(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0115316
(43) 공개일자 2024년07월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/216 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/32* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/216 (2013.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7022323
(22) 출원일자(국제) 2022년12월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/081104
(87) 국제공개번호 WO 2023/108015
국제공개일자 2023년06월15일
(30) 우선권주장
63/286,981 2021년12월07일 미국(US)

(71) 출원인
아이오 테라퓨틱스, 인크.
미국 77387 텍사스주 스프링 파인크로프트 드라이브 9450 유닛 9497
더 보드 오브 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 텍사스 시스템
미국, 텍사스 78701, 오스틴, 210 웨스트 7 스트리트
(72) 발명자
샌더스 마틴 이.
미국 77387 텍사스주 스프링 유닛 9497 파인크로프트 드라이브 9450
브라운 파월 에이치
미국 77030 텍사스주 휴스턴 스위트 8344 버트너 애비뉴 6767 유니버시티 오브 텍사스 엠디 앤더슨 캔서 센터
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

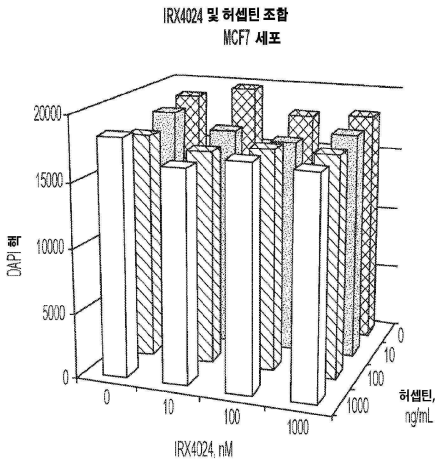
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **약물 내성 HER2+ 암 치료에서의 RXR 작용제의 용도**

(57) 요 약

본 명세서는 $Her2^{+}$ 암의 개선된 치료를 위한 활성제의 조합 및 관련 치료 방법을 제공한다. 조합은 RXR 작용제 및 Her2 표적화된 치료제를 포함하고, 선택적으로 갑상선 호르몬을 추가로 포함할 수 있다.

대 표 도



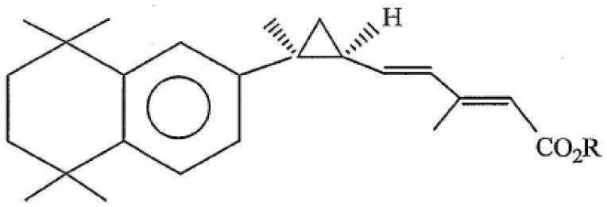
(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/32 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
(72) 발명자
모이어 카산드라
미국 77030 텍사스주 휴스턴 스위트 8344 버트너 애비뉴 6767 유니버시티 오브 텍사스 엠디 앤더슨 캔서 센터
마줌다르 아비지트
미국 77030 텍사스주 휴스턴 스위트 8344 버트너 애비뉴 6767 유니버시티 오브 텍사스 엠디 앤더슨 캔서 센터

명 세 서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^+$ 암을 가진 환자를 치료하는 방법으로서, 하기 화학식 I의 레티노이드 X 수용체(RXR) 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 환자는 Her2 표적화된 치료제를 투여받았거나, 또는 투여받고 있는 것인 방법:



(화학식 I)

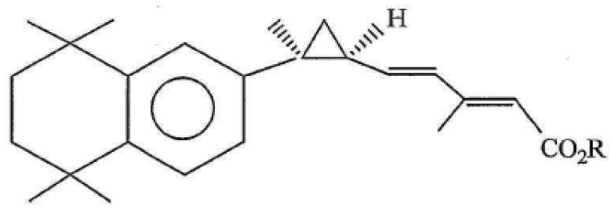
상기 화학식에서 R은 H, 또는 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Her2 표적화된 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 3

Her2 표적화된 치료제를 이용한 치료를 받고 있는 $Her2^+$ 암을 가진 환자를 치료하는 방법으로서, 암은 Her2 표적화된 치료제에 내성이 있게 되고, 상기 방법은 Her2 표적화된 치료제를 이용한 치료를 계속하는 단계 및 하기 화학식 I의 RXR 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용한 치료를 개시하는 단계를 포함하는 방법:



(화학식 I)

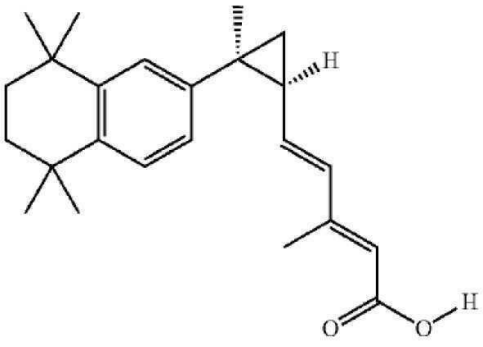
상기 화학식에서 R은 H, 또는 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬이다.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, RXR 작용제와 함께 갑상선 호르몬을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제3항에 있어서, RXR 작용제는 하기 화학식 II의 화합물인 방법:



(화학식 II)

청구항 6

제1항 또는 제3항에 있어서, Her2 표적화된 치료제는 항-Her2 치료용 항체를 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 치료용 항체는 트라스투주맙 또는 페르투주맙인 방법.

청구항 8

제1항 또는 제3항에 있어서, Her2 표적화된 치료제는 항체-약물 접합체를 포함하고, 항체는 항-Her2 항체인 방법.

청구항 9

제1항 또는 제3항에 있어서, Her2 표적화된 치료제는 Her2 키나제 억제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, Her2 키나제 억제제는 라파티닙, 네라티닙 또는 투카티닙인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, Her2 키나제 억제제는 아파티닙, 다코미티닙, 카네르티닙, 사피티닙, CP-724714, 또는 CUDC-101을 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, $Her2^{+}$ 암은 $Her2^{+}$ 유방암인 방법.

청구항 13

제1항 또는 제3항에 있어서, Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^{+}$ 암은 또한 화학식 I의 RXR 작용제에 내성이 있는 것인 방법.

청구항 14

제1항, 제3항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 세포 성장은 Her2 표적화된 치료제와 RXR 작용제의 조합에 의해 억제되고, 조합에 의한 종양 세포 성장의 억제는 Her2 표적화된 치료제 및 RXR 작용제 단독 각각의 상가적 억제 효과보다 큰 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2021년 12월 7일에 출원된 미국 가출원 제63/286,981호의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에

참조로 포함되어 있다.

[0003] 연방 후원 연구에 관한 진술

[0004] 본 발명은 미국 국립보건원(National Institutes of Health)에 의해 수여된 허여 번호 HHSN261201500018I 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에서 특정 권리를 갖는다.

배 경 기 술

[0005] 레티노이드 유사 생물학적 활성을 갖는 화합물은 당업계에 잘 알려져 있으며, 비제한적으로 미국 특허 제5,466,861호; 제5,675,033호 및 제5,917,082호를 포함하는 수많은 미국 특허에 기재되어 있으며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함되어 있다. 전임상 연구는 분화, 세포 성장의 억제, 세포사멸 및 전이와 관련된 기능을 조절하는 레티노이드 X 수용체(RXR)를 RXR 작용제(렉시노이드)로 선택적으로 활성화시키는 것이 RXR에 의해 조절되는 생화학적 기능과 관련된 다양한 질환을 치료하는 데 유용할 수 있음을 시사한다.

[0006] 예를 들어, 레티노산 수용체(RAR) 작용제 활성을 또한 갖는 RXR 작용제인 TARGRETIN®(벡사로텐)은 적어도 하나의 이전의 전신 요법에 불응하는 환자에서 피부 T 세포 림프종의 피부 징후의 경구 및 국소 치료용으로 미국 식품의약국에 의해 승인되었다. NSCLC(비소세포 폐암)의 여러 2상 연구에서 TARGRETIN®에 대해 고무적인 결과가 얻어졌다. 그러나, 중요한 3상 임상 연구는 생존 증가를 나타내지 않았다. 벡사로텐의 제한적인 성공에 대한 한 가지 가능한 설명은 그의 RAR 활성화가 항암제로서의 그의 효능을 감소시킨다는 것이다. 따라서, 보다 선택적인 RXR 작용제가 더 큰 가능성을 가질 수 있다.

[0007] 인간 표피 성장 인자 수용체 2(Her2)를 표적화하는 제제인 항-Her2 항체 및 Her2의 티로신 키나제 활성의 억제제 모두는 $Her2^+$ 암, 특히 $Her2^+$ 유방암 치료에서 유의하지만 보편적이지 않은 성공을 거두었다.

[0008] 암 치료는 계속 진화하여 특이성 및 정교함이 증가하고 있다. 초기의 비외과적 암 치료는 일반적으로 방사선 및 화학적 공격에 더 민감한 빠르게 분열하는 세포를 표적화하였다. 시간이 지남에 따라, 보다 특이적이고 일반적으로 독성이 적은 치료가 개발되었다. 일부 치료, 예를 들어 면역 체크포인트 억제제 또는 렉시노이드는 광범위한 적용가능성을 갖는 것으로 보인다. 많은 단클론 항체 및 키나제 억제제를 포함하는 다른 것들은 증식 또는 분화의 조절에 관여하는 특정 항원 또는 다른 바이오마커를 발현하는 암을 표적화한다. 그러나, 암 치료의 다양성이 증가함에 따라, 어떤 치료가 생산적으로 그리고 어떤 징후를 위해 조합될 수 있는지 결정하는 것이 점점 더 어려워지고 있다.

발명의 내용

[0009] $Her2^+$ 암, 특히 Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 Her2+ 암의 개선된 치료 방법이 본원에 개시되어 있다. 이들 방법은 $Her2^+$ 종양을 갖는 환자를 암 성장을 억제할 수 있는 Her2 표적화 치료제 및 RXR 작용제의 조합으로 치료하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 또한 RXR 작용제에 내성이다. 일부 구현예에서, 치료 조합은 갑상선 호르몬을 추가로 포함한다.

[0010] 일부 구현예에서, RXR 작용제는 RXR/Nurr1 이종이량체성 수용체를 활성화시킬 수 있다. 일부 구현예에서, RXR 작용제는 하기 본원에 개시된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일부 구현예에서, RXR 작용제는 하기 본원에 개시된 바와 같은 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일부 구현예에서, 화학식 I 및 화학식 II의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 RXR/Nurr1 이종이량체성 수용체를 활성화시키기 위한 수단 또는 종양 성장을 억제하기 위한 렉시노이드 수단으로 지칭된다.

[0011] 일부 구현예에서, Her2 표적화 치료제는 Her2 키나제 활성 또는 Her2 매개 신호전달의 억제제이다. 일부 구현예에서, Her2 표적화 치료제는 치료용 항-Her2 항체이다. 치료용 항체는 신호전달(키나제 활성)의 억제 대신에 또는 이외에도 항체 의존적 세포독성(ADCC)을 매개할 수 있다. 트라스투주맙(trastuzumab) 및 페르투주맙(pertuzumab)은 하기 본원에 개시된 바와 같은 치료용 항-Her2 항체의 예이다. 일부 구현예에서, 이러한 항체는 $Her2^+$ 종양 세포 증식을 억제하기 위한 면역글로불린 수단, $Her2^+$ 종양 세포의 ADCC를 매개하기 위한 수단, 또는 Her2 신호전달을 억제하기 위한 면역글로불린 수단으로 지칭된다.

[0012] 일부 구현예에서, Her2 표적화 치료제는 항-Her2 항체를 포함하는 항체-약물 접합체이다. 일부 구현예에서, 항-

Her2 항체는 치료 활성만을 갖는 반면, 다른 구현예에서는 그렇지 않고, 단지 $Her2^+$ 세포에 세포독성제를 전달하는 역할을 한다. 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine)은 하기 본원에 개시된 바와 같은 Her2 표적화 항체-약물 접합체의 예이다. 일부 구현예에서, 이러한 항체-약물 접합체는 $Her2^+$ 세포에 세포독성제를 전달하기 위한 수단으로 지칭된다.

[0013] 일부 구현예에서, Her2 키나제 활성 또는 Her2 매개 신호전달의 억제제는 Her2 키나제 활성의 작은 유기 분자(작은 약물) 억제제이다. 라파티닙(lapatinib), 네라티닙(neratinib), 및 투카티닙(tucatinib)은 하기 본원에 개시된 바와 같은 Her2 키나제 억제제의 예이다. 일부 구현예에서, Her2 키나제 활성의 이러한 작은 약물 억제제는 Her2 키나제 활성을 억제하기 위한 소분자 수단으로 지칭된다.

[0014] 일부 구현예에서, $Her2^+$ 암은 $Her2^+$ 유방암이다. 일부 구현예에서, $Her2^+$ 암은 $Her2^+$ 난소암, 위암, 폐의 선암종, 자궁암(예컨대, 장액성 자궁내막 암종), 위암, 또는 타액관 암종이다.

[0015] 일부 구현예에서, 종양 세포 성장은 Her2 표적화된 치료제 및 RXR 작용제의 조합에 의해 억제되고, 조합에 의한 종양 세포 성장의 억제는 Her2 표적화된 치료제 및 RXR 작용제 단독 각각의 상가적 억제 효과보다 크다.

[0016] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 치료는 다른 약학적 요법 또는 방사선요법과 동시에 수행된다. 대안적인 구현예에서, 본원에 개시된 치료는 이들이 수행되는 시간 간격에서 배타적 요법이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 치료는 종양의 후속적인 외과적 제거를 준비하기 위해 용적축소(debulking) 치료로서 작용한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 치료는 임의의 잔류 질환 또는 잠재적인 재발성 질환을 처리하기 위해 종양의 외과적 제거 후 보조 요법으로서 적용된다.

[0017] 다른 구현예는 암 성장을 억제할 수 있는 적어도 하나의 Her2 표적화 치료제 및 적어도 하나의 RXR 작용제를 포함하는 조합 약물 조성물 또는 제제를 포함한다. 다른 구현예에서, 조합(치료에 사용됨)은 하나 또는 다른 분류 내의 둘 이상의 제제(Her2 표적화제 및/또는 RXR 작용제)를 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 조합은 갑상선 호르몬을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 갑상선 호르몬은 티록신이다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1a-b는 유방암 세포주 MCF7 세포(도 1a) 및 SkBr3 세포(도 1b)에 대한 IRX4204 및 트라스투주맙의 단독 및 조합의 성장 억제 효과를 도시하는 3차원 플롯이다.

도 2a-d는 유방암 세포주 MCF7 세포(도 2a), SkBr3 세포(도 2b), BT474 세포(도 2c), 및 MDA-MB-361 세포(도 2d)에 대한 IRX4204 및 라파티닙의 단독 및 조합의 성장 억제 효과를 도시하는 3차원 플롯이다.

도 3a-d는 유방암 세포주 MCF7 세포(도 3a), SkBr3 세포(도 3b), BT474 세포(도 3c), 및 MDA-MB-361 세포(도 3d)에 대한 IRX4204 및 네라티닙의 단독 및 조합의 성장 억제 효과를 도시하는 3차원 플롯이다.

도 4a-b는 두 제제에 개별적으로 내성이 있는 $Her2^+$ 유방암 세포주 HCC1954에 대한 IRX4204 및 네라티닙의 단독 및 조합의 성장 억제 효과를 도시한다. 도 4a는 두 제제의 다양한 농도의 매트릭스에 대한 성장 억제 효과를 보여주는 3차원 플롯이다. 도 4b는 네라티닙의 다양한 농도에 대한 0 및 1000 nM IRX4204의 동일한 데이터의 선형 플롯을 제시한다.

도 5a-b는 각 제제에 개별적으로 내성이 있는 $Her2^+$ 유방암 세포주 HCC1954에 대한 IRX4204 및 투카티닙(도 5a) 또는 라파티닙(도 5b)의 단독 및 조합의 성장 억제 효과를 도시하는 3차원 플롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본원에 개시된 구현예는 Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^+$ 암, 예컨대 유방의 내성 $Her2^+$ 암종을 레티노이드 X 수용체(RXR) 작용제(렉시노이드) 및 Her2 표적화된 항암제의 조합으로 치료하는 방법을 포함한다. Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^+$ 암은 또한 RXR 작용제에 내성일 수 있다. 일부 구현예는 RXR 작용제와 함께 갑상선 호르몬의 투여를 추가로 포함한다. 구현예는 Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^+$ 암의 치료에서, Her2 표적화된 항암제, 또는 갑상선 호르몬 및 Her2 표적화된 항암제와 조합하여 사용하기 위한 RXR 작용제를 포함한다. 일부 구현예에서, $Her2^+$ 암은 $Her2^+$ 유방암이다.

[0020] Her2 표적화된 치료제에 민감한 $Her2^+$ 암의 치료에서 Her2 표적화된 치료제 및 개시된 RXR 작용제의 조합의 유용성에 비추어 볼 때, Her2 표적화된 치료제 및 개시된 RXR 작용제의 조합이 Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^+$ 암에 대해 효과적일 수 있다는 것은 주목할 만하다. 더욱이, 치료제의 적절한 농도에서, 이들 조합의 효과는 상가적인 것 이상이다(즉, 상승적). 암이 RXR 작용제에도 내성이 있는 경우 이것이 유효하다는 것은 더욱 주목할만 하다.

[0021] Her2 키나제 활성을 억제하지만 서로의 가까운 구조적 유사체가 아닌 3개의 소분자 약물인 네라티닙, 라파티닙, 및 투카티닙을 RXR 작용제 IRX4204와 조합하여 $Her2^+$ 유방암 세포주에 대한 성장 억제 효과를 시험하였다. IRX4204와 함께 3개의 키나제 억제제 모두에 대해 상승적 성장 억제가 관찰되었다. 따라서, Her2 키나제 활성의 억제제에 대한 명백한 클래스 효과(class effect)가 있다. 일부 구현예에서, Her2 키나제 활성의 억제제는 작은 유기 분자이다. 일부 구현예에서, Her2 키나제 활성의 억제제는 항체, 예를 들어, 트라스투주맙(HERCEPTIN®), 마르게툭시맙(MARGENZA®), 또는 페르투주맙(PERJETA®)이다.

[0022] 본원에 개시된 치료 방법은 2개, 3개 이상의 치료제의 조합의 투여를 포함한다. 더욱이, 이들 제제 중 하나의 투여는 이들 제제 중 또 다른 작용제와 협력하여 또는 함께 이뤄지는 것으로 기재될 수 있다. 이러한 조합, 또는 협력하여 또는 함께 투여하는 것은 제제의 생리학적 효과가 시간상 겹치도록 하는 이들 제제 각각의 투여 방식을 의미한다. 이것은 제제가 동일한 조성물 또는 제제에 함유될 것을 요구하지 않거나 이들이 별도의 조성물로서 동시에, 동일한 투여 경로에 의해, 또는 동일한 일정에 따라 투여될 것을 요구하지 않지만, 일부 구현예에서 전술한 것 중 어느 것이 해당될 수 있다. 예를 들어, RXR 작용제, 갑상선 호르몬, 및 Her2 키나제 억제제를 매일 투여할 수 있지만, 항체는 보다 전형적으로 몇 주 간격으로 투여된다.

[0023] 초기의 성공적인 표적화된 암 요법 중에는 인간 표피 성장 인자 수용체 2(Her2)를 표적화하는 요법이 있다. Her2 표적화된 치료는 단클론 항체(mAb), 예컨대 트라스투주맙, 마르게툭시맙, 및 페르투주맙, 및 Her2 키나제 활성의 억제제, 예컨대 라파티닙, 네라티닙, 및 아파티닙(이들 모두는 또한 표피 성장 인자 수용체(EGFR)를 억제함)을 포함한다. 렉시노이드 IRX4204는 특히 갑상선 호르몬과 조합하여 사용될 때(예를 들어, 암의 치료를 위한 RXR 작용제의 용도에 관하여 교시하는 그 전체가 참조로 본원에 포함된 미국 특허 공개 제2008-0300312호 참조) 모델 시스템에서 다양한 암에 대한 활성을 나타내었다(예를 들어, 암의 치료를 위한 RXR 작용제의 용도에 관해 교시하는 그 전체가 참조로 본원에 포함된 미국 특허 공개 제2008-0300312호 참조). IRX4204 및 Her2 표적화된 치료제의 조합이 $Her2^+$ 암, 예컨대 $Her2^+$ 유방암에 대해 특히 효과적이라는 것이 본원에 개시되어 있다. 따라서, 다양한 구현예는 IRX4204 및 Her2 표적화된 치료제의 조합, 및 IRX4204 및 Her2 표적화된 치료제 모두의 투여를 포함하는 치료 방법을 포함한다. 일부 구현예는 갑상선 호르몬 또는 갑상선 호르몬의 투여를 추가로 포함한다. 다른 구현예는 갑상선 호르몬 또는 갑상선 호르몬의 투여를 배제한다.

[0024] 본원에 사용된 바와 같은 Her2 표적화된 치료제는 Her2 기능을 억제함으로써 암세포의 성장을 억제하는 치료제이다. 이러한 제제는 Her2에 결합하는 mAb, 이러한 mAb를 포함하는 항체-약물 접합체, 및 Her2 티로신 키나제 활성의 억제제를 포함한다. 통틀어, 이러한 제제는 Her2를 치료적으로 표적화하는 수단으로 지칭될 수 있다. 일부 구현예는 구체적으로 이들 제제의 부류 중 하나 이상, 또는 이들 제제의 부류 중 하나 이상에서의 하나 이상의 종을 포함하거나 이에 제한된다. 일부 구현예는 구체적으로 이들 제제의 부류 중 하나 이상, 또는 이들 제제의 부류 중 하나 이상에서의 하나 이상의 종을 배제한다. 따라서, Her2를 치료적으로 표적화하는 수단은 Her2에 결합하는 mAb, Her2에 결합하는 mAb를 포함하는 항체-약물 접합체, 및 Her2 티로신 키나제 활성의 억제제이다. 일부 구현예에서, 항체-약물 접합체 내의 mAb는 그 자체로 치료 활성을 갖지만, 다른 구현예에서는 그렇지 않다.

[0025] 많은 구현예는 단일 항-Her2 mAb의 투여를 포함하지만, 일부 구현예는 다수의 항-Her2 mAb, 예를 들어, 트라스투주맙 및 페르투주맙의 투여를 포함한다. 개시된 구현예는 일반적으로 항-Her2 mAb를 사용하는 것으로 기재되지만, 추가의 구현예는 항-Her2 mAb를 항-Her2 다클론 항혈청으로 치환할 수 있다. 일부 구현예는 다른 항원을 표적화하는 추가적인 mAb의 투여를 포함할 수 있고, 일부 구현예는 구체적으로 다른 항체의 투여를 배제한다.

[0026] *항-Her2 항체*

[0027] Her2는 다양한 암, 특히 유방암뿐만 아니라, 예를 들어 위식도암, 난소암, 위암, 폐의 선암종, 자궁암(예컨대, 장액성 자궁내막 암종), 또는 타액관 암종에서 발견되고 이에 연루된 성장 인자 수용체이다. 항-Her2 항체는, 비제한적으로 Her2를 통한 신호전달의 억제, 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC), 및 대식세포와 같은 항원 제시

세포(APC)에 의한 종양 항원 제시의 매개를 포함하는 기전들의 조합을 통해 항암제로서 작동하는 것으로 여겨지며, 추가 기전도 존재할 수 있다. 가장 잘 이해되고 가장 임상적으로 진보된 항-Her2 항체는 트라스투주맙, 페르투주맙, 및 마르게툭시맙이지만, 현재 개시된 방법은 이들 항-Her2 mAb에 제한되지 않는다.

[0028] 일부 구현예에서, 이들 항체는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 예시적인 구현예에서, 주입은 30-90분 동안 수행될 수 있고, 길게는 1년 동안 1-3주의 간격으로 발생할 수 있다. 일부 이러한 구현예에서, 항체는 초기의 더 높은 용량 및 후속적인 더 낮은 용량으로 투여된다. 일부 이러한 구현예에서, 초기의 더 높은 투여량은 후속적인 더 낮은 투여량의 2배이다. 일부 이러한 구현예에서, 초기 용량은 단일 투여이다. 다른 이러한 구현예에서, 초기 투여량은 더 낮은 후속 투여량으로 전환하기 전에 여러 번 투여된다. 투여량 및 투여 요법의 구체적인 예는 허셉틴(HERCEPTIN®) 및 페르제타(PERJETA®)에 대한 처방 정보에서 찾을 수 있으며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

[0029] 트라스투주맙은 Her2의 세포외 분절의 도메인 IV에 결합한다. 트라스투주맙은 Her2를 과발현하는 세포의 증식을 억제하고 ADCC를 매개한다. 트라스투주맙에 대한 바이오시밀러 항체가 개발되었고, 일부 지역에서 판매되고 있다.

[0030] 페르투주맙은 트라스투주맙과 상이한 에피토프인 Her2의 세포외 이량체화 도메인(도메인 II)을 인식한다. 리간드 의존적 이량체화를 방지함으로써, 그것은 Her2를 통한 신호전달을 억제하여, 세포 성장 정지 및 세포사멸을 유도한다. 페르투주맙은 또한 ADCC를 매개한다. 페르투주맙은 Her2를 과발현하는 종양 이종이식 모델에서 트라스투주맙의 활성을 증가시킨다.

[0031] 마르게툭시맙은 트라스투주맙과 동일한 에피토프를 인식하지만, ADCC와 같은 면역 공격의 Fc 의존적 기전을 증가시키도록 설계된 조작된 Fc 영역을 갖는다. 조작된 Fc 영역은 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 및 자연 살해(NK) 세포를 포함한 면역 효과기 세포 상에서 활성화 Fc-γ 수용체(CD16A)에 대한 결합 증가 및 억제성 Fc-γ 수용체(CD16B)에 대한 결합 감소를 부여한다.

[0032] 추가적인 항-Her2 mAb는 TrasGEX®, HM2, 헤르투주맙, 및 HT-19를 포함한다. TrasGEX® 및 HM2는 트라스투주맙의 "바이오베터(biobetter)"로 개발되고 있으며, 나머지 둘은 독립적으로 유래된다. HM2에서, 접합을 돕기 위해 금속 결합 모티프가 트라스투주맙에 포함되었다. TrasGEX®는 트라스투주맙의 당화 최적화 형태이다. 헤르투주맙은 트라스투주맙보다 Her2에 대해 더 높은 ELISA 기반 친화도를 가지고 있었다. HT-19는 트라스투주맙 및 페르투주맙과 결합하는 HER2에 대해 비경쟁적인 IgG1 항체이며, 즉, 그것은 이들 2개의 mAb 중 어느 하나와 상이한 에피토프에 결합한다.

[0033] 많은 구현예는 단일 항-Her2 mAb의 투여를 포함하지만, 일부 구현예는 다수의 항-Her2 mAb, 예를 들어, 트라스투주맙 및 페르투주맙의 투여를 포함한다. 개시된 구현예는 일반적으로 항-Her2 mAb를 사용하는 것으로 기재되지만, 추가의 구현예는 항-Her2 mAb를 항-Her2 다클론 항혈청으로 치환할 수 있다.

[0034] *항체-약물 접합체*

[0035] 항-Her2 mAb 자체의 치료제로서의 용도 외에도, 항-Her2 mAb는 또한 항체-약물 접합체에 포함되었다. 한 가지 예는 아도-트라스투주맙 엠탄신(KADCYLA®)이다. 추가의 예는 A166, ALT-P7(모노메틸 아우리스타틴 E에 부위 특이적 방식으로 접합된 트라스투주맙 바이오베터 HM2), ARX788(비천연 아미노산 링커 파라-아세틸-페닐알라닌(pAcF)을 통해 모노메틸 아우리스타틴 F에 부위 특이적으로 접합된 단클론 HER2 표적화 항체), DHES0815A(피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀 모노아미드에 연결된 단클론 HER-2 표적화 항체), DS-8201a(트라스투주맙 데룩스테칸; 트라스투주맙, 효소적으로 절단가능한 말레이미드 글리신글리신-페닐알라닌-글리신(GGFG) 펩타이드 링커 및 토포이소머라제 I 억제제, fam-트라스투주맙 데룩스테칸(ENHERTU®), RC48(절단가능한 링커를 통해 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)와 접합된 인간화 항-HER2 항체 헤르투주맙), SYD985(([vic-]트라스투주맙 듀오카르마진; 절단가능한 발린-시트룰린 펩타이드를 통해 합성 듀오카르마이신 유사체 세코-듀오카르마이신-하이드록시벤즈아미드 아자인돌에 연결된 트라스투주맙), MEDI4276(말레이미도카프로일 링커를 통해 강력한 튜불리신 기반 미세소관 억제제 AZ13599185에 부위 특이적으로 접합된, HER2 상의 2개의 상이한 에피토프를 표적화하는 HER2 이중특이적 항체) 및 XMT-1522(TAK-522; 아우리스타틴 F-하이드록시프로필아미드에 대한 DOLAFLEXIN® 플랫폼과 접합된 HT-19)를 포함한다.

[0036] 일부 구현예에서, Her2 표적화 구성요소는 항-Her2 항체를 포함하는 항체-약물 접합체이거나, 이를 포함한다.

[0037] *Her2 키나제 억제제*

[0038] Her2 및 EGFR은 밀접하게 관련된 단백질 티로신 키나제이며, 하나의 억제제로서 개발된 많은 약물은 또한 다른 것을 억제한다. 이들 키나제의 비가역적 억제제인 적어도 4개의 약물이 현재 암 치료제로 시판되고 있지만(라파티닙, 네라티닙, 아파티닙, 및 다코미티닙), 징후는 다양하다. 모든 EGFR 억제제가 비가역적 억제제이거나 Her2를 교차 억제하는 것으로 알려진 것은 아니라는 점에 유의해야 한다. Her2를 억제하지 않거나 억제하는 것으로 알려져 있지 않은 EGFR 억제제는 상기 용어가 본원에서 사용될 때 Her2 억제제로 간주되지 않아야 한다. 일부 구현예에서, Her2 억제제는 비가역적 억제제이다. 일부 구현예에서, Her2 억제제는 가역적 억제제가 아니다. 일부 구현예에서, Her2 억제제는 가역적 억제제이다.

[0039] 전형적으로 라파티닙 디토실레이트(CAS No. 388082-77-7) 또는 이의 일수화물로서 제공되는 라파티닙(TYKERB®)(CAS No. 231277-92-2)은 징후에 따라 1일 1회 1250 또는 1500 mg으로 21일 치료 주기로, 그 전체가 참조로 본원에 포함된 그의 처방 지침에 따라 투여될 수 있다. 라파티닙 및 카페시타빈은 1일 내지 14일에 복용된다. 라파티닙 단독은 15일 내지 21일에 복용된다. 21일 말기에, 치료 주기는 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 반복되어야 한다. 카페시타빈은 2000 mg/m^2/일의 투여량으로 대략 12시간 간격으로 2개의 용량으로 경구 투여된다.

[0040] 네라티닙(NERLYNX®)(CAS No. 698387-09-6)은 240 mg/일의 초기 용량으로 음식과 함께 그 전체가 본원에 참조로 포함된 그의 처방 지침에 따라 투여될 수 있고, 1년 동안 매일 복용될 수 있다. 독성이 1등급을 초과하는 경우, 용량은 독성이 1등급 이하가 될 때까지 단계적으로 40 mg/일로 감소될 수 있다. 용량이 120 mg/일로 감소되고 독성이 1등급 초과로 유지되는 경우, 네라티닙 치료는 중단되어야 한다.

[0041] 아파티닙(GILOTRIF®)(CAS No. 850140-72-6)은 질환 진행 또는 환자가 더 이상 견딜 수 없을 때까지 40 mg/일로 1일 1회 음식 없이 경구로, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 그의 처방 지침에 따라 투여될 수 있다.

[0042] 다코미티닙(VIZIMPRO®)(CAS No. 1110813-31-4)은 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 45 mg/일로 1일 1회 음식과 함께 또는 음식 없이 경구로, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 그의 처방 지침에 따라 투여될 수 있다. 허용될 수 없는 독성의 발생시, 투여량은 단계적으로 30 mg 또는 15 mg/일로 감소될 수 있다.

[0043] 투카티닙(TUKYSA®)(CAS No. 937263-43-9)은 질환 진행 또는 허용될 수 없는 독성 때까지 트라스투주맙 및 카페시타빈과 조합하여 1일 2회(12시간 간격) 300 mg으로 음식과 함께 또는 음식 없이 경구로, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 그의 처방 지침에 따라 투여될 수 있다. 허용될 수 없는 독성의 발생시, 투여량은 단계적으로 1일 1회 단계당 50 mg에서 150 mg으로 감소될 수 있다.

[0044] 상기 투여 정보는, 이들 Her2 키나제 억제제가 RXR 작용제와 조합하여 사용될 수 있는 특정 구현예들을 개시하는 것 외에도, 이러한 약물의 투여 관행에 관한 일반적인 지침을 제공한다. 개시된 구현예는 반드시 이들 특정 투여 요법에 한정되는 것은 아니며, 개별 환자를 위해 이들 요법을 변형하는 것은 의사의 기술에 속한다. RXR 작용제와 조합하여 사용될 때 이들 약물의 개선되고 상승적인 효과로 인해, 허용될 수 없는 독성은 키나제 억제제의 더 낮은 투여량의 사용에 의해 회피되면서 여전히 유익한 치료 효과를 달성할 수 있다.

[0045] 다른 Her2 키나제 억제제는 카네르티닙(CAS No. 267243-28-7), 사피티닙(CAS No. 848942-61-0), CP-724714(CAS No. 537705-08-1), 및 CUDC-101(CAS No. 1012054-59-9)을 포함한다.

[0046] *RXR 작용제*

[0047] 렉시노이드를 사용한 전임상 연구는 분화, 세포 성장의 억제, 세포사멸 및 전이와 관련된 기능을 조절하는 레티노이드 X 수용체(RXR)의 선택적 활성화가 RXR에 의해 조절되는 생화학적 기능과 관련된 다양한 질환을 치료하는 데 유용할 수 있음을 시사한다.

[0048] 레티노산 수용체(RAR) 및 RXR 및 이들의 동족 리간드는 뚜렷한 기전에 의해 기능한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "RAR"은 RARα, RARβ, 또는 RARɣ 중 하나 이상을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "RXR"은 RXRα, RXRβ, 또는 RXRɣ 중 하나 이상을 지칭한다. RAR 바이오마커는 환자의 RAR 활성을 나타내는 독특한 생물학적, 생화학적 또는 생물학적으로 유래된 지표이다. RAR 바이오마커는, 비제한적으로 CYP26 수준, CRBPI 수준 등, 및 이들의 조합을 포함한다.

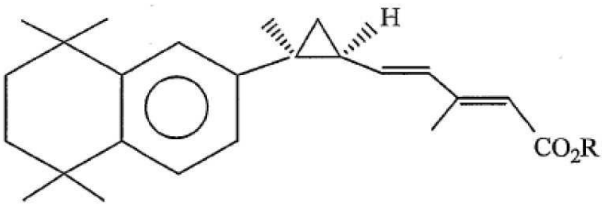
[0049] 일부 구현예에서, RAR 활성화 임계치는 기저선에 비해 25% 증가된 CYP26 수준 및 기저선에 비해 25% 증가된 CRBPI 수준 중 하나 이상을 의미한다. RAR은 RXR과 함께 이종이량체를 형성하고, 이들 RAR/RXR 이종이량체는 표적 유전자의 프로모터 영역 내의 특정 반응 요소에 결합한다. 이종이량체의 RAR 수용체에 대한 RAR 작용제의 결합은 표적 유전자의 전사의 활성화를 초래하여 레티노이드 효과로 이어진다. 개시된 RXR 작용제는 RAR/RXR 이종

이량체를 활성화시키지 않는다. RAR/RXR과 같은 RXR 이종이량체 복합체는 리간드 결합으로 인한 전사의 활성화가 비-RXR 단백질(예컨대, RAR)에서만 발생하고 전사의 활성화가 RXR에서 리간드 결합으로 인해 발생하지 않기 때문에 비허용적 RXR 이종이량체로 지칭될 수 있다.

[0050] RXR은 또한 RAR 및 RXR 작용제 이외의 핵 수용체와 상호작용하며, 이러한 RXR/수용체 복합체에 결합함으로써 이들의 생물학적 효과의 일부를 유도할 수 있다. 이러한 RXR/수용체 복합체는 리간드 결합으로 인한 전사의 활성화가 RXR, 다른 수용체, 또는 두 수용체 모두에서 발생할 수 있기 때문에 허용적 RXR 이종이량체로 지칭될 수 있다. 허용적 RXR 이종이량체의 예는, 비제한적으로 퍼옥시좀 증식자 활성화 수용체/RXR(PPAR/RXR), 파르네실 X 수용체/RXR(FXR/RXR), 핵 수용체 관련-1 단백질(Nurr1/RXR) 및 간 X 수용체/RXR(LXR/RXR)을 포함한다. 대안적으로, RXR은 RXR 작용제에 의해 활성화될 수 있는 RXR/RXR 동종이량체를 형성하여 렉시노이드 효과를 유발할 수 있다. 또한, RXR은 핵 수용체 이외의 단백질과 상호작용하며, 이러한 단백질 복합체 내의 RXR에 대한 리간드 결합은 또한 렉시노이드 효과를 유발할 수 있다. 이러한 작용 기전의 차이로 인해, RXR 작용제 및 RAR 작용제는 뚜렷한 생물학적 결과를 유도하며, 이들이 유사한 생물학적 효과를 매개하는 경우에도, 이들은 상이한 기전에 의해 그렇게 한다. 더욱이, 전염증 반응 또는 점액성 피부 독성과 같은 레티노이드의 원치 않는 부작용은 하나 이상의 RAR 수용체 아형의 활성화에 의해 매개된다. 달리 말하면, RXR 경로를 통해 매개된 생물학적 효과는 전염증 반응을 유도하지 않으므로 원치 않는 부작용을 초래하지 않을 것이다.

[0051] 따라서, 본 명세서의 양태는, 부분적으로, RXR 작용제를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "RXR 작용제"는 "선택적 RXR 작용제"와 동의어이며, RXR 반응 요소를 통해 유전자 전사를 유도하는 방식으로 RXRα, RXRβ, 또는 RXRɣ와 같은 하나 이상의 RXR 수용체에 선택적으로 결합하는 화합물을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "선택적으로 결합한다"는 RXR 작용제를 참조할 때 RXR 작용제가 RARα, RARβ 또는 RARɣ와 같은 비표적 수용체와 실질적으로 결합하지 않도록 하는 RXRα, RXRβ, 또는 RXRɣ와 같은 지시된 표적 수용체에 대한 RXR 작용제의 차별적 결합을 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "RXR 작용제"는 RXR 작용제의 에스테르를 포함한다.

[0052] 본원에 개시된 각 구현예에 대하여, RXR 작용제는 화학식 I의 구조를 갖는 화합물로서,

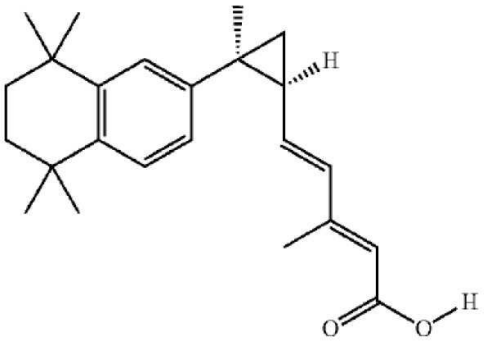
[0053] 

(화학식 I)

[0054] 여기서, R은 H, 또는 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬인 것인 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0055] 또한, RXR 작용제의 에스테르가 본원에 개시되어 있다. 에스테르는 C1의 카르복실산으로부터 유래될 수 있거나, 또는 에스테르는 분자의 또 다른 부분 상의, 예컨대 페닐 고리 상의 카르복실산 작용기로부터 유래될 수 있다. 제한하고자 하는 것은 아니지만, 에스테르는 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 또는 헤테로아릴 에스테르일 수 있다. 용어 알킬은 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가지며, 직쇄형, 분지형, 또는 사이클릭 알킬 모이어티를 지칭한다. C_{1-6} 알킬 에스테르가 특히 유용하며, 여기서 에스테르의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *이*소-부틸, *t*-부틸, 펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 1-6개의 탄소 원자를 갖는 이들의 조합 등을 포함한다. 일부 구현예에서, RXR 작용제는 화학식 I의 에틸 에스테르이다.

[0056] 일부 구현예에서, RXR 작용제는 IRX4204로도 알려진, 3,7-디메틸-6(S),7(S)-메타노,7-[1,1,4,4-테트라메틸-1,2,3,4-테트라하이드론-아프트-7-일]2(E), 4(E) 헵타디에노산이며, 하기 화학 구조를 갖는다:



(화학식 II)

[0057]

[0058] RXR 작용제의 약학적으로 허용가능한 염은 또한 개시된 구현예에서 사용될 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 충분히 산성, 충분히 염기성, 또는 둘 모두의 작용기를 가지며, 따라서 다수의 유기 또는 무기 염기, 및 무기 및 유기산과 반응하여 염을 형성할 수 있다.

[0059] 염기성 기를 갖는 RXR 작용제로부터 산 부가염을 형성하기 위해 통상적으로 사용되는 산은 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산 등, 및 유기산, 예컨대 p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 옥살산, p-브로모페닐-설폰산, 카르본산, 석신산, 시트르산, 벤조산, 아세트산 등이다. 이러한 염의 예는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 포스페이트, 모노하이드로겐포스페이트, 디하이드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 자일렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 감마-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

[0060] 산성 기를 갖는 RXR 작용제로부터 염기 부가염을 형성하기 위해 통상적으로 사용되는 염기는, 비제한적으로 나트륨, 칼륨, 및 리튬과 같은 알칼리 금속의 하이드록사이드; 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속의 하이드록사이드; 알루미늄 및 아연과 같은 다른 금속의 하이드록사이드; 암모니아, 및 유기 아민, 예컨대 비치환 또는 하이드록시 치환된 모노-, 디-, 또는 트리알킬아민; 디사이클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-하이드록시-저급 알킬 아민), 예컨대 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민, 2-하이드록시-tert-부틸아민, 또는 트리스-(하이드록시메틸)메틸아민, N,N-디-저급 알킬-N-(하이드록시 저급 알킬)-아민, 예컨대 N,N-디메틸-N-(2-하이드록시에틸)아민, 또는 트리-(2-하이드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신 등을 포함한다.

[0061] IRX4204는 일부 다른 RXR 리간드와 마찬가지로 RAR/RXR과 같은 비허용적 이종이량체를 활성화시키지 않는다. 그러나, IRX4204는 Nurr1/RXR 이종이량체를 특이적으로 활성화시키고 PPAR/RXR, FXR/RXR, 및 LXR/RXR과 같은 다른 허용적 RXR 이종이량체를 활성화시키지 않는다는 점에서 독특하다. 다른 RXR 리간드는 일반적으로 이러한 허용적 RXR 이종이량체를 활성화시킨다. 따라서, 모든 RXR 리간드는 하나의 부류에 속하는 것으로 분류될 수 없다. IRX4204는 RXR 동종이량체 및 허용적 RXR 이종이량체 중 오직 하나, 즉 Nurr1/RXR 이종이량체를 특이적으로 활성화시키는 독특한 부류의 RXR 리간드에 속한다.

[0062] 일 구현예에서, 선택적 RXR 작용제는 허용적 이종이량체 PPAR/RXR, FXR/RXR, 및 LXR/RXR을 어느 상당한 정도까지 활성화시키지 않는다. 또 다른 구현예에서, 선택적 RXR 작용제는 허용적 이종이량체 Nurr1/RXR을 활성화시킨다. 이러한 선택적 RXR 작용제의 한 가지 예는 본원에 개시된 3,7-디메틸-6(S),7(S)-메타노,7-[1,1,4,4-테트라메틸-1,2,3,4-테트라하이드로나프트-7-일]2(E),4(E) 헵타디에노산(IRX4204)이며, 이의 구조는 화학식 II에 나타나 있다. 본 구현예의 다른 양태에서, RXR 작용제는 동일한 허용적 이종이량체를 활성화시키는 비-RXR 수용체에 대한 활성화 작용제의 능력 대비 1% 이하, 2% 이하, 3% 이하, 4% 이하, 5% 이하, 6% 이하, 7% 이하, 8% 이하, 9% 이하, 또는 10% 이하만큼 허용적 이종이량체 PPAR/RXR, FXR/RXR, 또는 LXR/RXR을 활성화시킨다. PPAR/RXR, FXR/RXR, 또는 LXR/RXR 중 하나 이상을 활성화시키는 RXR 작용제의 예는 LGD1069(벡사로텐) 및 LGD268을 포함한다.

[0063] 결합 특이성은 RXR 수용체 및 그의 결합 부위를 함유하지 않는 수용체, 예컨대 RAR 수용체 사이를 구별하는 RXR 작용제의 능력이다.

[0064] 특정 구현예는 RAR 활성화 임계치 미만의 수준 및 RXR 활성화 임계치 이상의 수준의 RXR 작용제를 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0065] IRX4204의 경우, RAR EC_{10}(RAR의 최대 활성화의 10%를 유발하는 데 효과적인 농도)은 α 이소형에 대해 300 nM이고 β 및 γ 이소형에 대해 200 nM이다. 따라서, 일부 구현예에서, 200 nM을 초과하지 않는 농도는 RAR 활성화 농도 미만인 것으로 간주된다. IRX4204의 경우, RXR EC_{90}(RXR의 최대 활성화의 90%를 유발하는 데 효과적인 농도)은 α 및 γ 이소형에 대해 0.1 nM이고, β 이소형에 대해 1 nM이다. 따라서, 일부 구현예에서, 적어도 0.1 nM의 농도는 RXR 활성화 임계치 초과인 것으로 간주된다. 인간에서의 연구에 기초할 때, 20 mg/m^2/일의 IRX4204의 경구 투여량은 200 nM 미만으로 유지되는 전신 농도를 생성할 것이다. 마찬가지로, 0.01 내지 0.02 mg/m^2/일 범위의 경구 투여량은 0.1 nM 이상의 전신 농도를 생성할 것으로 추정된다. 따라서, 다양한 개별적인 구현예에서, IRX4204의 투여량은 적어도 0.01, 0.02, 0.03, 0.05, 0.1, 0.3, 0.5, 1, 3 또는 5 mg/m^2/일이고, 150, 200, 또는 300 mg/m^2/일, 또는 이들 값들의 쌍에 의해 경계가 정해진 임의의 범위를 초과하지 않는다.

[0066] 다른 구현예에서, RXR 작용제, 예를 들어 IRX4204의 인간 성인에 대한 투여량은 0.2 내지 300 mg/일, 예컨대 개별적인 구현예에서, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg/일이지만, 10, 15, 20, 50, 또는 100 mg/일, 또는 이들 값들의 쌍에 의해 경계가 정해진 임의의 범위를 초과하지 않는다.

[0067] RXR 작용제는 비경구, 경구, 정맥내, 복강내, 피하, 폐, 경피, 근육내, 비강내, 협측, 설하, 또는 좌약 투여를 포함하는 표준 투여 기술을 사용하여 포유동물에게 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비경구"는 정맥내, 근육내, 피하, 직장, 질, 및 복강내 투여를 포함한다. RXR 작용제는 바람직하게는, 예를 들어 알약, 정제 또는 캡슐로서 경구 투여에 적합하다. 투여는 지속적이거나 간헐적일 수 있다. 특정 구현예에서, RXR 작용제의 총 일일 투여량은 단일 용량으로서, 또는 8 내지 16시간, 또는 10 내지 14시간 간격으로 24시간 동안 투여되는 2회 용량으로서 투여될 수 있다.

[0068] *갑상선 호르몬*

[0069] 생물학적으로 유래된 갑상선 호르몬 및 합성 갑상선 호르몬 모두가 의학에 사용되어 왔다. 갑상선 호르몬의 주요 형태는 T_3(트리아이오도티로닌) 및 T_4(티록신)로 지칭된다. 티록신은 활성이 적지만 더 긴 반감기를 가지며, 때때로 트리아이오도티로닌의 전구호르몬으로 간주된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "갑상선 호르몬"은 티록신 및 트리아이오도티로닌 모두를 지칭한다. 티록신(갑상선 호르몬 T_4, 레보티록신 나트륨)은 갑상선에 의해 생성되는 티로신 기반 호르몬이며, 주로 대사의 조절을 담당한다. 둘 모두는 광범위한 상업적 이용가능성을 가지며, 본원에 개시된 구현예에 사용하기에 적합하다. 그러나, T_4의 합성 형태인 레보티록신(levothyroxine)은 그의 체내에서의 더 긴 반감기가 1일 1회 투여를 용이하게 하기 때문에 임상적으로 훨씬 더 흔히 활용된다(T_4를 T_3으로 전환할 수 없는 환자 제외). 일부 구현예에서, 투여되는 갑상선 호르몬은 구체적으로 티록신이다. 일부 구현예에서, 투여되는 갑상선 호르몬은 트리아이오도티로닌이다.

[0070] RXR 작용제, 또는 이의 에스테르의 투여는 혈청 갑상선 호르몬의 억제 및 아마도 임상적 갑상선 기능 저하증 및 관련 병태로 이어질 수 있다. 그러나, 일부 구현예에서, 갑상선 호르몬은 혈청 갑상선 호르몬 수준의 억제를 교정하기 위해 병용투여되지 않는다(또는 일차적으로 병용투여되지 않는다). 갑상선 호르몬과 RXR 작용제의 병용투여는, 아마도 여러 작용 기전을 통해, RXR 작용제 단독의 효과와 비교하여, RXR 작용제의 항암 효능을 개선한다. 병용투여된 갑상선 호르몬은 또한 RXR 작용제의 갑상선 기능 저하 유발 효과를 완화하여, 치료의 임상적 안전성 및 내약성을 개선할 수 있다. 따라서, 바람직한 구현예에서, 갑상선 호르몬은 RXR 작용제의 투여가 임상적 갑상선 기능 저하증을 유발하였는지, 또는 유발할 것으로 기대되는지 여부에 상관없이, 치료의 효능을 개선하기 위해 RXR 작용제와 병용투여된다. RXR 작용제와 협력하여 또는 함께 갑상선 호르몬을 투여하는 것은 이들 두 제제의 각각의 투여 방식이 두 제제의 생리학적 효과가 시간상 겹치도록 하는 것을 의미한다. 이것은 RXR 작용제 및 갑상선 호르몬이 동일한 조성물 또는 제제에 함유될 것을 요구하지 않거나 이들이 별도의 조성물로서 동시에, 동일한 투여 경로에 의해, 또는 동일한 일정에 따라 투여될 것을 요구하지 않지만, 일부 구현예에서 전술한 것 중 어느 것이 해당될 수 있다.

[0071] 적합한 티록신 용량은 일반적으로 초기에 경구적으로 약 5 μg/일 내지 약 250 μg/일이며, 필요에 따라 2-4주마다 용량이 증가된다. 다른 구현예에서, 적합한 티록신 용량은 약 5 μg/일 내지 약 225 μg/일, 약 7.5 μg/일 내지 약 200 μg/일, 약 10 μg/일 내지 약 175 μg/일, 약 12.5 μg/일 내지 약 150 μg/일, 약 15 μg/일 내지 약 125 μg/일, 약 17.5 μg/일 내지 약 100 μg/일, 약 20 μg/일 내지 약 100 μg/일, 약 22.5 μg/일 내지 약 100 μg/일, 약 25 μg/일 내지 약 100 μg/일, 약 5 μg/일 내지 약 200 μg/일, 약 5 μg/일 내지 약 100 μg/일, 약 7.5 μg/일 내지 약 90 μg/일, 약 10 μg/일 내지 약 80 μg/일, 약 12.5 μg/일 내지 약 60 μg/일, 또는 약 15 μg/일 내지 약 50 μg/일이다. 용량의 증가는 일반적으로 약 5 μg/일, 약 7.5 μg/일, 약 10 μg/일, 약 12.5 μg/일, 약 15 μg/일, 약 20 μg/일, 또는 약 25 μg/일의 증분으로 이루어진다. 특정 구현예에서, 적합한 갑상선 호르몬 용량은 검사 실험실에 대한 정상 범위의 상위 50%, 상위 60%, 상위 70%, 상위 80%, 또는 상위 90%의 T_4의 혈청 수준을 생성할 수 있는 용량이다. T_4 수준의 정상 범위는 검사 실험실에 따라 달라질 수 있으므로, 목표 T_4 수준은 각 특정 검사 실험실마다 결정된 정상 범위를 기준으로 한다.

[0072] RXR 작용제 및 Her2 표적화 치료제의 조합을 수반하는 각각의 구현예에 대하여, 조합이 갑상선 호르몬을 추가로 포함하는 유사한 구현예가 있다.

[0073] *약학 조성물 및 제제*

[0074] 본원에 기재된 치료에 사용되는 다양한 구성요소 활성제는 전형적으로 약학 조성물 또는 제제로서 존재할 것이다. 이러한 조성물 또는 제제는 액체 제제, 반고체 제제, 또는 고체 제제일 수 있다. 본원에 개시된 제제는, 예컨대 오일 또는 고체와 같이 하나의 상을 형성하는 방식으로 생성될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시된 제제는, 예컨대 유화액과 같이 2개의 상을 형성하는 방식으로 생성될 수 있다. 이러한 투여를 위해 의도된 본원에 개시된 약학 조성물은 약학 조성물의 제조를 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0075] 비경구 주사 또는 비강 분무에 적합한 액체 제제는 생리학적으로 허용가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유화액 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 비강 투여에 적합한 제제는 생리학적으로 허용가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유화액을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 글리세롤 등), 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예컨대, 올리브 오일) 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0076] 본원에 개시된 약학 조성물은 선택적으로 활성 화합물을 약학적으로 허용가능한 조성물로 가공하는 것을 용이하게 하는 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 제형을 지칭한다. 이 정의는 문구 "약학적으로 허용가능한 염"에도 적용된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약리학적으로 허용가능한 담체"는 "약리학적 담체"와 동의어이며, 투여될 때 실질적으로 장기적 또는 영구적인 해로운 영향을 미치지 않는 임의의 담체를 지칭하며, "약리학적으로 허용가능한 비히클, 안정제, 희석제, 첨가제, 보조제, 또는 부형제"와 같은 용어를 포괄한다. 이러한 담체는 일반적으로 활성 화합물과 혼합되거나, 또는 활성 화합물을 희석하거나 봉입하도록 허용되며, 고체, 반고체, 또는 액체 제제일 수 있다. 활성 화합물은 용해될 수 있거나 원하는 담체 또는 희석제 중의 현탁액으로서 전달될 수 있는 것으로 이해된다. 임의의 다양한 약학적으로 허용가능한 담체가 사용될 수 있으며, 이는 비제한적으로, 예컨대 물, 식염수, 글리신, 히알루론산 등과 같은 수성 매질; 예컨대 전분, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 나트륨 사카린, 탈크, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 락토스, 트레할로스, 마그네슘 카르보네이트 등과 같은 고체 담체; 용매; 분산 매질; 코팅; 항균 및 항진균제; 등장성 및 흡수 지연제; 또는 임의의 다른 비활성 성분을 포함한다. 약리학적으로 허용가능한 담체의 선택은 투여 방식에 따라 달라질 수 있다. 임의의 약리학적으로 허용가능한 담체가 활성 화합물과 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 약학적으로 허용가능한 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 이러한 약학적 담체의 특정 용도의 비제한적인 예는 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7th ed. 1999); Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20th ed. 2000); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10th

ed. 2001); and Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4th edition 2003)]에서 발견될 수 있다. 이들 프로토콜은 일상적이며, 임의의 변형은 당업자의 범위 내에 있으며 본원의 교시로부터 비롯된다.

[0077] 본원에 개시된 약학 조성물은 선택적으로, 비제한적으로 다른 약학적으로 허용가능한 구성요소(또는 약학적 구성요소)를 포함할 수 있으며, 이는 비제한적으로 완충제, 보존제, 등장성 조절제, 염, 항산화제, 삼투압 조절제, 생리학적 물질, 약리학적 물질, 증량제, 유화제, 습윤제, 감미 또는 향미제 등을 포함한다. 생성된 제제가 약학적으로 허용가능하면, pH를 조절하기 위한 다양한 완충제 및 수단이 본원에 개시된 약학 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 이러한 완충제는, 비제한적으로 아세테이트 완충제, 보레이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 중성 완충 식염수, 및 포스페이트 완충 식염수를 포함한다. 필요에 따라 조성물의 pH를 조절하기 위해 산 또는 염기가 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 약학적으로 허용가능한 항산화제는, 비제한적으로 나트륨 메타바이설파이트, 나트륨 티오설페이트, 아세틸시스테인, 부틸화 하이드록시아니솔, 및 부틸화 하이드록시톨루엔을 포함한다. 유용한 보존제는, 비제한적으로 벤잘코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐수은 아세테이트, 페닐수은 니트레이트, 안정화된 옥시 클로로 조성물, 예컨대 나트륨 클로라이트 및 킬레이트제, 예컨대, DTPA 또는 DTPA-비스아미드, 칼슘 DTPA, 및 CaNaDTPA-비스아미드를 포함한다. 약학 조성물에 유용한 등장성 조절제는, 비제한적으로 예컨대 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 또는 글리세린과 같은 염 및 다른 약학적으로 허용가능한 등장성 조절제를 포함한다. 약학 조성물은 염으로서 제공될 수 있고, 비제한적으로 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 석신산 등을 포함하는 많은 산을 사용하여 형성될 수 있다. 염은 상응하는 자유 염기 형태보다 수성 또는 다른 양자성 용매에 더 잘 용해되는 경향이 있다. 약리학적 분야에 공지된 이들 및 다른 물질은 본 발명에 유용한 약학 조성물에 포함될 수 있는 것으로 이해된다.

[0078] 흡입에 의한 투여에 적합한 약학적 제제는 미세 입자 먼지 또는 미스트를 포함하며, 이는 다양한 유형의 계량된 용량 가압 에어로졸, 분무기, 또는 흡입기에 의해 생성될 수 있다.

[0079] 국소 투여에 적합한 반고체 제제는, 비제한적으로, 연고, 크림, 살베(salve), 및 겔을 포함한다. 이러한 고체 제제에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 통상적인 부형제(또는 담체), 예컨대 지질 및/또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합될 수 있다.

[0080] 경구 투여에 적합한 고체 제제는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 제제에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 통상적인 부형제(또는 담체), 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 실릭산, (b) 결합제, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, (c) 습윤제, 예를 들어, 글리세롤, (d) 붕해제, 예를 들어, 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 복합 실리케이트 및 탄산나트륨, (e) 용액 지연제, 예를 들어 파라핀, (f) 흡수 촉진제, 예를 들어 4차 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, (h) 흡착제, 예를 들어, 카올린 및 벤토나이트, 및 (i) 윤활제, 예를 들어, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 또는 이들의 혼합물과 혼합될 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0081] 다양한 구현예의 소분자 구성요소, 즉 RXR 작용제, 갑상선 호르몬, 및 Her2 키나제 억제제는 고체, 경구 제형으로 제제화될 수 있다. 항체 구성요소는 전형적으로 정맥 주입을 위한 액체로서 일반적으로 제제화된다. 대안적인 구현예에서, 항체 구성요소는 치료 부위에 국소적으로 액체로서 재구성을 위한 동결건조된 형태로 공급될 수 있으며, 여기서 이들은 또한 전형적으로 환자 내로 정맥내로 주입된다. 정맥내 주입이 전형적이지만, 대안적인 구현예에서 항체는 또 다른 투여 경로, 예컨대 피하 주사 또는 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0082] *치료*

[0083] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료", "치료하는 것" 등은 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭한다. 이는 종양 성장의 둔화, 질환의 안정화, 또는 부분적 또는 완전한 반응(즉, 종양 퇴행 또는 종양의 제거), 또는 전체 또는 무질환 생존의 연장으로서 직접 관찰될 수 있다. 치료는 또한 기저 암과 관련된 증상의 개선 또는 감소로서 관찰될 수 있다. 그러나, 암 치료로서, 개시된 구현예의 목적 및 기전은 종양 성장(전이 포함)을 억제, 안정화, 또는 감소시키는 것, 또는 종양을 부분적으로 또는 완전히 제거하는 것, 또는 전체 또는 무질환 생존을 연장하는 것에 관한 것이며, 다른 암 증상에 미치는 영향은 부수적이다. 이러한 다른 증상(예를 들어, 통증, 메스꺼움, 식욕 부진 등)의 직접적인 치료는 본원에서 사용된 바와 같은 암을 치료하는 범위에 속하지 않는다. 즉, 암 환자에서 증상, 예를 들어 악액질(cachexia)를 치료하는 것은 암을 치료하는 것이 아니다.

그러나, 암을 치료하는(예컨대, 암의 성장 및/또는 확산에 영향을 미치는) 제제는 또한 암에 대한 그 효과를 통해 간접적으로, 또는 다면발현성(pleiotropic) 효과를 통해 직접적으로 악액질과 같은 증상을 개선할 수 있다. "치료적 유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중과 같은 요인, 및 개체에서 원하는 반응을 유발하는 Her2 표적화된 요법, RXR 작용제, 및 사용되는 경우 갑상선 호르몬의 능력에 따라 달라질 수 있다.

[0084] 그러나, 본 방법의 맥락에서, 포유동물, 특히 인간에게 투여되는 용량은 합리적인 기간 동안 포유동물에서 치료적 반응을 일으키기에 충분해야 한다. 당업자는 정확한 용량 및 조성물의 선택 및 가장 적절한 전달 요법이 특히 제제의 약리학적 특성, 치료되고 있는 병태의 성질 및 중증도, 및 수용자의 신체적 상태 및 정신적 예민함뿐만 아니라 특정 화합물의 효능, 치료될 환자의 연령, 상태, 체중, 성별 및 반응, 및 질환의 병기/중증도에 의해서도 영향을 받을 것임을 인식할 것이다.

[0085] 치료 활동은 의료 전문가, 환자 자신, 또는 임의의 다른 사람에 의한 것이든 간에, 특히 본원에 개시된 다양한 치료 방법에 따라, 본원에 기재된 약제, 제형, 및 약학 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 치료 활동은 이후에 다른 의료 전문가 또는 환자 자신을 포함하는 임의의 다른 사람에 의해 실행되는 의사, 의사 보조원, 전문 간호사 등과 같은 의료 전문가의 지시, 지침, 및 조언을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 활동은 또한 보험 회사 또는 약국 급여 관리 회사 등에 의해 수행될 수 있는 바와 같이, 약제에 대한 보험 커버리지를 승인하거나, 대체 약제에 대한 커버리지를 거부하거나, 약제를 약품 처방집에 포함시키거나, 대체 약제를 약품 처방집으로부터 제외하거나, 또는 약제 사용에 대한 금전적 인센티브를 제공함으로써 특정 약제 또는 이의 조합이 병태의 치료를 위해 선택되고 약제가 실제로 사용되도록 권장, 유도, 또는 명령하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 활동은 또한 병원, 진료소, 건강 유지 기관, 의료 행위 또는 의사 그룹 등에 의해 확립될 수 있는 정책 또는 진료 표준에 의해 특정 약제가 병태를 위해 선택되고 약제가 실제로 사용되도록 권장, 유도, 또는 명령하는 것을 포함할 수 있다.

[0086] 화학식 I의 RXR 작용제(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르) 및 Her2 표적화된 치료제의 조합 효과로부터 이익을 얻기 위해, 구현예는 화학식 I의 RXR 작용제(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 Her2 표적화된 치료제를 $Her2^+$ 암을 가진 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나 이로 구성되는 치료 방법을 포함한다. 일부 구현예는 RXR 작용제의 투여와 협력하여 갑상선 호르몬의 투여를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, $Her2^+$ 암은 $Her2^+$ 유방암이다. 일부 구현예에서, $Her2^+$ 암은 $Her2^+$ 위식도암, 난소암, 위암, 폐의 선암종, 자궁암(예컨대, 장액성 자궁내막 암종), 또는 타액관 암종이다. 일부 구현예는 구체적으로 이들 암 중 하나 이상을 포함한다. 다른 구현예는 구체적으로 이들 암 중 하나 이상을 배제한다.

[0087] 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 치료는 1차 요법으로서, 종양의 외과적 제거 이전에 용적축소 요법으로서, 또는 잔류 질환을 처리하고/거나 재발성 암의 위험을 낮추기 위해 임의의 방식의 1차 요법(특히 수술) 이후의 보조 요법으로서 적용될 수 있다.

[0088] 일부 구현예에서, $Her2^+$ 암을 가진 환자는 화학식 I의 RXR 작용제(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 또는 Her2 표적화된 치료제로 이전에 치료받지 않았다. 일부 구현예에서, 환자는 화학식 I의 RXR 작용제(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)로 이전에 치료받았고, 안정한 질환 또는 부분적인 반응(일부 구현예에서, RECIST 또는 iRECIST 기준에 의해 정의된 바와 같음)을 달성하였고, 즉, 암은 화학식 I의 RXR 작용제(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)에 민감하고, Her2 표적화된 치료제가 치료 요법에 추가된다. 일부 구현예에서, 환자는 Her2 표적화된 치료제로 이전에 치료받았고, 안정한 질환 또는 부분적인 반응(일부 구현예에서, RECIST 또는 iRECIST 기준에 의해 정의된 바와 같음)을 달성하였고, 즉, 암은 Her2 표적화된 치료제에 민감하고, 화학식 I의 RXR 작용제(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)가 치료 요법에 추가된다.

[0089] 따라서, 일부 구현예는 Her2 표적화된 치료제를 투여받았거나, 투여받고 있거나, 또는 투여받을 예정인 $Her2^+$ 종양을 갖는 환자에게 RXR 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예는 Her2 표적화된 치료제가 일부 치료 효과(완전하지 못한 반응)를 가진 환자에게 RXR 작용제를 투여하는 것을 포함하며, 즉 RXR 작용제의 투여가 Her2 표적화된 치료제에 대한 치료 요법에 추가된다. 일부 구현예는 RXR 작용제(또는 갑상선 호르몬과 함께 RXR 작용제)가 일부 치료 효과(완전하지 못한 반응)를 가진 환자에게 Her2 표적화된 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 즉 Her2 표적화된 치료제의 투여가 RXR 작용제에 대한 치료 요법에 추가된다.

[0090] 치료 효능은 치료받은 환자의 주기적인 평가에 의해 모니터링될 수 있다. 며칠 이상 동안 반복 투여하는 경우,

치료는 질환 또는 질환 증상의 원하는 억제가 발생할 때까지 반복될 수 있다. 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있고, 본 개시내용의 범위에 속한다. 항체는 전형적으로 이들 방법에 사용된 다른 활성제보다 체내에서 훨씬 더 긴 반감기를 가지므로, 전형적으로 투여 사이에 실질적으로 더 긴 간격(몇 주)이 있을 것이다.

[0091] 암 요법의 효과는 전형적으로 "반응"의 측면에서 측정된다. 반응을 모니터링하는 기술은 비제한적으로 다음과 같이 암을 진단하는 데 사용되는 시험과 유사할 수 있다:

[0092] · 일부 림프절을 포함하는 덩어리 또는 종양이 느껴질 수 있고 신체 검사에 의해 외부에서 측정될 수 있다.

[0093] · 일부 내부 암 종양이 X선 또는 CT 스캔에서 보일 것이며, 자를 사용하여 측정될 수 있다.

[0094] · 장기 기능을 측정하는 것을 포함한 혈액 시험이 수행될 수 있다.

[0095] · 종양 마커 시험이 특정 암에 대해 수행될 수 있다.

[0096] 혈액 시험, 세포 수, 또는 종양 마커 검사든 간에, 사용된 검사에 관계없이, 결과가 동일한 유형의 이전 검사와 비교될 수 있도록 그것은 특정 간격으로 반복된다.

[0097] 암 치료에 대한 반응은 여러 방식으로 정의된다.

[0098] · 완전한 반응 - 모든 암 또는 종양이 사라지며, 질환의 증거가 없다. 종양 마커의 발현 수준(해당하는 경우)은 정상 범위에 속할 수 있다.

[0099] · 부분적인 반응 - 암이 몇 퍼센트 줄었지만, 질환은 남아 있다. 종양 마커의 수준(해당되는 경우)은 하락했을 수 있지만(또는 감소된 종양 부담(tumor burden)의 지표로서 종양 마커에 기초하여 증가됨), 질환의 증거는 남아 있다.

[0100] · 안정적인 질환 - 암이 성장하거나 줄어들지도 않았고, 질환의 양은 변하지 않았다. 종양 마커(해당되는 경우)는 유의하게 변하지 않았다.

[0101] · 질환 진행 - 암이 성장하였고, 치료 전보다 현재 더 질환이 있다. 종양 마커 시험(해당되는 경우)은 종양 마커가 상승했음을 보여준다.

[0102] 암 치료의 효능의 다른 척도는 전체 생존(즉, 진단으로부터 또는 평가되고 있는 치료의 시작으로부터 측정된, 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간), 무암 생존(즉, 암이 검출되지 않는 상태로 남아 있는 완전한 반응 후의 시간의 길이), 및 무진행 생존(즉, 재개된 종양 성장이 검출되지 않는 질환 안정화 또는 부분적 반응 후의 시간의 길이)의 간격을 포함한다.

[0103] 종양 크기(종양 부담)와 관련하여 고체 암 치료 반응의 평가를 위한 두 가지 표준 방법인 WHO 및 RECIST 표준이 있다. 이들 방법은 고체 종양을 측정하여 현재의 종양을 과거의 측정값과 비교하거나 변경을 미래의 측정값과 비교하고 치료 요법을 변경한다. WHO 방법에서, 고체 종양의 장축 및 단축이 측정된 다음, 이들 두 측정값의 곱이 계산되며, 다수의 고체 종양이 있는 경우, 모든 곱의 합이 계산된다. RECIST 방법에서는, 장축만이 측정된다. 다수의 고체 종양이 있는 경우, 모든 장축 측정값의 합계가 계산된다. 그러나, 림프절의 경우, 장축 대신에 단축이 측정된다. 가성진행(pseudoprogression) 후 지연 반응과 같은 이러한 유형의 치료제와 연관된 독특한 행동을 고려하는 면역요법을 위한 RECIST 방법의 변형(iRECIST)이 또한 있다. RECIST 1.1 지침 및 iRecist 지침 모두는 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

[0104] 본원에 개시된 방법의 일부 구현예에서, 치료받은 환자의 종양 부담은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 또는 이들 값에 의해 경계가 지어진 임의의 범위만큼 감소된다.

[0105] 다른 구현예에서, 치료받은 대상체의 1년 생존율은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 또는 이들 값에 의해 경계가 지어진 임의의 범위만큼 증가된다.

[0106] 다른 구현예에서, 치료받은 대상체의 5년 생존율은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 또는 이들 값에 의해 경계가 지어진 임의의 범위만큼 증가된다.

[0107] 다른 구현예에서, 치료받은 대상체의 10년 생존율은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 또는

이들 값에 의해 경계가 지어진 임의의 범위만큼 증가된다.

[0108] 또 다른 구현예에서, 대상체는 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 14개월, 적어도 16개월, 적어도 18개월, 적어도 20개월, 적어도 22개월, 적어도 24개월, 적어도 27개월, 적어도 30개월, 적어도 33개월, 적어도 36개월, 적어도 42개월, 적어도 48개월, 적어도 54개월, 또는 적어도 60개월 이상의 지속적인 관해를 갖는다.

[0109] 다른 구현예에서, 방법은 암과 관련된 병태, 증상, 또는 장애를 치료하거나 완화하는 데 추가적으로 도움을 줄 수 있다. 일부 구현예에서, 이들 병태 또는 증상은, 비제한적으로 빈혈, 무력증, 악액질, 쿠싱 증후군, 피로, 통풍, 잇몸 질환, 혈뇨, 고칼슘혈증, 갑상선 기능 저하증, 내출혈, 탈모, 중피종, 메스꺼움, 식은땀, 호중구 감소증, 부종양성 증후군, 흉막염, 류마티스성 다발근통, 횡문근융해증, 스트레스, 림프절 부종, 혈소판 감소증, 비타민 D 결핍, 또는 체중 감소를 포함할 수 있다. 암 치료는 관련 증상을 감소시키거나 치료할 수 있지만, 암과 관련된 증상을 치료하는 것은 종양이 감소 또는 제거되거나 이들의 성장 또는 확산이 억제될 것이라는 기대가 없다면 암을 치료하는 것이 아니다.

[0110] 독성 및 부작용은 때때로 5점 척도에 따라 등급이 매겨진다. 1등급 또는 경미한 독성은 무증상이거나 경미한 증상만을 유발하며, 임상적 또는 진단적 관찰에 의해서만 특성화될 수 있고, 개입이 권고되지 않는다. 2등급 또는 중간 정도의 독성은 일상 생활 활동(예컨대, 식사 준비, 쇼핑, 돈 관리, 전화 사용 등)을 손상시킬 수 있지만, 최소한의 국소적 또는 비침습적 개입만이 권고된다. 3등급 독성은 의학적으로 중요하지만 즉시 생명을 위협하지는 않으며, 입원 또는 입원 연장이 권고되고, 자기 관리와 관련된 일상 생활 활동(예컨대, 목욕, 옷 입기 및 탈의, 식사 하기, 화장실 사용, 약물 복용, 및 병상에 누워있지 않는 것)이 손상될 수 있다. 4등급 독성은 생명을 위협하며, 긴급한 개입이 권고된다. 5등급 독성은 부작용 관련 사망을 초래한다. 따라서, 다양한 구현예에서, RXR 작용제, 또는 RXR 작용제 및 갑상선 호르몬의 사용은, 효능의 실질적인 희생 없이 더 낮은 용량이 사용되게 함으로써, Her2 표적화된 요법의 사용과 관련될 독성의 등급을 감소시킨다. 일부 구현예에서, Her2 표적화된 치료제와 조합된, RXR 작용제, 또는 RXR 작용제 및 갑상선 호르몬의 사용은 Her2 표적화된 치료제 단독으로부터 기대될 효능의 실질적인 감소 없이 독성을 1등급 이하로 제한하거나, 또는 독성의 관찰을 생성하지 않는다. 일부 구현예에서, Her2 표적화된 치료제 및 RXR 작용제, 또는 RXR 작용제 및 갑상선 호르몬의 조합 사용은 Her2 표적화된 치료제를 이용한 치료가 허용될 수 없는 독성으로 인해 중단되어야 하는 경우에 치료 효과와 함께 더 낮은 용량의 Her2 표적화된 치료제의 지속적인 사용을 허용한다. 이들 중 일부 구현예에서, Her2 표적화된 치료제는 Her2 키나제 억제제를 포함한다.

[0111] 개시된 RXR 작용제 및 Her2 표적화된 치료제의 조합은 상승적 효과가 있다. 즉, 이들은 긍정적인 방식으로 상호작용하여 이들 둘의 독립적인(비상호작용) 효과로부터 기대되는 것보다 종양 세포 성장의 더 큰 억제를 생성한다. 따라서, 일부 구현예는 개선된 효능을 생성한다. 다른 구현예는 개별적인 치료제에 의해 제공되는 것과 적어도 유사한 효능을 여전히 달성하면서 독성을 감소시키기 위해 투여량의 감소를 허용한다. 일부 구현예에서, (더 독성인 단일 제제와 비교하여) 감소된 독성 및 개선된 효능 모두가 달성된다.

[0112] 각각의 치료 방법에 대하여, $Her2^{+}$ 암을 치료하기 위해, Her2 표적화된 치료제, 또는 Her2 표적화된 치료제 및 갑상선 호르몬과 함께 RXR 작용제를 사용하는 것, $Her2^{+}$ 암을 치료하기 위해, Her2 표적화된 치료제, 또는 Her2 표적화된 치료제 및 갑상선 호르몬과 조합하여 사용하기 위한 약제의 제조에서의 RXR 작용제를 사용하는 것과 관련된 전술한 방법에 관한 추가적인 유사한 구현예가 있다.

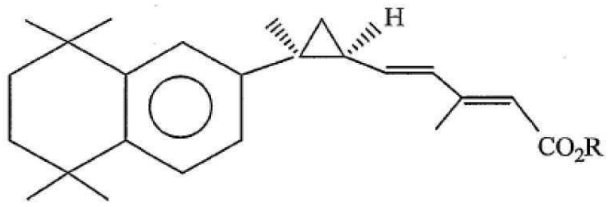
[0113] 추가적인 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 RXR 작용제 및 Her2 표적화된 치료제를 포함하는 조합을 포함한다. 일부 구현예는 갑상선 호르몬을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, Her2 표적화된 치료제는 항-Her2 항체이다. 일부 구현예에서, Her2 표적화된 치료제는 Her2 키나제 억제제이다.

[0114] 추가적인 구현예는 상기 조합을 포함하는 키트를 포함한다. 키트는 하나 이상의 치료제의 투여를 용이하게 할 수 있는 용매, 희석제, 주사기 등을 추가로 포함할 수 있다. 키트는 임의의 특정 제제가 키트에 공급되는지 여부와 상관없이, 개시된 방법에 활용되는 치료제의 협력 사용을 위한 지시를 추가로 포함할 수 있다.

[0115] **특정 구현예의 목록**

[0116] 하기 구현예의 목록은 본원에 설명된 폭, 조합 및 하위조합, 발명의 부류 등과 관련된 다양한 구현예를 예시하지만, 본원에서 뒷받침되는 모든 구현예를 완전히 열거하는 것은 아니다.

[0117] 구현예 1. 화학식 I의 RXR 작용제로서,

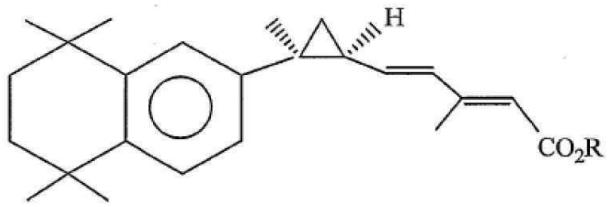


[0118] (화학식 I)

[0119] 여기서, R은 H, 또는 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬인 것인 화학식 I의 RXR 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^{+}$ 암을 가진 환자를 치료하는 방법으로서,

[0120] 여기서, 환자는 Her2 표적화된 치료제를 투여받았거나, 투여받고 있거나, 또는 투여받을 예정인 것인 방법.

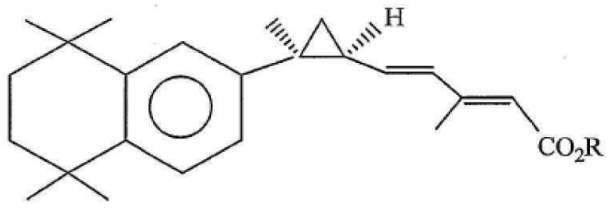
[0121] 구현예 2. 화학식 I의 RXR 작용제로서,



[0122] (화학식 I)

[0123] 여기서, R은 H, 또는 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬인 것인 화학식 I의 RXR 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 Her2 표적화된 치료제를 투여하는 단계를 포함하는, Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 Her2+ 암을 가진 환자를 치료하는 방법.

[0124] 구현예 3. 화학식 I의 RXR 작용제로서,

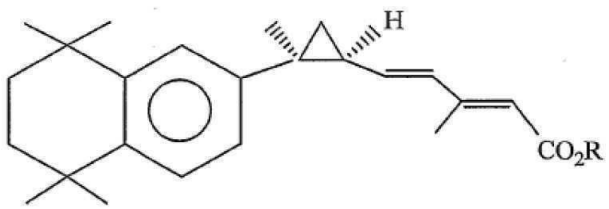


[0125] (화학식 I)

[0126] 여기서, R은 H, 또는 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬인 것인 화학식 I의 RXR 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용한 치료를 받고 있는 Her2+ 암을 가진 환자를 치료하는 방법으로서,

[0127] 여기서, 암은 RXR 작용제에 내성이 있게 되었고, RXR 작용제를 이용한 치료를 계속하는 단계 및 Her2 표적화된 치료제를 이용한 치료를 개시하는 단계를 포함하는 것인 방법.

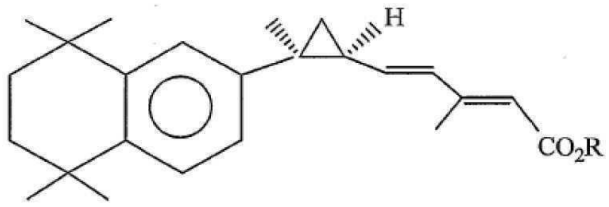
[0128] 구현예 4. Her2 표적화된 치료제를 이용한 치료를 받고 있는 Her2+ 암을 가진 환자를 치료하는 방법으로서, 여기서 암은 Her2 표적화된 치료제에 내성이 있게 되었고, Her2 표적화된 치료제를 이용한 치료를 계속하는 단계 및 화학식 I의 RXR 작용제로서,



[0129] (화학식 I)

[0130] 여기서, R은 H, 또는 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬인 것인 화학식 I의 RXR 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용한 치료를 개시하는 단계를 포함하는 것인 방법.

[0131] 구현예 5. 화학식 I의 RXR 작용제로서,



[0132] (화학식 I)

[0133] 여기서, R은 H, 또는 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬인 것인 화학식 I의 RXR 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^+$ 암을 가진 환자를 치료하는 방법으로서,

[0134] 여기서, 환자는 Her2를 치료적으로 표적화하기 위한 수단을 투여받았거나, 투여받고 있거나, 또는 투여받을 예정인 것인 방법.

[0135] 구현예 6. 구현예 5에 있어서, Her2를 치료적으로 표적화하기 위한 수단은

[0136] $Her2^+$ 종양 세포 증식을 억제하기 위한 수단,

[0137] $Her2^+$ 종양 세포의 ADCC를 매개하기 위한 수단,

[0138] Her2 신호전달을 억제하기 위한 면역글로불린 수단,

[0139] 세포독성제를 $Her2^+$ 세포에 전달하기 위한 수단, 또는

[0140] Her2 키나제 활성을 억제하기 위한 소분자 수단

[0141] 인 것인 방법.

[0142] 구현예 7. RXR/Nurr1 이종이량체성 수용체를 활성화시키기 위한 수단 또는 종양 성장을 억제하기 위한 렉시노이드 수단을 투여하는 단계를 포함하는, Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^+$ 암을 가진 환자를 치료하는 방법으로서, 환자는 Her2 표적화된 치료제를 투여받았거나, 투여받고 있거나, 또는 투여받을 예정인 것인 방법.

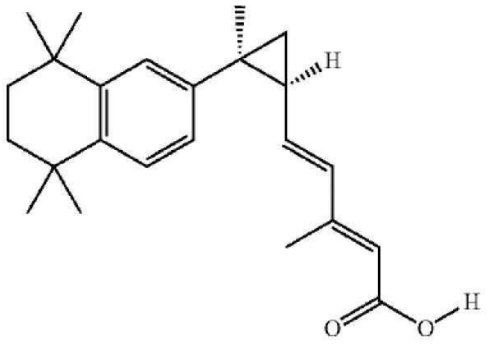
[0143] 구현예 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 한 구현예에 있어서, RXR 작용제와 함께 갑상선 호르몬을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

[0144] 구현예 9. 구현예 8에 있어서, 갑상선 호르몬은 티록신(thyroxine)인 것인 방법.

[0145] 구현예 10. 구현예 1 내지 9 중 어느 한 구현예에 있어서, RXR 작용제, RXR/Nurr1 이종이량체성 수용체를 활성화시키기 위한 수단, 또는 종양 성장을 억제하기 위한 렉시노이드 수단은 화학식 I의 화합물인 것인 방법.

[0146] 구현예 11. 구현예 1 내지 9 중 어느 한 구현예에 있어서, RXR 작용제, RXR/Nurr1 이종이량체성 수용체를 활성화시키기 위한 수단, 또는 종양 성장을 억제하기 위한 렉시노이드 수단은 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 방법.

[0147] 구현예 12. 구현예 1 내지 9 중 어느 한 구현예에 있어서, RXR 작용제, RXR/Nurr1 이종이량체성 수용체를 활성화시키기 위한 수단, 또는 종양 성장을 억제하기 위한 렉시노이드 수단은 화학식 II의 화합물



(화학식 II)

[0148]

[0149] 인 것인 방법.

[0150] 구현예 13. 구현예 1 내지 12 중 어느 한 구현예에 있어서,

[0151] Her2 표적화된 치료제,

[0152] $Her2^+$ 종양 세포 증식을 억제하기 위한 수단,

[0153] $Her2^+$ 종양 세포의 ADCC를 매개하기 위한 수단,

[0154] Her2 신호전달을 억제하기 위한 면역글로불린 수단, 또는

[0155] 세포독성제를 $Her2^+$ 세포에 전달하기 위한 수단은

[0156] 항-Her2 치료용 항체를 포함하는 것인 방법.

[0157] 구현예 14. 구현예 13에 있어서, 치료용 항체는 트라스투주맙 또는 페르투주맙인 것인 방법.

[0158] 구현예 15. 구현예 13에 있어서, 치료용 항체는 마르게툭시맙, TrasGEX, HM2, 헤르투주맙, 또는 HT-19인 것인 방법.

[0159] 구현예 16. 구현예 1 내지 13 중 어느 한 구현예에 있어서, Her2 표적화된 치료제, $Her2^+$ 종양 세포 증식을 억제하기 위한 수단, 또는 Her2 신호전달을 억제하기 위한 면역글로불린 수단은 항체-약물 접합체를 포함하고, 항체는 항-Her2 항체인 것인 방법.

[0160] 구현예 17. 구현예 16에 있어서, 항체-약물 접합체 또는 세포독성제를 $Her2^+$ 세포에 전달하기 위한 수단은 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine)인 것인 방법.

[0161] 구현예 18. 구현예 16에 있어서, 항체-약물 접합체 또는 세포독성제를 $Her2^+$ 세포에 전달하기 위한 수단은 A166, ALT-P7, ARX788, DHES0815A, DS-8201a, RC48, SYD985, MEDI4276, 또는 XMT-1522인 것인 방법.

[0162] 구현예 19. 구현예 1 내지 12 중 어느 한 구현예에 있어서, Her2 표적화된 치료제, 또는 Her2 키나제 활성을 억제하기 위한 소분자 수단은 Her2 키나제 억제제를 포함하는 것인 방법.

[0163] 구현예 20. 구현예 19에 있어서, Her2 키나제 억제제는 라파티닙 또는 네라티닙인 것인 방법.

[0164] 구현예 21. 구현예 19에 있어서, Her2 키나제 억제제는 아파티닙 또는 다코미티닙인 것인 방법.

[0165] 구현예 22. 구현예 1 내지 21 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료는 용적축소 요법으로서 적용되는 것인 방법.

[0166] 구현예 23. 구현예 1 내지 21 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료는 보조 요법으로서 적용되는 것인 방법.

[0167] 구현예 24. 구현예 1 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, $Her2^+$ 암은 $Her2^+$ 유방암인 것인 방법.

[0168] 구현예 25. 구현예 1 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, $Her2^+$ 암은 $Her2^+$ 위식도암, 난소암, 위암, 폐의 선암종, 자궁암(예컨대, 장액성 자궁내막 암종), 또는 타액관 암종인 것인 방법.

[0169] 구현예 26. 구현예 1 내지 25 중 어느 한 구현예에 있어서, RXR 작용제 및 Her2 표적화된 치료제에 대한 치료적

반응은 제제 중 어느 하나 단독에 대한 반응보다 큰 것인 방법.

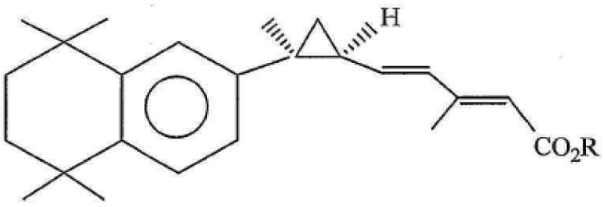
[0170] 구현예 27. 구현예 26에 있어서, 더 큰 치료적 반응은 종양 성장의 둔화, 질환의 안정화, 부분적 반응, 완전한 반응, 연장된 전체 생존, 또는 무질환 생존인 것인 방법.

[0171] 구현예 28. 구현예 26 또는 27에 있어서, 반응은 RECIST 또는 iRECIST 기준에 따라 평가되는 것인 방법.

[0172] 구현예 29. 구현예 26 내지 28 중 어느 한 구현예에 있어서, 2차 증상의 감소 또는 개선을 포함하는 것인 방법.

[0173] 구현예 30. 구현예 26 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^+$ 암은 또한 RXR 작용제에 내성이 있는 것인 방법.

[0174] 구현예 31. Her2 표적화된 치료제를 투여받았거나, 투여받고 있거나, 또는 투여받을 예정인 환자에서, Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^+$ 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한, 화학식 I의 RXR 작용제로서,

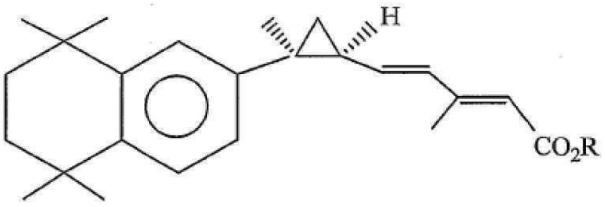


(화학식 I)

[0175]

[0176] 여기서, R은 H, 또는 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 화학식 I의 RXR 작용제.

[0177] 구현예 32. Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^+$ 암을 치료하기 위해 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서의 용도를 위한, 화학식 I의 RXR 작용제로서,

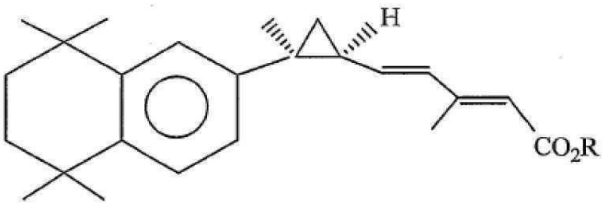


(화학식 I)

[0178]

[0179] 여기서, R은 H, 또는 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬인 것인 화학식 I의 RXR 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 Her2 표적화된 치료제.

[0180] 구현예 33. Her2 표적화된 치료제와 조합된, $Her2^+$ 암을 가진 환자에서 Her2 표적화된 치료제에 내성이 있는 $Her2^+$ 암을 치료하기 위한, 화학식 I의 RXR 작용제로서,



(화학식 I)

[0181]

[0182] 여기서, R은 H, 또는 1 내지 6개의 탄소의 저급 알킬인 것인 화학식 I의 RXR 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0183] 구현예 31-33 각각은 구현예 1-5 및 7의 변형과 유사한 방식으로 구현예 5 및 8-29에 의해 변형될 수 있음이 명백해야 한다.

[0184] **실시예**

[0185] 하기의 비제한적 실시예는 현재 고려되는 대표적인 구현예를 더 완전히 이해하는 것을 용이하게 하기 위해 예시

적인 목적으로만 제공된다. 이들 실시예는 본 명세서에 기재된 임의의 구현예를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0186] 실시예 1

[0187] IRX4204 및 트라스투주맙에 의한 유방암 세포 성장의 억제

[0188] 2개의 유방암 세포주인 MCF7 및 SkBr3을 0, 10, 100, 또는 1000 nM IRX4204 및 0, 0.1, 1, 또는 10 μg/ml 트라스투주맙의 존재 하에 배양하였다. MCF7은 ER^+ PR^+ $Her2^-$ 세포주이다. SkBr3은 ER^- PR^- $Her2^+$ 세포주이다. 세포를 96웰 광학 플레이트에 도말하고, IRX-4204 및 트라스투주맙을 세포 도말 24시간 후에 첨가하였다. 추가적인 6일 후, 세포를 포스페이트 완충 식염수(PBS) 중의 4% 파라포름알데히드로 고정시켰다. 그 다음, 핵을 DAPI로 염색하고, MetaXpress® 현미경(Molecular Devices, San Jose, CA)으로 이미지화하였다. 세포 핵을 분할한 다음, MetaXpress® 이미지 분석 소프트웨어의 알고리즘을 사용하여 배경 및 물체 크기에 대한 픽셀 강도를 정의함으로써 계수하였다. 실험 데이터 포인트를 최소 4반복으로 수행하였고, 결과를 평균 세포 수 ± 표준 편차(SD)로 보고하였다. 도 1a에서 보는 바와 같이, 어떤 제제도 $Her2^-$ MCF7 세포주에 대해 한계 효과를 초과하는 효과를 미치지 않았다. 도 1b에서 보는 바와 같이, 두 제제는 개별적으로 각각 $Her2^+$ SkBr3 세포주에 대해 중간 정도의 성장 억제 효과를 가지며, 심지어 시험된 가장 낮은 농도에서도, 조합하여 사용될 경우 매우 상당한 성장 억제 효과를 가지고 있었다.

[0189] 이러한 개선된 성장 억제 효과가 상승적인지 평가하기 위해, 조합된 치료제의 최고 농도에 대해 관찰된 억제 백분율을 제제가 독립적으로, 즉 상호작용없이 작용하는 경우, 단독으로 사용된 치료제의 관찰된 억제에 기초하여 조합에 대해 예측되는 억제 백분율과 비교하였다(표 1 참조). 즉, PAE = (FE1 + ((1 - FE1) x FE2)) x 100이며, 여기서 PAE는 예측된 상가 효과이고, FE1은 첫 번째 처리의 관찰된 분할 효과(fractional effect)이고, FE2는 두 번째 처리의 관찰된 분할 효과이다.

[0190] **표 1.** SkBr3 세포의 성장 억제에 대한 IRX4204 및 트라스투주맙의 조합의 상승적 효과.

처리	DAPI 핵 수	% 억제	
대조군	25958		
IRX4204 1000 nM	18274	29.4	상가적인 경우 = 68.5%
허셉틴 1000 ng	11582	55.4	
IRX4204 + 허셉틴	2946	88.7	

[0191]

[0192] IRX4204 및 트라스투주맙의 조합 억제 효과는 두 제제의 효과 사이에 상호작용이 없는 경우 68.5%일 것으로 예측되지만, 실제로 관찰된 억제 정도는 88.7%였으며, 이는 IRX4204 및 트라스투주맙이 상승적 방식으로 상호작용한다는 것을 명확히 나타낸다.

[0193] 실시예 2

[0194] IRX4204 및 라파티닙 또는 네라티닙에 의한 유방암 세포 성장의 억제

[0195] 실시예 1의 실험을 0, 0.1, 1 또는 10 nM의 트라스투주맙 대신에 Her2 키나제 억제제인 라파티닙 또는 네라티닙을 사용하여 반복하였다. 추가로, 유방암 세포주 패널을 ER^+ PR^+ $Her2^+$ 세포주 BT474 및 ER^+ PR- $Her2^+$ 세포주 MDA-MB-361도 포함하도록 확장시켰다. $Her2^-$ MCF7 세포주가 처리에 대해 일반적으로 미미한 반응을 나타내었고 Her^+ 세포주가 어느 하나의 제제 단독보다 조합에 대해 더 큰 정도의 억제를 나타내었다는 상기 관찰된 일반적인 패턴이 또한 관찰되었다(도 2 및 3 참조).

[0196] 이러한 개선된 성장 억제 효과가 상승적인지 평가하기 위해, 조합된 치료제의 최고 농도에 대해 관찰된 억제 백분율을, 제제가 독립적으로, 즉 상호작용없이 작용하는 경우, 단독으로 사용된 치료제의 관찰된 억제에 기초하여 조합에 대해 예측되는 억제 백분율과 비교하였다(표 2-4 참조).

[0197] **표 2.** SkBr3 세포의 성장 억제에 대한 IRX4204 및 라파티닙 또는 네라티닙의 조합의 상승적 효과.

처리	DAPI 핵 수	% 억제	
대조군	19855		
IRX4204 1000 nM	18906	4.8	상가적인 경우 = 89.4%
라파티닙 1000 nM	2211	88.9	
IRX4204 + 라파티닙	743	96.3	
대조군	6696		
IRX4204 1000 nM	5218	22.1	상가적인 경우 = 89.5%
네라티닙 1000 nM	903	86.5	
IRX4204 + 네라티닙	329	95.1	

[0198]

[0199] **표 3.** BT474 세포의 성장 억제에 대한 IRX4204 및 라파티닙 또는 네라티닙의 조합의 상승적 효과.

처리	DAPI 핵 수	% 억제	
대조군	2937		
IRX4204 1000 nM	3399	-15.7*	상가적인 경우 = 58.8%
라파티닙 1000 nM	1211	58.8	
IRX4204 + 라파티닙	813	72.3	
대조군	2192		
IRX4204 1000 nM	2043	6.8	상가적인 경우 = 92.4%
네라티닙 1000 nM	180	91.8	
IRX4204 + 네라티닙	130	94.1	

[0200] * 예측된 상가 효과의 계산에 사용된 제로 억제

[0201] **표 4.** MDA-MB-361 세포의 성장 억제에 대한 IRX4204 및 라파티닙 또는 네라티닙의 조합의 상승적 효과.

처리	DAPI 핵 수	% 억제	
대조군	6696		
IRX4204 1000 nM	5218	22.1	상가적인 경우 = 89.5%
라파티닙 1000 nM	903	86.5	
IRX4204 + 라파티닙	329	95.2	
대조군	5297		
IRX4204 1000 nM	2459	43.6	상가적인 경우 = 97.3%
네라티닙 1000 nM	249	95.3	
IRX4204 + 네라티닙	57	98.9	

[0202]

[0203] 각각의 경우에, 관찰된 억제 정도는 두 제제의 효과 사이에 상호작용이 없을 경우 예측된 것을 초과하였지만,

일부 경우에 개별 치료제는 단독으로 꽤 효과적이어서, 상승적 효과가 관찰될 여지가 거의 없었다. 이러한 데이터는 또한 IRX4204 및 소분자 Her2 키나제 억제제가 상승적 방식으로 상호작용한다는 것을 명확하게 나타낸다.

[0204] 실시예 3

[0205] Her2 표적화된 치료제 내성 $Her2^+$ 암 세포주의 성장 억제

[0206] HCC1954는 유방의 유관 암종으로부터 유래된 $Her2^+$ 암 세포주이다. 상기 실시예 1에서 사용된 SkBr3 세포주와 비교하여, 그것은 네라티닙, 라파티닙, 및 투카티닙에 내성이 있다. 그것은 또한 트라스투주맙과 같은 항-Her2 단클론 항체에 내성이 있다. 추가적으로, 그것은 IRX4204에 매우 내성이 있다. Her2 증폭된 세포주 중에서, HCC1954는 IC50 >100 nM(7 nM SkBr3 또는 20 nM AU565와 비교하여)으로 네라티닙에 가장 내성이 있다.

[0207] HCC1954 인간 유방암 세포를 96웰 플레이트에 웰당 3000개의 세포로 시딩하고, IRX4204[10, 100 또는 1000 nM]와 조합된 네라티닙[1 또는 10 nM] 또는 DMSO(0.1%)로 처리하였다. 처리 6일 후, 세포를 4% 파라포름알데히드로 고정시켰다. 핵을 DAPI로 염색하고, ImageXpress® Pico(Molecular Devices)를 사용하여 이미지화하고, CellReporterXpress® 분석 소프트웨어를 사용하여 계수하였다(도 4a-b). 각 데이터 포인트는 6번의 반복을 나타낸다. 통계적 유의성을 다중 t-검정의 본페로니-던(Bonferroni-Dunn) 방법을 사용하여 결정하였다. 각 날짜를 일관된 SD(*p<0.01)를 가정하지 않고, 개별적으로 분석하였다. IRX4204는 단독 제제로서 이 세포주에 대한 성장 억제 효과가 없었기 때문에, 네라티닙과 조합하여 사용될 때의 개선된 억제는 분명한 상승적 효과이다.

[0208] 실험을 또한 네라티닙 대신에 투카티닙 또는 라파티닙을 사용하여 수행하였다. 투카티닙은 SkBr3에서 22 nM 또는 AU565에서 125 nM과 비교하여 HCC1954에서 IC50 > 2 μM을 갖는다. 라파티닙은 SkBr3에서 152 nM 또는 AU565에서 294 nM과 비교하여 HCC1954에서 IC50 > 1.4 μM을 갖는다. 억제 효과의 동일한 일반적인 패턴이 네라티닙에서 관찰된다. 즉, IRX4204는 이 내성 세포주에 대한 성장 억제 효과가 없었고, 키나제 억제제는 일부 작은 효과가 있지만, 시험된 더 높은 농도에서, RXR 작용제 및 Her2 키나제 억제제의 조합은 큰 성장 억제 효과를 가지고 있었다(도 5a-b). 네라티닙과 마찬가지로, 이들 키나제 억제제와 IRX4204의 조합으로부터 분명히 상승적 효과가 존재한다.

[0209] 이들 세 가지 키나제 억제제의 구조에는 일부 공통 요소가 있지만, 이들은 가까운 구조적 유사체가 아니다. 따라서, 이들 3가지 키나제 억제제 및 IRX4204 사이에서 관찰된 상승 효과는 Her2 키나제 억제제에 관한 효과의 일반성을 뒷받침한다.

[0210] 마지막으로, 본 명세서의 양태가 특정 구현예를 참조하여 강조되지만, 당업자는 이들 개시된 구현예가 본원에 개시된 주제의 원리를 단지 예시한다는 것을 쉽게 이해할 것임이 이해되어야 한다. 따라서, 개시된 주제는 본원에 기재된 특정 방법, 프로토콜, 및/또는 시약 등에 결코 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 이와 같이, 개시된 주제에 대한 다양한 변형 또는 변경 또는 대안적인 구성이 본 명세서의 사상을 벗어나지 않으면서 본원의 교시에 따라 이뤄질 수 있다. 마지막으로, 본원에 사용된 용어는 특정 구현예만을 설명하기 위한 것이고, 청구범위에 의해서만 정의되는 본 발명의 범위를 한정하고자 하는 것이 아니다. 따라서, 본 발명은 정확히 나타내고 기재된 것에 한정되지 않는다.

[0211] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최적의 방식을 포함하여 본 발명의 특정 구현예가 본원에 기재되어 있다. 물론, 이러한 기재된 구현예에 대한 변화는 전술한 설명을 읽을 때 당업자에게 명백하게 될 것이다. 본 발명자는 당업자가 이러한 변화를 적절하게 사용할 것으로 예상하며, 본 발명자는 본 발명이 본원에 구체적으로 기재된 것과는 다르게 실시되는 것을 의도한다. 따라서, 본 발명은 준거법에 의해 허용된 본원에 첨부된 청구범위에 언급된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 또한, 이의 모든 가능한 변화에서의 상기 기재된 구현예의 임의의 조합은 본원에 달리 나타내거나 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한 본 발명에 포함된다.

[0212] 본 발명의 대안적인 구현예, 요소, 또는 단계의 그룹은 제한으로 해석되지 않아야 한다. 각 그룹 구성원은 개별적으로 또는 본원에 개시된 다른 그룹 구성원과 조합하여 언급되고 청구될 수 있다. 편의성 및/또는 특허성으로 인해, 그룹의 하나 이상의 구성원이 그룹에 포함될 수 있거나, 또는 그룹으로부터 삭제될 수 있는 것으로 기대된다. 임의의 이러한 포함 또는 삭제가 발생하는 경우, 명세서는 첨부된 청구범위에 사용된 모든 마쿠쉬 그룹의 서면 설명을 충족하는 변형된 그룹을 포함하는 것으로 간주된다.

[0213] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 특징, 항목, 양, 매개변수, 특성, 용어 등을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 그렇게 수식된 특징, 항목, 양, 매개변수, 특성, 또는 용어가 명시된 특징, 항목, 양, 매개변수, 특성,

또는 용어의 값의 플러스 또는 마이너스 10% 초과 및 미만의 범위를 포괄하는 것을 의미한다. 따라서, 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 매개변수는 달라질 수 있는 근사치이다. 최소한 그리고 청구범위에 대한 균등론의 적용을 제한하려는 시도가 아니라, 각각의 수치적 표시는 적어도 보고된 유효 숫자의 수에 비추어 그리고 보통의 반올림 기술을 적용하여 해석되어야 한다. 본 발명의 광의의 범위를 제시하는 수치 범위 및 값이 근사치임에도 불구하고, 특정 실시예에 제시된 수치 범위 및 값은 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나, 임의의 수치 범위 또는 값은 이들의 각각의 시험 측정에서 발견되는 표준 편차로 인해 필연적으로 발생하는 특정 오차를 본질적으로 포함한다. 본원에서 값의 수치 범위의 언급은 단지 범위 내에 속하는 각각의 개별 수치를 개별적으로 언급하는 속기 방법으로서 역할을 하는 것으로 의도된다. 본원에서 달리 나타내지 않는 한, 수치 범위의 각각의 개별 값은 마치 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 본 명세서에 포함된다.

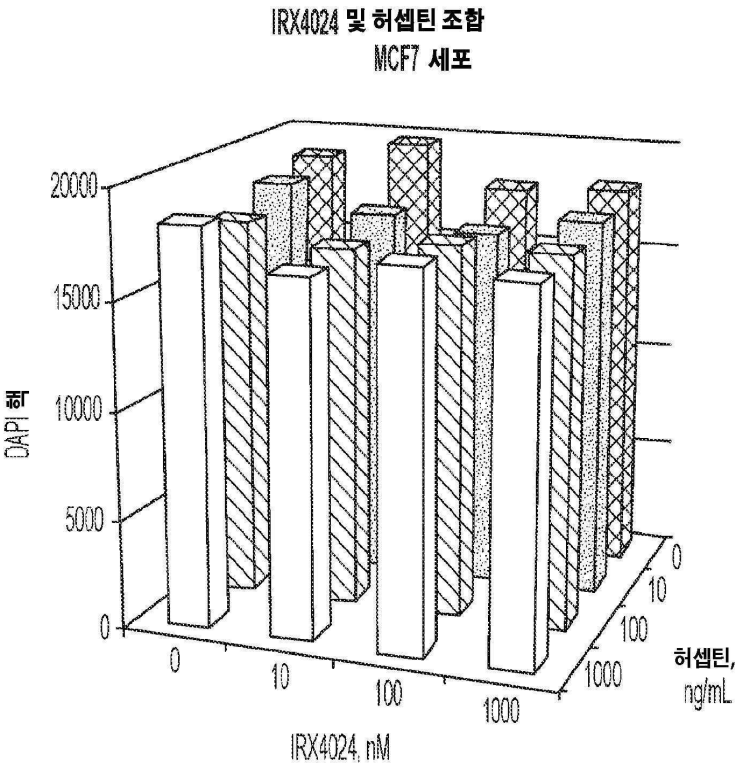
[0214] 본 발명을 설명하는 맥락에서(특히 하기 청구범위의 맥락에서) 사용되는 용어 "a", "an", "the" 및 유사한 지시 대상은 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 단수 및 복수 모두를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 모든 예, 또는 예시적인 표현(예컨대, "와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이며 다르게 청구된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 본 명세서의 어떤 표현도 본 발명의 실시에 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0215] 본원에 개시된 특정 구현예는 구성되는 또는 본질적으로 구성되는 표현을 사용하여 청구범위에서 추가로 한정될 수 있다. 청구범위에서 사용될 때, 출원시든 또는 보정에 따라 추가되었는지 여부에 관계없이, 전환 용어 "구성되는"은 청구범위에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 제외한다. 전환 용어 "본질적으로 구성되는"은 청구범위를 명시된 물질 또는 단계 및 기본 및 신규 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 물질 또는 단계로 한정한다. 그렇게 청구된 본 발명의 구현예는 본원에서 본질적으로 또는 명시적으로 기재되고 실시가능하다.

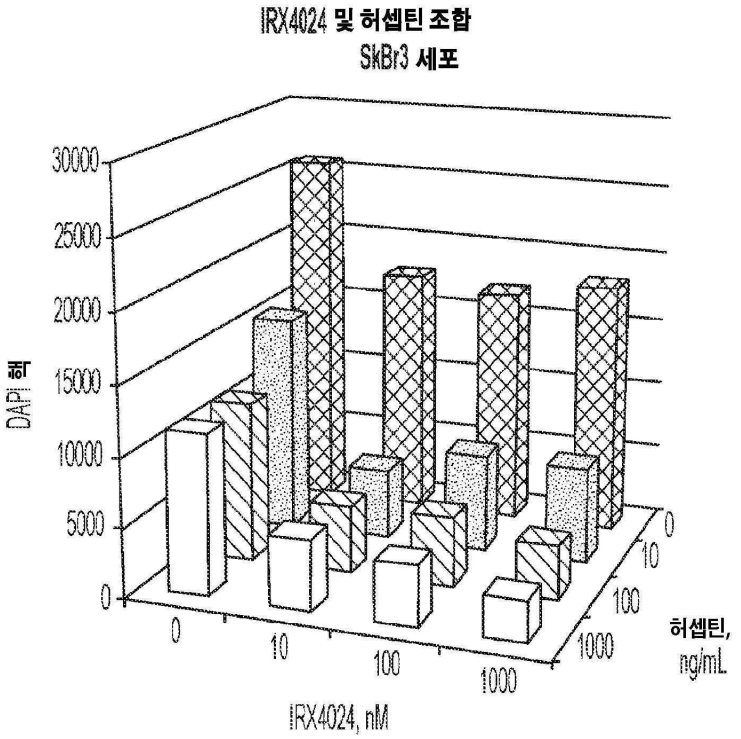
[0216] 본 명세서에서 참조되고 확인되는 모든 특허, 특허 간행물, 및 기타 간행물은, 예를 들어 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 이러한 간행물에 기재된 조성물 및 방법을 설명하고 개시할 목적으로 그 전체가 참조로 본원에 개별적으로 그리고 명시적으로 포함된다. 이들 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 이들의 개시를 위해서만 제공된다. 이와 관련하여 어떠한 것도 발명자가 선행 발명에 의해 또는 어떠한 다른 이유로 그러한 개시보다 선행하는 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 이들 문서의 날짜에 대한 모든 진술 또는 내용에 대한 묘사는 출원인에게 이용가능한 정보를 기반으로 하며, 이들 문서의 날짜 또는 내용의 정확성에 대한 어떠한 인정으로 간주되지 않는다.

도면

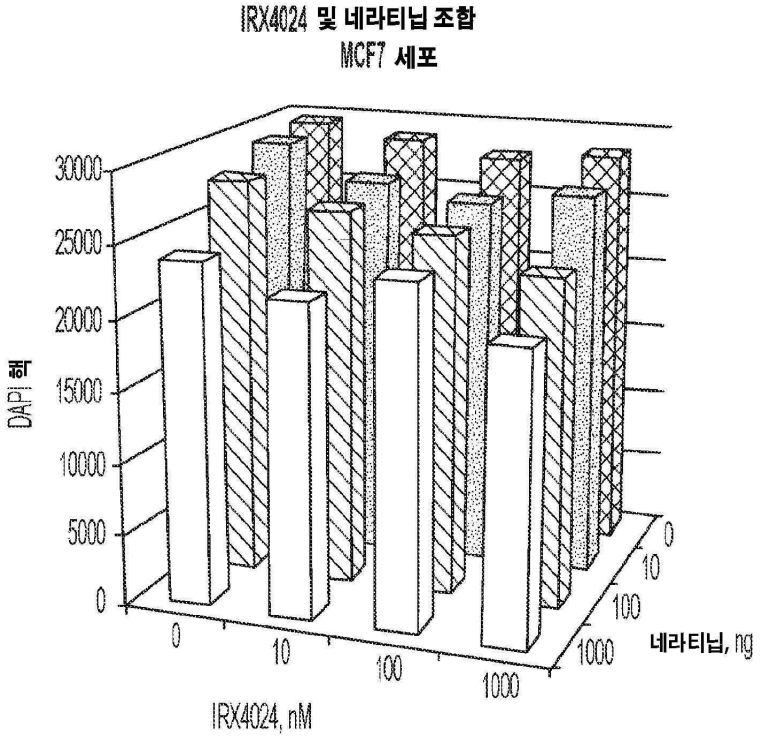
도면1a


IRX4024 및 허셉틴 조합
MCF7 세포
DAPI 해
20000
15000
10000
5000
0
0
10
100
1000
IRX4024, nM
0
10
100
1000
허셉틴,
ng/mL

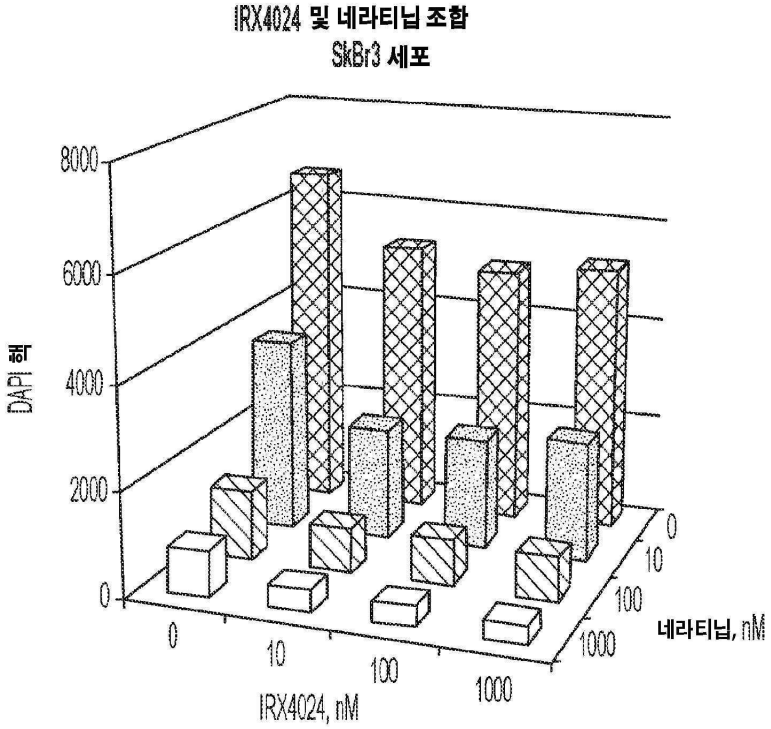
도면1b


IRX4024 및 허셉틴 조합
SkBr3 세포
DAPI 해
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
10
100
1000
IRX4024, nM
0
10
100
1000
허셉틴,
ng/mL

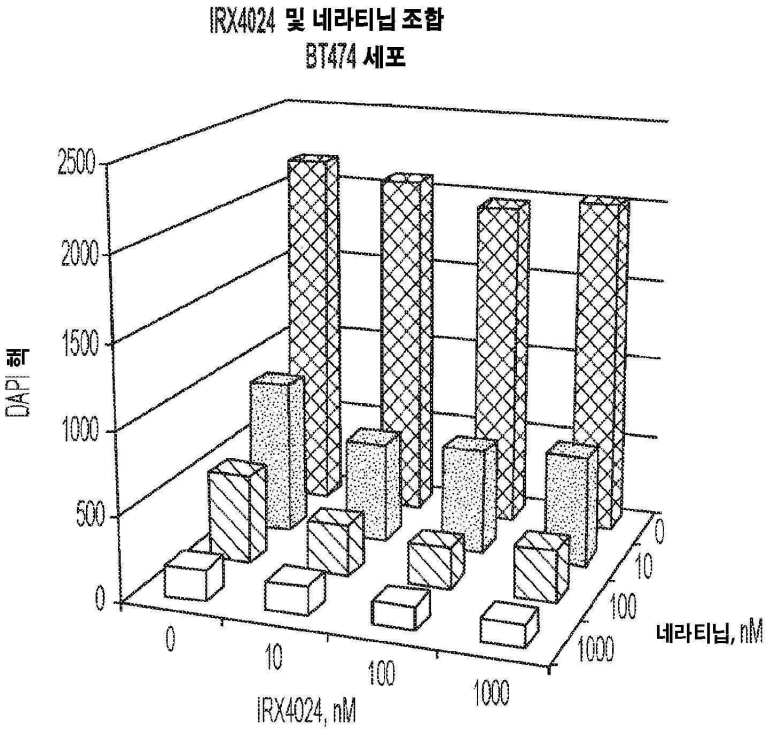
도면2a


IRX4024 및 네라티닙 조합
MCF7 세포
DAPI 해
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
10
100
1000
IRX4024, nM
0
10
100
1000
네라티닙, ng

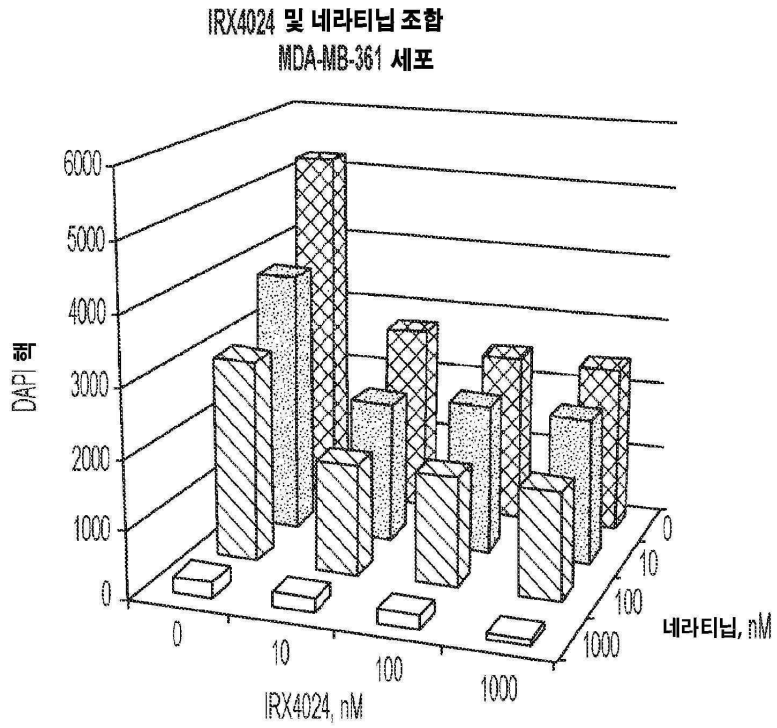
도면2b


IRX4024 및 네라티닙 조합
SkBr3 세포
DAPI 해
8000
6000
4000
2000
0
0
10
100
1000
IRX4024, nM
0
10
100
1000
네라티닙, nM

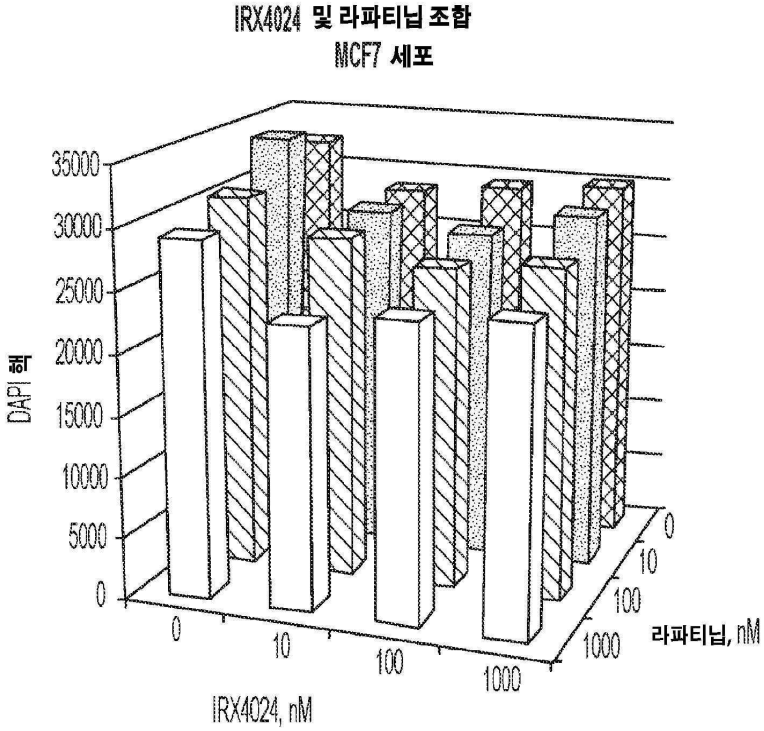
도면2c


IRX4024 및 네라티닙 조합
BT474 세포
DAPI 세기
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
100
1000
IRX4024, nM
0
10
100
1000
네라티닙, nM

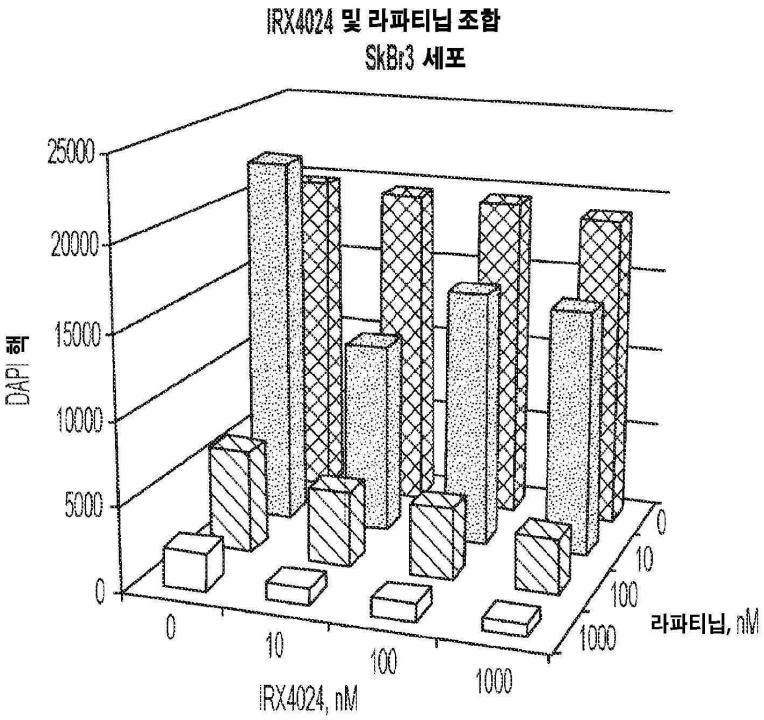
도면2d


IRX4024 및 네라티닙 조합
MDA-MB-361 세포
DAPI 세기
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
10
100
1000
IRX4024, nM
0
10
100
1000
네라티닙, nM

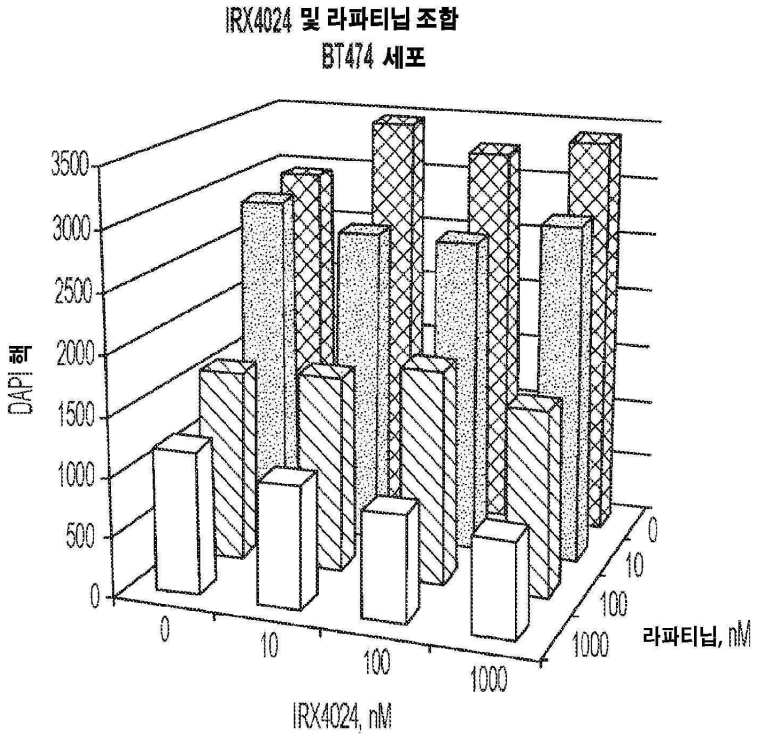
도면3a


IRX4024 및 라파티닙 조합
MCF7 세포
DAPI 해
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
10
100
1000
IRX4024, nM
0
10
100
1000
라파티닙, nM

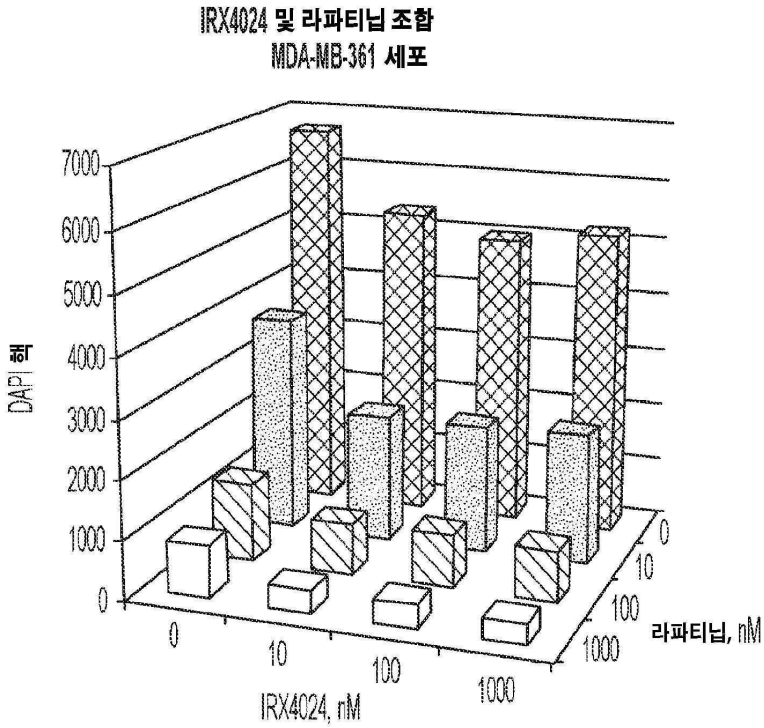
도면3b


IRX4024 및 라파티닙 조합
SkBr3 세포
DAPI 해
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
10
100
1000
IRX4024, nM
0
10
100
1000
라파티닙, nM

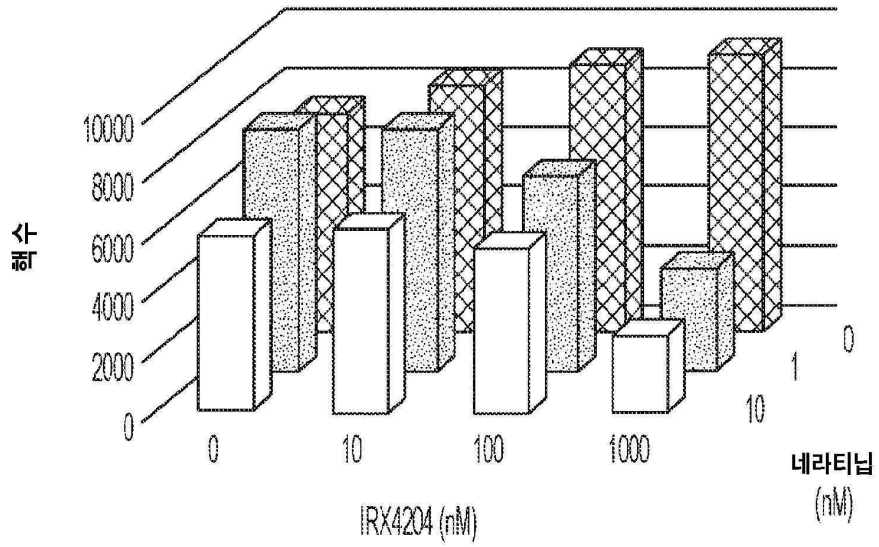
도면3c


IRX4024 및 라파티닙 조합
BT474 세포
DAPI 세기
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
100
1000
IRX4024, nM
0
10
100
1000
라파티닙, nM

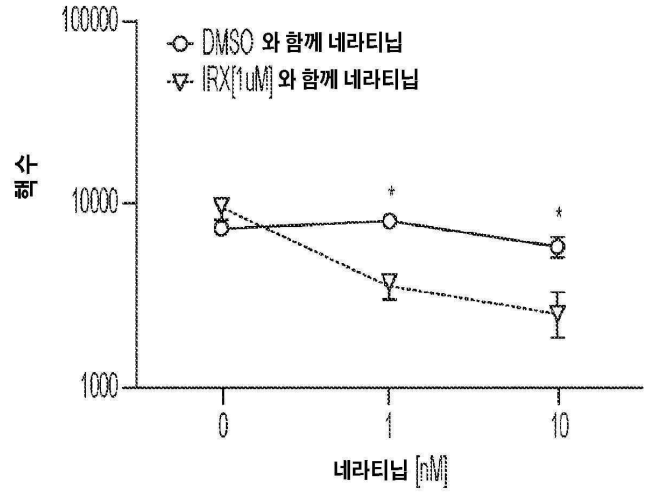
도면3d


IRX4024 및 라파티닙 조합
MDA-MB-361 세포
DAPI 세기
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
10
100
1000
IRX4024, nM
0
10
100
1000
라파티닙, nM

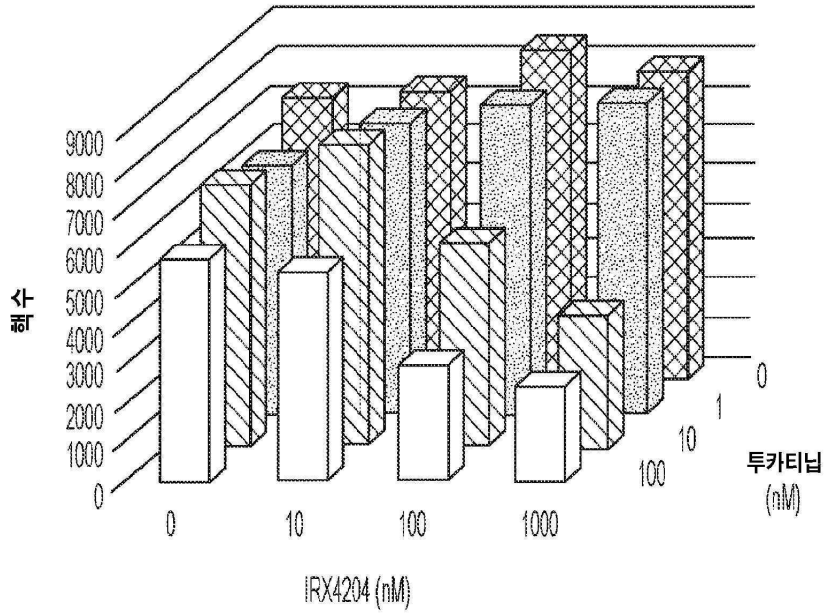
도면4a


사멸
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
10
100
1000
IRX4204 (nM)
0
1
10
네라티닙
(nM)

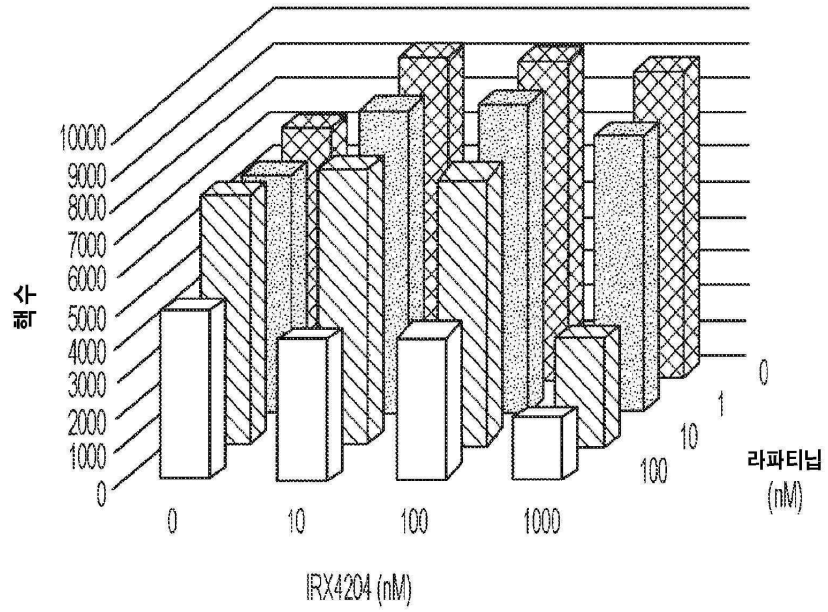
도면4b


사멸
100000
10000
1000
DMSO 와 함께 네라티닙
IRX[1uM] 와 함께 네라티닙
*
*
0
1
10
네라티닙 [nM]

도면5a


사멸
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
10
100
1000
IRX4204 (nM)
0
1
10
100
투카티닙
(nM)

도면5b


사멸
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
10
100
1000
IRX4204 (nM)
0
1
10
100
라파티닙
(nM)