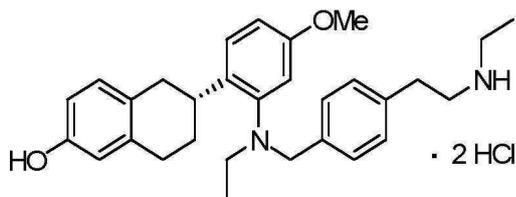


[0009] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 치료적 유효량의 RAD1901(또는, 예를 들어, 이의 염 또는 이성질체 또는 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 프로드러그)을 대상체에 투여하는 것을 포함하여 난소암 또는 종양의 치료를 필요로 하는 대상체에서 난소암 또는 종양을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

[0011] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 치료적 유효량의 RAD1901(또는, 예를 들어, 이의 염 또는 이성질체 또는 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 프로드러그)을 대상체에 투여함으로써 난소암 또는 종양의 성장을 억제 하거나 이의 퇴행을 발생시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 난소암 또는 종양의 성장을 억제하거나 이의 퇴행을 발생시키기 위한 방법이 제공된다.

[0012] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 난소암 또는 종양은 ER $\alpha$  양성이다.

[0013] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, RAD1901의 염은 하기 구조를 갖는 RAD1901 디하이드로클로라이드이다:



[0014] RAD1901 디하이드로클로라이드.

[0016] 본원에서 사용되는 난소암 또는 종양의 "치료"는 종양 성장의 둔화 또는 정지, 종양 퇴행 유도, 하나 이상의 증

상의 감소 또는 중지, 난소암 또는 종양에 걸릴 가능성 감소, 난소암 또는 종양의 재발 가능성 감소 또는 재발에 대한 시간 연장 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 치료 기준의 달성을 나타낸다.

- [0017] 본원에서 사용되는 난소암 또는 종양의 "성장 억제"는 종양 성장 속도를 늦추거나, 종양 성장을 완전히 정지시키는 것을 나타낸다.
- [0018] 본원에서 사용되는 난소암 또는 종양의 "종양 퇴행" 또는 "퇴행"은 난소암 또는 종양의 최대 크기를 감소시키는 것을 나타낸다.
- [0019] 특정 구현예에서, 난소암 또는 종양을 갖는 대상체로의 본원에 개시된 바와 같은 RAD1901(또는, 예를 들어, 이의 염 또는 이성질체 또는 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 프로드러그)의 투여는 기준선(즉, 치료 개시 이전 크기) 대비 난소암 또는 종양 크기의 감소, 또는 심지어 난소암 또는 종양의 근절 또는 부분적 근절을 발생시킬 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 방법의 특정 구현예는 치료-전 기준선 대비 하나 이상의 종양의 난소암 부하 또는 종양 크기를 감소시킨다.
- [0020] 본원에서 사용되는 "종양"은 악성 종양이며, "암"과 상호교환적으로 사용된다.
- [0021] 종양 성장 억제 또는 퇴행은 단일 종양 또는 특정 조직 또는 기관 내의 종양의 세트로 국소화될 수 있거나, 전신(즉, 모든 조직 또는 기관 내의 종양에 영향을 미침)적일 수 있다.
- [0022] RAD1901은 에스트로겐 수용체 베타(ER $\beta$ )에 비해 ER $\alpha$ 에 우선적으로 결합하는 것으로 공지되어 있으므로, 달리 명시되지 않는 한, 에스트로겐 수용체, 에스트로겐 수용체 알파, ER- $\alpha$ , ER $\alpha$ , ER, 양성형 ER- $\alpha$ , 및 ESR1이 본원에서 상호교환적으로 사용된다. "에스트로겐 수용체 알파" 또는 "ER $\alpha$ "는 유전자 *ESR1*에 의해 인코딩된다. 본원에서 사용되는 "에스트로겐 수용체 알파에 양성", "ER $\alpha$ -양성", "ER+", 또는 "ER $\alpha$ +"인 난소암 또는 종양은 하나 이상의 세포가 ER $\alpha$ 의 적어도 하나의 아이소형을 발현하는 난소암 또는 종양을 나타낸다. 특정 구현예에서, 이들 세포는 ER $\alpha$ 를 과발현한다.
- [0023] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 난소암 또는 종양은 항-에스트로겐(예를 들어, 타목시펜(tamoxifen) 또는 풀베스트란트(fulvestrant)), 아로마타제 억제제(예를 들어, 아로마신(aromasin)), 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 약물에 내성이다.
- [0024] 일반적으로, 본원에 개시된 방법은 종양이 난소 내 또는 난소 외부(신체의 다른 곳을 포함함) 또는 이 둘 모두에 위치하는지에 상관 없이 난소-기원 종양의 치료에 적용 가능하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 대상체의 원발성 난소암 또는 종양은 이미 외과적으로 제거(예를 들어, 종양 절제 또는 기관 절제에 의함)되었고, 대상체는 1) 남아 있는 전이성 난소암 또는 난소 중 하나 이상의 외부의 종양에 대해 치료되고/되거나; 2) 재발의 가능성을 감소시키거나 재발에 대한 시간을 연장시키기 위해 치료된다. 일부 구현예에서, 치료되는 대상체는 치료개시될 때 하나 이상의 난소에 여전히 원발성 난소암 또는 종양을 갖는다.
- [0025] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, RAD1901은 위험이 확인되는 하나 이상의 마커, 특징, 이력 또는 특색을 통해 난소암 또는 종양에 대한 고위험으로 간주되는 여성에게 예방적으로 투여된다. 상기 예에서, 대상체는 난소암 또는 종양에 대해 위험이 상승된 것으로 의학적으로 결정되며, RAD1901은 여성이 난소암 또는 종양에 걸릴 가능성을 감소시키기 위해 제공된다.
- [0026] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 표적화되는 난소암 또는 종양은 상피성 난소암 또는 종양이다. 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 난소암 또는 종양은 고등급 장액성, 저등급 장액성, 장액성, 자궁내막성, 점액성, 투명 세포, 원발성 복막성, 브레너 종양, 경계성 종양, 또는 미분화된 유형을 갖는 상피성 난소암 또는 종양이다. 일부 구현예에서, 치료되는 난소암은 간질성 암 또는 종양이다. 일부 구현예에서, 치료되는 난소암은 난소 육종이다.
- [0027] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 상기 방법은 RAD1901 또는 이의 염 또는 용매화물, 예를 들어, 비스-하이드로클로라이드 염(RAD1901의 분자 당 2HCl)을 투여하기 전에 환자가 ER $\alpha$ 를 발현하는 난소암 또는 종양을 갖는지의 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 치료되는 종양은 난소암 또는 종양에서 세포의 >90%, >80%, >70%, >60%, >50%, >40%, >30%, >20%, >10%, >5%, 또는 >1%에서 ER을 발현한다.
- [0028] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 RAD1901의 치료적 유효량은 특정 시간 간격에 걸쳐 투여되는 경우 하나 이상의 치료 기준의 달성(예를 들어, 종양 성장의 둔화 또는 정지, 종양 퇴행 유도, 하나 이상의 증상의 중지 또는 감소, 난소암 또는 종양에 걸릴 가능성 감소, 난소암 또는 종양의 재발 가능성 감소 또는 재발에 대한 시

간 연장 등)을 발생시키는 양이다.

- [0029] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 RAD1901의 치료적 유효량의 예는 약 150 mg 내지 약 2,000 mg, 약 200 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 또는 약 1,500 mg을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 더욱 특히, RAD1901은 약 100 mg 내지 약 1,000 mg, 약 200 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 800 mg, 또는 약 1,000 mg의 일일 투여량으로 투여될 수 있다. 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 투여되는 RAD1901은 RAD1901의 비스-하이드로클로라이드(RAD1901의 분자 당 2 HCl)이다.
- [0030] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 본원에 개시된 RAD1901(및/또는 이의 염 또는 이성질체 또는 용매화물 또는 프로드러그)는 치료 받는 대상체에 대한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위인 단위 투여 형태로 제형화될 수 있다. 각각의 단위 투여량은 적합한 약학적 담체와 선택적으로 회합된 치료적 유효량의 RAD1901을 함유한다. 단위 투여 형태는 단일 일일 용량 또는 다수의 일일 용량 중 하나(예를 들어, 약 1 내지 4 회 이상 q.d.)일 수 있다. 다수의 일일 용량이 이용되는 경우, 단위 투여 형태는 각각의 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 RAD1901은 조절 방출용으로 제형화될 수 있다.
- [0031] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 본원에 개시된 RAD1901(및/또는 이의 염 또는 이성질체 또는 용매화물 또는 프로드러그)는 임의의 활성 성분으로서 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. RAD1901의 약학적 조성물은 생리학적으로 허용되는 담체(약학적으로 허용되는 담체 또는 용액 또는 희석제로도 언급됨)를 추가로 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물은 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1985)]에 기재된 바와 바와 같은 허용 가능한 약학적 절차에 따라 제조된다.
- [0032] 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 투여되는 대상체에서 알레르기 반응 또는 다른 부적합한 효과를 야기시키지 않고, 제형 내의 다른 성분과 상용되는 담체를 나타낸다. 약학적으로 허용되는 담체는, 예를 들어, 의도된 투여 형태와 관련되고, 통상적인 약학적 실시와 일치하게 적합하게 선택되는 약학적 희석제, 부형제 또는 담체를 포함한다. 예를 들어, 고체 담체/희석제는 검, 전분(예를 들어, 옥수수 전분, 전호화 전분), 당(예를 들어, 락토스, 만니톨, 수크로스, 텍스트로스), 셀룰로스 물질(예를 들어, 미정질 셀룰로스), 아크릴레이트(예를 들어, 폴리메틸아크릴레이트), 칼슘 카르보네이트, 마그네슘 옥사이드, 탭크, 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 약학적으로 허용되는 담체는 치료제의 저장 수명 또는 유효성을 향상시키는 소량의 보조 물질, 예를 들어, 습윤제 또는 유화제, 보존제 또는 완충제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0033] 자유 염기 형태의 RAD1901은 통상적인 방법에 의해 염으로 전환될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "염"은 염이 자유 염기의 RAD1901과 함께 형성되고 약리학적으로 허용되는 한 제한되지 않으며, 염의 바람직한 예는 하이드로할라이드 염(예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드 등), 무기산 염(예를 들어, 설페이트, 니트레이트, 퍼클로레이트, 포스페이트, 카르보네이트, 바이카르보네이트 등), 유기 카르복실레이트 염(예를 들어, 아세테이트 염, 말레에이트 염, 타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 시트레이트 염 등), 유기 설포네이트 염(예를 들어, 메탄설포네이트 염, 에탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, 톨루엔설포네이트 염, 캄포르설포네이트 염 등), 아미노산 염(예를 들어, 아스파테이트 염, 글루타메이트 염 등), 사차 암모늄 염, 알칼리 금속염(예를 들어, 소듐 염, 포타슘 염 등), 알칼리 토금속 염(마그네슘 염, 칼슘 염 등) 등을 포함한다. 또한, 하이드로클로라이드 염, 설페이트 염, 메탄설포네이트 염, 아세테이트 염 등이 본원에 개시된 방법에 대한 RAD1901의 바람직한 "약리학적으로 허용되는 염"이다.
- [0034] 본원에 개시된 RAD1901의 이성질체(예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체, 회전 이성질체, 토토머 등)는, 예를 들어, 재결정화, 광학적 분할, 예를 들어, 부분입체 이성질체 염 방법, 효소 분획화 방법, 다양한 크로마토그래피(예를 들어, 박층 크로마토그래피, 컬럼 크로마토그래피, 유리 크로마토그래피 등)를 포함하는 일반적인 분리 수단을 이용하여 단일 이성질체로 정제될 수 있다. 본원의 용어 "단일 이성질체"는 100%의 순도를 갖는 이성질체 뿐만 아니라 통상적인 정제 작업을 통해서도 존재하는 표적 외의 이성질체를 함유하는 이성질체를 포함한다. RAD1901 또는 이의 염에 대해 결정 다형태가 때때로 존재하며, 이의 모든 결정 다형태가 본 발명에 포함된다. RAD1901의 결정 다형태는 결정 다형태의 단일 유형 또는 RAD1901의 다수의 결정 다형태의 혼합물일 수 있다.
- [0035] 특정 구현예에서, RAD1901은 RAD1901의 활성 형태로 전환(예를 들어, 산화 또는 가수분해를 포함)될 프로드러그 형태이다.
- [0036] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 대상체를 유전자 프로파일링하는 것을 추가로 포함하며, 프로파일링되

는 유전자는 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, 및 VHL로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자이다.

- [0037] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 하기 단계를 포함하는 본원에 개시된 RAD1901(및/또는 이의 염(예를 들어, HCl 염) 또는 이성질체 또는 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 프로드러그)의 투여량을 조정하는 것을 추가로 포함한다:
- [0038] (1) 3, 4, 5, 6, 또는 7일 동안 본원에 개시된 RAD1901(및/또는 이의 염(예를 들어, HCl 염) 또는 이성질체 또는 용매화물(예를 들어, 수화물) 또는 프로드러그)의 제1 투여량(예를 들어, 약 350 내지 약 500 mg/일)을 투여하는 단계;
- [0039] (2) 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 FES-PET 영상화를 이용하여 에스트라디올-ER 결합 활성을 검출하는 단계로서;
- [0040] (i) ER 결합 활성이 검출 가능하지 않거나, 소정의 임계 수준 미만인 경우, 제1 투여량을 투여하는 것을 계속(즉, 투여량 수준을 유지)하거나;
- [0041] (ii) ER 결합 활성이 검출 가능하거나, 소정의 임계 수준 초과인 경우, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 동안 제1 투여량보다 큰 제2 투여량(예를 들어, 제1 투여량 + 약 50 내지 약 200 mg)을 투여한 후, 단계 (3)으로 진행하는, 단계;
- [0042] (3) 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 FES-PET 영상화를 이용하여 에스트라디올-ER 결합 활성을 검출하는 단계로서;
- [0043] (i) ER 결합 활성이 검출 가능하지 않거나, 소정의 임계 수준 미만인 경우, 제2 투여량을 투여하는 것을 계속(즉, 투여량 수준을 유지)하거나;
- [0044] (ii) ER 결합 활성이 검출 가능하거나, 소정의 임계 수준 초과인 경우, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 동안 제2 투여량보다 큰 제3 투여량(예를 들어, 제2 투여량 + 약 50 내지 약 200 mg)을 투여한 후, 단계 (4)로 진행하는, 단계;
- [0045] (4) ER 결합 활성이 검출되지 않을 때까지 제4 투여량, 제5 투여량 등을 통해 상기 단계를 반복하는 단계.
- [0046] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예는 ER 민감성 또는 ER 내성 암을 검출하고/하거나 이에 투여하기 위해 PET 영상화의 사용을 추가로 포함한다.
- [0047] 본원에서 사용되는 용어 "및/또는"은 "및"의 경우 및 "또는"의 경우 둘 모두를 포함한다.
- [0048] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예는 CDK4 및/또는 CDK6 억제제(들)(예를 들어, 리보시클립(ribociclib), 아베마시클립(abemaciclib) 및 팔보시클립(palbociclib)), 탁산(taxane)(예를 들어, 파클리탁셀(paclitaxel), 알부민 결합된 파클리탁셀(예를 들어, 아브락산(abraxane)), 도세탁셀(docetaxel), 카바지탁셀(cabazitaxel)), 알트레타민(altretamine), 카페시타빈(capecitabine), 에토포시드(etoposide), 젬시타빈(gemcitabine), 이포스파미드(ifosfamide), 이리노테칸(irinotecan), 독소루비신(doxorubicin), 리포숨 독소루비신, 메팔렌(mephalen), 페메트렉세드(pemetrexed), 토포테칸(topotecan), 비노렐빈(vinorelbine), 및 PI3K 억제제(예를 들어, 이델라리시브(idelalisib), 페리포신(perifosine), 부파를리시브(buparlisib), 두벨리시브(duvelisib), 알펠리시브(alpelisib), TGR1202, 코판리시브(copanlisib), px-866, 닥톨리시브(dactolisib), RP6530, SF1126, INK1117, 피크틸리시브(pictilisib), XL147, XL765, 팔로미드(palomid) 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC 907, ME401, IPI549, IC87114, TG100-115, CAL263, RP6503, PI103, GNE477, AEZS136)로 구성된 군으로부터 선택되는 치료적 유효량의 하나 이상의 제2 치료제를 대상체에 투여하는 것을 추가로 포함한다. 하나 초과 치료제가 투여되는 경우, 하나 이상의 조합되거나 별도의 약학적 조성물과 동시에 또는 실질적으로 동시에 다수의 치료제가 투여될 수 있다. 대안적으로, 하나 초과 치료제가 하나의 조절 방출 약학적 조성물 또는 별도의 약학적 조성물에 의해 상이한 시간에 투여될 수 있다.

[0049] 하기 실시예는 청구된 본 발명을 더 잘 예시하기 위해 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어선 안된다. 특정 물질이 언급되는 범위에서, 이는 단지 예시의 목적일 뿐이며, 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 당업자는 본 발명의 능력을 다하지 않고 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 동등한 수단 또는 반응물을 개발할 수 있다. 본 발명의 범위 내에 여전히 존재하면서 본원에 기재된 절차에서 많은 변형이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 상기 변형이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것이 본 발명자의 의도이다.

[0050] 실시예

[0051] 재료 및 방법

[0052] 하기 실시예에서 사용되는 RAD1901은 IRIX Pharmaceuticals, Inc.(Florence, SC)에 의해 제조되는 (6R)-6-(2-(N-(4-(2-(에틸아미노)에틸)벤질)-N-에틸아미노)-4-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올 디하이드로클로라이드였다. RAD1901은 탈이온수 중 0.5%(w/v) 메틸셀룰로스 중의 균일한 현탁액으로 사용하기 위해 제형화된 건조 분말로 저장하였고, 동물 모델에 대해 p.o. 투여하였다.

[0053] 생체 내 이중이식 PDX 모델

[0054] 모든 마우스를 명암 주기(인공광의 12-14시간의 하루 주기) 및 조절된 실온 및 습도하에서 멸균 먹이 및 물에 자유롭게 접근 가능하고 멸균되고 먼지가 없는 깔개 옥수수숙(bedding cobs)을 갖는 개별적으로 환기되는 케이지에서 병원균 비함유 사육으로 사육하였다.

[0055] 도 1에 제시된 PDX는 48세 여성의 난소 썸암종으로부터 유래된 OV-10-0050 난소암 종양이었다. 종양은 등급 3이었으며, 사이토케라틴에 대해 양성이며, 이는 난소 상피 유형을 나타낸다. 종양은 또한 ER 및 ER 표적 유전자(프로게스테론 수용체)에 대해 양성 염색되었다. OV-10-0050 PDX 모델을 종양 이질성을 유지하기 위해 제한된 횟수로 동물(암컷 Balb/c 누드 마우스)에서 연속적으로 계대된 살아 있는 인간 종양 조직으로부터 확립하였다. 종양이 적절한 종양 부피 개시(TVI) 범위(150-250 mm<sup>3</sup>)에 도달한 경우, 동물을 처리 및 대조 그룹으로 무작위화하고, 투여를 개시하였고(0일, 각각의 그룹에서 8-10마리의 대상체); 모든 연구의 동물을 각각의 실험 전체에 걸쳐 개별적으로 추적하였다. 최초 투여를 0일에 개시하였고; 모든 그룹의 동물은 체중 기준(그램 당 0.01 mL; 10 ml/kg)으로 투여하였다. 각각의 그룹을 0일로부터 명시된 대로 비히클(대조군, 종점까지 p.o./q.d.), 또는 RAD1901(30 또는 60 mg/대상체 kg, 종점까지 p.o./q.d.)을 처리하였다. RAD1901 60 mg/kg 그룹의 동물은 쇠약 및 심한 체중 감소로 인해 32일에 수행하였다. 남아 있는 동물(비히클 및 RAD1901 30 mg/kg 그룹)의 처리 기간은 42일까지 지속되었다.

[0056] 종양 측정

[0057] 종양 크기를 캘리퍼스를 이용하여 2차원으로 주 당 2회 측정하였고, 부피를 식:  $V = 0.5 a \times b^2$  (여기서,  $a$  및  $b$ 는 각각 종양의 긴 직경 및 짧은 직경임)를 이용하여 mm<sup>3</sup> 단위로 표현하였다. 이후, 종양 크기를 종양 성장 억제(TGI) 값의 계산에 이용하였다.

[0058] TGI를 식:  $TGI (\%) = [1 - (Ti - T0) / (Vi - V0)] \times 100$ 을 이용하여 각각의 그룹에 대해 계산하였고;  $Ti$ 는 제공일의 처리 그룹의 평균 종양 부피이고,  $T0$ 는 그룹화 일의 처리 그룹의 평균 종양 부피이고,  $Vi$ 는  $Ti$  제공일의 비히클 대조 그룹의 평균 종양 부피이고,  $V0$ 는 그룹화 일의 비히클 그룹의 평균 종양 부피이다.

[0059] 통계 분석

[0060] 평균 및 평균의 표준 오차(SEM)를 포함하는 요약 통계가 각각의 시점에서 각각의 그룹의 종양 부피에 대해 제공된다.

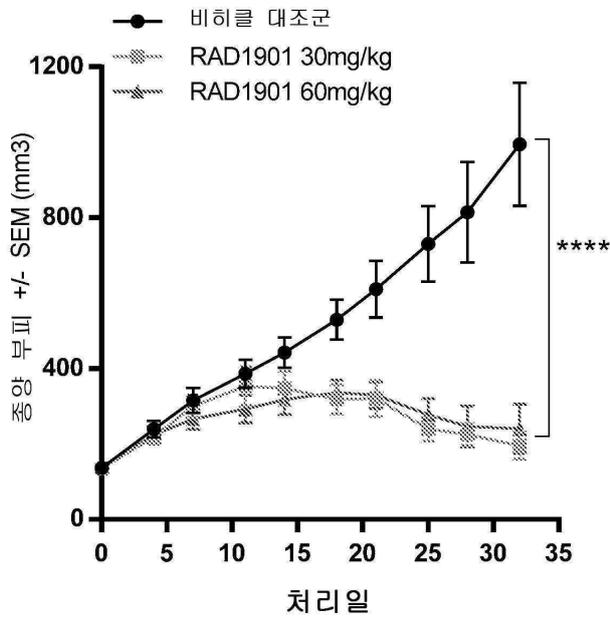
[0061] 처리 32일에서 비히클-처리 그룹과 비교하여 RAD1901-처리 그룹 간의 종양 부피를 비교하기 위해 일원 분산 분석(one-way ANOVA)을 수행하였다. 모든 데이터를 Graphpad Prism을 이용하여 분석하였다.  $p < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 도 1에서 관찰될 수 있는 바와 같이, RAD1901은 효과적이었으며(약 80% 종양 성장 억제를 발생시킴,  $p$ -값  $>0.0001$ ), 둘 모두의 투여 그룹에서 대략 동일한 활성을 가졌다. 32일에서의 개별적 동물의 종양 크기는 RAD1901이 30 mg/kg 및 60 mg/kg 그룹 둘 모두에서 처리된 일부 동물에서 종양 퇴행을 발생시킨 것을 제시한다(도 2).

[0062] 상기 언급된 바와 같이, 전술한 것은 단지 본 발명의 다양한 구현예를 예시하기 위한 것이다. 상기 논의된 특정 변형은 본 발명의 범위에 대한 제한으로 해석되어선 안된다. 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 다양한 동등물,

변화, 및 변형이 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이며, 상기 동등한 구현예가 본원에 포함되는 것이 이해된다. 본원에 인용된 모든 참고문헌은 본원에 완전히 기재되는 것처럼 참조로서 포함된다.

도면

도면1



도면2

