



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0132522
(43) 공개일자 2022년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/015 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01) A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01) A61K 31/385 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 33/18 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/352 (2013.01)
A61K 31/015 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7018021

(22) 출원일자(국제) 2022년10월27일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년05월27일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2020/051439

(87) 국제공개번호 WO 2021/081634

국제공개일자 2021년05월06일

(30) 우선권주장

62/926,953 2019년10월28일 미국(US)

(71) 출원인

코라 테라퓨틱스 아이엔씨.

캐나다 온타리오 엠4브이 2엘5 토론토 포레스트
힐 로드 72

(72) 발명자

머피, 키어런

캐나다 온타리오 엠4브이 2엘5 토론토 포레스트
힐 로드 72

캐린스, 페르갈

캐나다 온타리오 엠5퍼 2주7 토론토 오리올 파크
웨이 103-100

타르노폴스키, 마크 앤드류

캐나다 온타리오 엘9에이치 7에이2 던다스 테이우
드 코트 19

(74) 대리인

특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 산화 스트레스 손상을 줄이거나 예방하기 위한 제형

(57) 요약

조합물(combination)로서, 플라보노이드, 예를 들면 약 0.1 g 내지 약 1.5 g의 양의 플라보노이드; 및 하기 성분들 중 하나 이상을 포함하는, 조합물: - 아스코르브산, 아스코르베이트 또는 이들의 조합, 예를 들면 약 0.2 g 내지 약 2.0 g의 양의 아스코르브산, 아스코르베이트 또는 이들의 조합; - N-아세틸 시스테인(N-acetylcysteine), 예를 들면 약 0.10 g 내지 약 1.2 g의 양의 N-아세틸 시스테인; - 알파-리포산(alpha-lipoic acid), 예를 들면 약 0.05 g 내지 약 0.60 g의 양의 알파-리포산; 및 - 적어도 하나의 카로티노이드, 예를 들면, 약 1 mg 내지 약 50 mg의 양의 적어도 하나의 카로티노이드. 상기 조합물은 산화 스트레스에 의해 야기된 대상체에서의 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화, 단백질 카르보닐화, 또는 이들의 임의의 조합을 완화하거나 예방하는데 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/045 (2013.01)

A61K 31/047 (2013.01)

A61K 31/122 (2013.01)

A61K 31/198 (2013.01)

A61K 31/375 (2013.01)

A61K 31/385 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 31/7048 (2013.01)

A61K 33/18 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

조합물(combination)로서,

플라보노이드, 예를 들면 약 0.1 g 내지 약 1.5 g의 양의 플라보노이드; 및

하기 성분들 중 하나 이상을 포함하는, 조합물:

- 아스코르브산, 아스코르베이트 또는 이들의 조합, 예를 들면 약 0.2 g 내지 약 2.0 g의 양의 아스코르브산, 아스코르베이트 또는 이들의 조합;
- N-아세틸 시스테인(N-acetyl cysteine), 예를 들면 약 0.10 g 내지 약 1.2 g의 양의 N-아세틸 시스테인;
- 알파-리포산(alpha-lipoic acid), 예를 들면 약 0.05 g 내지 약 0.60 g의 양의 알파-리포산; 및
- 적어도 하나의 카로티노이드, 예를 들면 약 1 mg 내지 약 50 mg의 양의 적어도 하나의 카로티노이드.

청구항 2

제1항에 있어서,

약 1:10 내지 약 5:4의 질량/질량 비율의 플라보노이드 및 아스코르브산, 아스코르베이트 또는 이들의 조합;

약 1:5 내지 약 5:1의 질량/질량 비율의 플라보노이드 및 N-아세틸 시스테인;

약 1:5 내지 약 5:1의 질량/질량 비율의 플라보노이드 및 알파-리포산;

약 200:1 내지 약 10:1의 질량/질량 비율의 플라보노이드 및 적어도 하나의 카로티노이드; 또는

이들의 임의의 조합;을 포함하는, 조합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조합물은,

플라보노이드;

아스코르브산 또는 아스코르베이트;

선택적으로, N-아세틸 시스테인;

알파-리포산; 및

선택적으로, 적어도 하나의 카로티노이드;를 포함하는 것인, 조합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 플라보노이드는 케르세틴(quercetin) 또는 케르세틴 유도체와 같은 플라보놀(flavonol); 또는 디하이드로 케르세틴 또는 디하이드로케르세틴 유도체와 같은 플라바노놀(flavanonol)인 것인, 조합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 케르세틴 유도체는 글리코실화 케르세틴(glycosylated quercetin)인 것인, 조합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 글리코실화 케르세틴은 케르세틴-3-O-팔토사이드(quercetin-3-O-paltoside), 케르세틴-3-O-글루코사이드(quercetin-3-O-glucoside), 케르세틴-3-O-루티노사이드(quercetin-3-O-rutinoside), 케르세틴-3-O-갈락토사이드(quercetin-3-O-galactoside) 또는 케르세틴-3-O-람노사이드(quercetin-3-O-rhamnoside)인 것인, 조합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 하나의 카로티노이드는,

베타카로틴과 같은 카로틴 화합물;

루테인, 아스타잔틴(astaxanthin), 제아잔틴(zeaxanthin) 또는 이들의 조합과 같은 크산토피 화합물(xanthophyll compound); 또는

이들의 조합;을 포함하는 것인, 조합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

엽산(folic acid), 폴레이트(folate), 메틸폴레이트, 또는 이들의 조합을, 예를 들면 약 100 μ g 내지 약 400 μ g의 양으로 더 포함하는, 조합물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 플라보노이드 및 엽산, 폴레이트, 메틸폴레이트 또는 이들의 조합은 약 10,000:1 내지 약 100:1의 질량/질량 비율인 것인, 조합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

요오드화물, 예를 들면 요오드화칼륨을 약 30 mg 내지 약 160 mg의 양으로 더 포함하는, 조합물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 플라보노이드 및 요오드화물은 약 10:1 내지 약 1:1의 질량/질량 비율인 것인, 조합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

제니스테인(genistein) 또는 다이드제인(daidzein)과 같은 항산화성 글리코실화(oxidizing glycosylated) 또는 비-글리코실화 이소플라본(un-glycosylated isoflavone)을 더 포함하는, 조합물.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

칸나비디올(cannabidiol)과 같은 항산화성 파이토칸나비노이드(anti-oxidizing phytocannabinoid)를 더 포함하는, 조합물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

황산바륨 또는 가돌리늄계 또는 요오드계 조영제와 같은 방사선 영상 조영제(radio-imaging contrast agent)를 더 포함하는, 조합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 약 2.0 g의 아스코르브산, 약 1.2 g의 N-아세틸 시스테인, 약 0.6 g의 알파-리포산, 약 0.5 g의 케르세틴, 약 30 mg의 베타-카로틴, 및 약 400 μ g의 엽산;
- b) 약 0.8 g의 아스코르브산, 약 0.6 g의 N-아세틸 시스테인, 약 0.5 내지 약 0.6 g의 알파-리포산, 약 0.5 g의 케르세틴, 약 15 mg의 베타카로틴, 및 약 200 μ g 내지 약 400 μ g의 엽산, 및 선택적으로 약 130 mg의 요오드 화합물; 또는
- c) 약 1.0 g의 아스코르브산, 약 0.6 g의 N-아세틸 시스테인, 약 0.3 g의 알파-리포산, 약 0.25 g의 케르세틴, 약 15 mg의 베타-카로틴, 및 약 200 μ g의 엽산;을 포함하는, 조합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

코엔자임 Q10(CoQ10)을, 예를 들면 약 100 mg 내지 약 500 mg의 양으로 더 포함하는, 조합물.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 플라보노이드 및 코엔자임 Q10(CoQ10)은 약 5:1 내지 약 1:5, 예를 들면 약 1:1의 질량/질량 비율인 것인, 조합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

비타민 E와 같은 토코페롤을, 예를 들면 약 100 mg 내지 약 500 mg의 양으로 더 포함하는, 조합물.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 플라보노이드 및 토코페롤, 예를 들면 비타민 E는 약 1:1과 같이 약 5:1 내지 약 1:5의 질량/질량 비율인 것인, 조합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

셀레늄, 셀레노메티오닌(selenomethionine), 셀레노시스테인(selenocysteine), 셀레네이트 염(selenate salt), 또는 이들의 임의의 조합을, 예를 들면 약 20 μg 내지 약 500 μg 의 양으로 더 포함하는, 조합물.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 플라보노이드 및 셀레늄, 셀레노메티오닌, 셀레노시스테인, 셀레네이트 염, 또는 이들의 임의의 조합은 약 10,000:1 내지 약 100:1, 예를 들면 약 2000:1의 질량/질량 비율인 것인, 조합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

비타민 B12와 같은 비타민 B를, 예를 들면 약 10 μg 내지 약 250 μg 의 양으로 더 포함하는, 조합물.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 플라보노이드 및 비타민 B, 예를 들면 비타민 B12는 약 20,000:1 내지 약 100:1, 예를 들면 약 4,000:1의 질량/질량 비율인 것인, 조합물.

청구항 24

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

케르세틴; 코엔자임 Q10; 알파-리포산; 비타민 E; 및 아스코르브산, 아스코르베이트, 또는 아스코르브산과 아스코르베이트 모두; 및

선택적으로, 엽산, 폴레이트, 메틸폴레이트, 비타민 B12, 또는 이들의 임의의 조합;

선택적으로, 베타-카로틴, 루테인, 아스타잔틴, 제아잔틴(zeaxanthin) 또는 이들의 임의의 조합;

선택적으로, 셀레늄, 셀레노메티오닌, 셀레노시스테인, 셀레네이트 염, 또는 이들의 임의의 조합;

선택적으로, 요오드화칼륨과 같은 요오드화물;을 포함하는, 조합물.

청구항 25

제24항에 있어서,

약 200 mg의 케르세틴;

약 200 mg의 코엔자임 Q10;
 약 200 mg의 알파-리포산;
 약 200 mg의 비타민 E;
 약 200 mg의 아스코르브산 또는 아스코르베이트, 또는 이들의 조합;
 약 4 mg의 아스타잔틴;
 약 2.5 mg의 제아잔틴;
 약 400 μ g의 엽산, 폴레이트, 메틸폴레이트, 또는 이들의 조합;
 약 100 μ g의 셀레늄; 및
 약 50 μ g의 비타민 B12;를 포함하는, 조합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 조합물은 경구 투여, 경피 투여용으로 제형화되거나, 경구 및 경피 투여 혼합용으로 제형화되는 것인, 조합물.

청구항 27

제26항에 있어서,
 상기 경구 투여용 제형은 분말, 정제, 캡슐, 식용 겔, 음용 액체, 또는 이들의 임의의 조합인 것인, 조합물.

청구항 28

제27항에 있어서,
 상기 경구 투여용 제형은 하기의 조합인 것인, 조합물:
 아스코르브산 또는 아스코르베이트, N-아세틸 시스테인, 및/또는 엽산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트와 같은 하나 이상의 수용성 성분을 포함하는 수성 기반 식용 겔 또는 음용 액체, 및
 플라보노이드, 및 선택적으로 알파-리포산 및/또는 카로티노이드를 포함하는 사실상 물이 없는 분말, 사실상 물이 없는 식용 겔 또는 사실상 물이 없는 음용 액체.

청구항 29

제27항에 있어서,
 상기 경구 투여용 제형은 수분산성 분말, 발포성 정제 또는 수성 음료와 혼합되도록 제형화된 음용 액체인 것인, 조합물.

청구항 30

제26항에 있어서,
 상기 경피 투여용 제형은 국소 크림 또는 연고, 또는 경피 패치인 것인, 조합물.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 경구 및 경피 투여 혼합용으로 제형화된 조합물은, (i) 하나 이상의 수용성 성분, 예를 들면 아스코르브산 또는 아스코르베이트, N-아세틸 시스테인, 및/또는 엽산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트를 포함하는 경구 제형, 및 (ii) 플라보노이드, 및 선택적으로 알파-리포산 및/또는 카로티노이드를 포함하는 경피 제형을 포함하는 것인, 조합물.

청구항 32

제24항 또는 제25항에 있어서,

상기 조합물은 분말, 하나 이상의 정제, 또는 하나 이상의 캡슐로서 경구 투여용으로 제형화된 것인, 조합물.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 조합물은 2개 내지 5개 캡슐의 경구 투여용으로 제형화되고; 예를 들면, 상기 조합물은 3개의 캡슐의 경구 투여용으로 제형화되고, 각각의 캡슐은 다음을 포함하는 것인, 조합물:

약 67 mg의 케르세틴;

약 67 mg의 코엔자임 Q10;

약 67 mg의 알파-리포산;

약 67 mg의 비타민 E;

약 67 mg의 아스코르브산 또는 아스코르베이트, 또는 이들의 조합;

약 1.3 mg의 아스타잔틴;

약 0.83 mg의 제아잔틴;

약 133 μ g의 엽산, 폴레이트, 메틸폴레이트, 또는 이들의 조합;

약 33 μ g의 셀레늄; 및

약 17 μ g의 비타민 B12.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

산화 스트레스에 의해 야기되는 대상체에서의 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화, 단백질 카르보닐화, 또는 이들의 임의의 조합을 완화하거나 예방하는데 사용하기 위한, 조합물.

청구항 35

제34항에 있어서,

상기 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화 또는 단백질 카르보닐화는 심혈관 상피 세포 또는 각막 상피 세포와 같은 대상체의 상피 세포; 대상체의 결합 조직 세포; 대상체의 근육 조직 세포; 대상체의 신경 세포; 또는 이들의 임의의 조합에서 발견되는 것인, 조합물.

청구항 36

제35항에 있어서,

상기 상피 세포는 심혈관 상피 세포 또는 각막 상피 세포인 것인, 조합물.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산화 스트레스는 의료 영상 절차, 핵 물질의 방출, 또는 항공 여행과 같은 이온화 방사선에 대한 노출로부터, 또는 자외선에 노출에 의해 유도된 피부 염증으로부터 발생하는 것인, 조합물.

청구항 38

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산화 스트레스는 담배 또는 대마초 제품의 흡연 또는 베이핑(vaping)으로부터 반응성 산소 종에 대한 증가된 노출로부터 발생하는 것인, 조합물.

청구항 39

산화 스트레스에 의해 야기되는 대상체에서의 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화, 단백질 카르보닐화, 또는 이들의 임의의 조합을 완화 또는 예방하기 위한, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 기재된 조합물의 용도.

청구항 40

제39항에 있어서,

상기 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화 또는 단백질 카르보닐화는 대상체의 상피 세포; 대상체의 결합 조직 세포; 대상체의 근육 조직 세포; 대상체의 신경 세포; 또는 이들의 임의의 조합에서 발견되는 것인, 용도.

청구항 41

제40항에 있어서,

상기 상피 세포는 심혈관 상피 세포 또는 각막 상피 세포인 것인, 용도.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산화 스트레스는 의료 영상 절차, 핵 물질의 방출 또는 항공 여행과 같은 이온화 방사선에 대한 노출로부터, 또는 UV 방사선에 대한 노출에 의해 유도된 피부 염증으로부터 발생하는 것인, 용도.

청구항 43

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산화 스트레스는 담배 또는 대마초 제품의 흡연 또는 베이핑으로부터 반응성 산소 종에 대한 증가된 노출로부터 발생하는 것인, 용도.

청구항 44

산화 스트레스에 의해 야기된 대상체에서의 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화, 단백질 카르보닐화, 또는 이들의 임의의 조합을 완화 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 기재된 조합물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서,

상기 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화 또는 단백질 카르보닐화는 대상체의 상피 세포; 대상체의 결합 조직 세포; 대상체의 근육 조직 세포; 대상체의 신경 세포; 또는 이들의 임의의 조합에서 발견되는 것인, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서,

상기 상피 세포는 심혈관 상피 세포 또는 각막 상피 세포인 것인, 방법.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산화 스트레스는 의료 영상 절차, 핵 물질의 방출 또는 항공 여행과 같은 이온화 방사선에 대한 노출로부터, 또는 UV 방사선에 대한 노출에 의해 유도된 피부 염증으로부터 발생하는 것인, 방법.

청구항 48

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산화 스트레스는 담배 또는 대마초 제품의 흡연으로 인한 반응성 산소 종에 대한 증가된 노출로부터 발생하는 것인, 방법.

청구항 49

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산화 스트레스는 항공 여행으로 인한 이온화 방사선에 대한 노출로부터 발생하고, 상기 방법은 제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 기재된 조합물을 약 6 내지 약 12시간 마다, 예를 들면 비행 0 내지 약 4시간 전에 시작하여 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서,

상기 조합물은 약 0.5 g의 케르세틴, 약 2.0 g의 아스코르브산, 약 1.2 g의 N-아세틸 시스테인, 약 0.6 g의 알

파-리포산, 약 30 mg의 베타-카로틴, 및 약 400 μ g의 엽산을 포함하는 것인, 방법.

청구항 51

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산화 스트레스는 낮은 수준의 이온화 방사선에 대한 노출로부터 발생하고, 상기 방법은 약 0.5 g의 케르세틴, 약 0.80 g의 아스코르브산, 약 0.60 g의 N-아세틸 시스테인, 약 0.50 g의 알파-리포산, 약 15 mg의 베타-카로틴 및 약 40 μ g의 엽산을 포함하는 조합물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] (관련 출원에 대한 교차 참조)

[0002] 본 출원은 2019년 10월 28일에 출원된 미국 가출원번호 62/926,953에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용이 여기에 참조로 포함된다.

[0003] 본 개시내용은 산화 스트레스(oxidative stress)에 의해 야기된 대상체에서의 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화, 단백질 카르보닐화, 또는 이들의 임의의 조합을 완화 또는 예방하는데 사용될 수 있는 화합물의 조합물(combination)에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 하기 단락은 본 명세서에서 논의된 모든 것이 선행 기술이거나 해당 기술 분야의 숙련자의 지식의 일부라는 것을 인정하는 것이 아니다.

[0005] 산화 스트레스는, 활성 산소 종 또는 손상이 생성되는 속도에 비해 충분히 빠른 속도로 활성 산소 종을 해독하거나 이러한 반응성 종으로 인한 손상을 복구하는 생물학적 시스템의 무능력을 나타낸다. 증가된 수준의 과산화물 및 프리 라디칼과 같은 활성 산소 종은 단백질, 지질 및 DNA를 손상시킬 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0006] 소개

[0007] 하기 소개는 독자에게 이 명세서를 소개하기 위한 것이지 발명을 정의하려는 것이 아니다. 하나 이상의 발명은 아래 또는 본 명세서의 다른 부분에 설명된 장치 요소 또는 방법 단계의 조합 또는 하위 조합에 있을 수 있다. 본 발명자들은 단지 특허청구범위에서 그러한 다른 발명 또는 발명들을 설명하지 않음으로써 본 명세서에 개시된 발명에 대한 권리를 포기하거나 부인하지 않는다.

[0008] 산화 스트레스는 5시간 미만의 기간 동안 약 0.05 mSv 이상의 선량과 같은 이온화 방사선(ionizing radiation)에 대한 급성 노출로 인해 발생할 수 있다. 이온화 방사선은 X선 유도, 컴퓨터 단층촬영(CT), 방사성 트레이서의 수술 절차로부터 발생할 수 있고, 또는 방사선의 다른 공급원은 X선, CT 또는 치과용 X선과 같은 의료 영상 절차에서; 방사성 물질, 조영제 또는 방사성 동위 원소가 사용되는 의료 절차에서; 또는 항공 여행, 산업용 X선 사용 또는 방사선원(예를 들면, 원자력 발전소, 핵폐기물 보관 장소 또는 방사성 물질의 우발적 또는 고의적 방출)에 대한 근접성과 같은 환경 노출에서 발생된다.

[0009] 산화 스트레스는, 예를 들면 담배 또는 대마초를 흡연 또는 베이핑(vaping)하는 것으로 인해 발생할 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 흡연 또는 베이핑은 활성 산소 종 및/또는 기타 라디칼 종에 의한 직접적인 손상, 흡연 또는 베이핑, 또는 둘 다에 의해 야기되는 염증 반응을 통해 산화 스트레스를 증가시키는 것으로 믿어진다.

[0010] 산화 스트레스 하에서 생성되는 것과 같은 증가된 수준의 활성 산소 종은 세포를 손상시킬 수 있다. 누적 세포 손상은 암, 백내장, 혈관 및 심혈관 질환과 같은 다양한 질병 및 상태의 위험 증가와 상관관계가 있다. 개체의 평균 산화 스트레스 수준을 소량이라도 줄이는 것은, 장기간의 낮은 수준의 염증이 손상 복구 경로와 이러한 복구 과정을 시작하는 신호를 압도할 수 있기 때문에 유익할 수 있다.

[0011] 이온화 방사선, 흡연 또는 베이핑에 장기간 및/또는 누적 노출되면, 단백질, 지질 및/또는 DNA 손상과 관련된 산화 스트레스가 발생할 수 있으므로, 대상체에게 투여할 때 산화 스트레스를 감소시키는 화합물의 조합물을 제공하는 것이 바람직하다.

[0012] 본 개시내용은 플라보노이드(flavonoid) 및 하기 성분들 중 하나 이상: 아스코르브산 또는 아스코르베이트(ascorbate); N-아세틸 시스테인(N-acetyl cysteine); 알파-리포산(alpha-lipoic acid); 적어도 하나의 카로티노이드; 및 엽산, 폴레이트(folate) 또는 메틸폴레이트를 포함하는 조합물을 제공한다. 특정 예에서, 본 개시내용은 플라보노이드; 아스코르브산 또는 아스코르베이트; N-아세틸 시스테인; 알파-리포산; 선택적으로 적어도 하나의 카로티노이드; 및 선택적으로 엽산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트를 포함하는 조합물을 제공한다. 본 개시내용에 따른 일부 조합물은 산화 스트레스에 의해 야기되는 대상체에서의 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화, 단백질 카르보닐화, 또는 이들의 임의의 조합을 완화 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 본 개시내용에 따른 일부 조합물은 대상체에서의 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화, 단백질 카르보닐화, 또는 이들의 임의의 조합의 복구를 돕는데 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 일반적으로, 본 개시내용은 플라보노이드 및 하기 성분들 중 하나 이상: 아스코르브산 또는 아스코르베이트; N-아세틸 시스테인; 알파-리포산; 적어도 하나의 카로티노이드; 및 엽산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0014] 본 개시내용의 맥락에서, "조합물(combination)"은 조합물의 모든 성분이 물리적으로 함께 있는 제형으로 제한되지 않는 것을 이해해야 한다. 대신, 본 개시내용에 따른 "조합물"은 물리적으로 별개이지만 약 1시간 창 내에서 대상체에게 투여되도록 의도된 성분을 지칭한다.

[0015] 예를 들면, 본 개시내용에 따른 조합물은, 조합물의 모든 화합물이 대상체에 함께 투여가능하도록 제형화될 수 있다. 이러한 제형의 하나의 특정한 예는 수분산성 분말(water-dispersable powder)이다.

[0016] 다른 예에서, 본 개시내용에 따른 조합물은 수용성 성분을 수불용성(water-insoluble) 및 수-불안정성(water-unstable) 성분으로부터 물리적으로 분리할 수 있다. 수용성 성분은 수성 기반 음료로 제형화될 수 있지만, 수불용성 및 수-불안정성 성분은 물이 없는 식용 겔(water-free edible gel) 또는 물이 없는 음용 액체(water-free potable liquid)로 제형화될 수 있다.

[0017] 본 개시내용에 따른 조합물로 사용되는 플라보노이드는 항산화 특성을 가질 수 있다. 일부 예에서, 플라보노이드는 케르세틴(quercetin) 또는 케르세틴 유도체와 같은 플라바놀(flavanol)이다. 다른 예에서, 플라보노이드는 디하이드로케르세틴(dihydroquercetin) 또는 디하이드로케르세틴(dihydroquercetin) 유도체와 같은 플라바노놀(flavanonol)이다. 본 개시내용에 따른 조합물은 플라보노이드의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0018] 케르세틴 유도체 또는 디하이드로케르세틴 유도체와 같은 플라보노이드 "유도체(derivative)"는 글리코실화 플라보노이드 또는 전구약물(pro-drug) 플라보노이드 유사체일 수 있다. 글리코실화된 케르세틴의 예는, 케르세틴-3-O-팔토사이드(quercetin-3-O-palutside), 케르세틴-3-O-글루코사이드(quercetin-3-O-glucoside), 케르세틴-3-O-루티노사이드(quercetin-3-O-rutinoside), 케르세틴-3-O-갈락토사이드(quercetin-3-O-galactoside) 및 케르세틴-3-O-람노사이드(quercetin-3-O-rhamnoside)를 포함한다. 글리코실화된 디하이드로케르세틴의 예는, 디하이드로케르세틴-3-O-람노사이드(dihydroquercetin-3-O-rhamnoside); 디하이드로케르세틴-3-O-글루코사이드(dihydroquercetin-3-O-glucoside); (-)-2,3-트랜스-디하이드로케르세틴-3'-O-β-D-글루코피라노사이드; (2S,3S)-(-)-디하이드로케르세틴-3-O-β-D-글루코피라노사이드; (2R,3R)-디하이드로케르세틴-3'-O-β-D-피라노글루코사이드; 디하이드로케르세틴-4'-O-β-D-글루코피라노사이드; (2R,3R)-디하이드로케르세틴-3-O-아라비노사이드; 및 (2S,3S)-디하이드로케르세틴-3-O-아라비노사이드를 포함한다. 전구약물 플라보노이드 유사체의 예는 에스테르 변형 케르세틴 또는 글리코실화 케르세틴이다. 에스테르 변형은 에스테라제에 의해 또는 가수분해를 통해 제거되어 케르세틴 또는 글리코실화된 케르세틴을 나타낼 수 있다.

[0019] 케르세틴 및/또는 케르세틴 유도체는 사과 껍질, 양파 또는 회화 나무(*Sophora japonica*)의 종자 또는 꽃에서

유래되거나 분리될 수 있다. 예시적인 방법은 미국 특허 번호 9,101,649에서 논의되었고, 이는 여기에 참조로 포함된다. 일례에서, 케르세틴 및/또는 케르세틴 유도체는 식품 등급 용매, 예를 들면 에탄올을 사용하여 건조된 사과 껍질 분말과 같은 사과 껍질로부터 추출될 수 있다. 사과 껍질은 추출하는 동안 초음파 처리될 수 있다. 추출된 케르세틴 및/또는 케르세틴 유도체는 나머지 고체로부터 분리될 수 있고 선택적으로 농축, 건조 및/또는 냉동될 수 있다. 추출된 케르세틴 및/또는 케르세틴 유도체는, 예를 들면 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다.

[0020] 본 개시내용에 따른 조합물에서: 플라보노이드 및 아스코르브산 또는 아스코르베이트는 약 1:10 내지 약 5:4의 질량/질량 비율일 수 있고; 플라보노이드 및 N-아세틸 시스테인은 약 1:5 내지 약 5:1의 질량/질량 비율일 수 있고; 플라보노이드 및 알파-리포산은 약 1:5 내지 약 5:1의 질량/질량 비율일 수 있고; 플라보노이드 및 적어도 하나의 카로티노이드는 약 50:1 내지 약 10:1의 질량/질량 비율일 수 있고; 플라보노이드 및 엽산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트는 약 10,000:1 내지 약 100:1의 질량/질량 비율일 수 있고; 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0021] 본 개시내용에 따른 조합물에서: 플라보노이드는 약 0.1 g 내지 약 1.5 g의 양일 수 있고; 아스코르브산 또는 아스코르베이트는 약 0.2 g 내지 약 2.0 g의 양일 수 있고; N-아세틸 시스테인은 약 0.10 g 내지 약 1.2 g의 양일 수 있고; 알파-리포산은 약 0.05 g 내지 약 0.60 g의 양일 수 있고; 적어도 하나의 카로티노이드는 약 10 mg 내지 약 50 mg의 양일 수 있고; 엽산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트는 약 100 μ g 내지 약 400 μ g의 양일 수 있고; 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0022] 본 개시내용에 따른 조합물의 특정 예는 플라보노이드; 아스코르브산 또는 아스코르베이트; N-아세틸 시스테인; 및 알파-리포산을 포함한다.

[0023] 본 발명에 따른 조합물은 베타-카로틴과 같은 카로틴 화합물일 수 있는 적어도 하나의 카로티노이드; 루테인 또는 제아잔틴(zeaxanthin)과 같은 크산토폰(xanthophyll) 화합물; 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 적어도 하나의 카로티노이드를 포함하는 조합물은 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화, 단백질 카르보닐화, 또는 혈관 상피 세포, 안구 상피 세포 또는 둘 다와 같은 상피 세포; 결합 조직 세포; 근육 조직 세포; 신경 세포; 또는 이들의 임의의 조합에서 이들의 조합을 완화 또는 억제할 수 있다. DNA 손상은 이중 가닥 파손, 단일 가닥 파손, 8-OH-2'-데옥시구아노신과 같은 산화성 병변 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0024] 본 개시내용의 맥락에서, 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화, 단백질 카르보닐화, 또는 이들의 임의의 조합을 완화 또는 예방하는 것은, 통계적으로 본 개시내용에 따른 조합물이 투여되는 대상체의 집단이 산화 스트레스 후 적어도 하나의 조직 또는 세포 유형에서 핵 DNA 손상, 미토콘드리아 DNA 손상, 지질 과산화, 단백질 카르보닐화, 또는 이들의 조합이 조합물이 투여되지 않은 대상체의 통계적으로 동일한 집단과 비교할 때 더 적은 것을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 예를 들면, 지질 과산화를 완화하거나 예방하는 것은, 통계적으로 본 개시내용에 따른 조합물이 투여되는 대상체의 집단이 투여되지 않은 대상체의 통계적으로 동일한 집단의 주요 섬유아세포와 비교할 때 산화 스트레스 후 피부 세포에 지질 과산화가 더 적은 것을 의미하는 것으로 이해해야 한다.

[0025] 본 개시내용의 맥락에서, 핵 DNA 손상은 3차원 현미경 및 형광 표지된 감마-H2AX 단백질을 사용하여 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 세포당 이중 가닥 DNA 파손의 총 수를 계산함으로써 평가된다. Gamma-H2AX 단백질은 히스톤 H2A의 포스포-이소폼(phospho-isoform)이고, 이는 이중 가닥 DNA 파손을 감지하는 동안 인산화되어 복구 단백질 모임을 촉진한다. 핵 DNA 손상을 정량화하기 위해, 감마-H2AX는 형광 태깅되고(tagged), 형광 현미경을 통해 세포당 이중 가닥 파손의 총 수를 계산하는데 사용된다. 감마-H2AX는 제조업체의 프로토콜에 따라 Abcam Gamma H2A.X 염색 키트 (ab242296)를 사용하여 형광 태깅된다.

[0026] 본 개시내용의 맥락에서, 미토콘드리아의 DNA 손상은 긴 범위의 PCR (LR-PCR) 및 디지털 PCR을 사용하여 평가된다. LR-PCR 방법은 Gianni P., et al. *Exp. Gerontol.* 2004 Sep;39(9): 1391-400 G에 의해 논의된 바와 같이 고충실도 DNA 증합효소 매개 장거리 증합효소 연쇄 반응(PCR) 방법을 사용하여 증폭되는 추출된 미토콘드리아 DNA(mtDNA)를 사용한다. 미토콘드리아 DNA 손상은 전체 길이의 증폭 가능한 mtDNA의 양과 mtDNA 결실의 풍부함으로 정량화된다.

[0027] 본 개시내용의 맥락에서, 총 DNA 손상은 제조자의 프로토콜에 따라 8-Oxo 검출 Elisa 키트(Cayman chemical 589320)를 사용하여 세포 용해물에서 8-하이드록시-2'-데옥시구아노신 (8-OHdG)을 사용하여 측정된다.

[0028] 지질 과산화는 말론디알데하이드 (malondialdehyde, MDA) 및 4-하이드록시노네날 (4-hydroxynonenal, 4-HNE)과

같은 반응성 알데히드를 형성하는 지질의 산화적 분해를 말한다. MDA 및 4-HNE는 일반적으로 지질 과산화의 마커(marker)로서 사용된다. 본 개시내용의 맥락에서, 지질 과산화는 샘플 내의 말론디알데히드(MDA) 또는 4-하이드록시노네날(4-HNE)의 양을 정량화하기 위해 형광측정 웨스턴-블롯 검정(Western-blot assay)에 의해 평가된다. 지질 과산화는 Kitaoka, Y., *et al.* in *Mol Genet Metab.* 2013 Nov; 110(3):297-302에 의해 논의된 바와 같이 항-4-HNE 항체를 사용하여 웨스턴 블롯 접근법을 사용하여 세포 용해물(cell lysate)에서 측정했다.

지질 과산화의 완화 또는 예방은, MDA의 양, 4-HNE의 양, 또는 MDA와 4-HNE의 합한 양이 조합물이 투여되지 않은 대상체의 통계적으로 동일한 집단과 비교하여, 본 개시내용에 따른 조합물이 투여된 대상체의 집단에서 통계적으로 더 낮은 한 달성되는 것을 이해해야 한다.

- [0029] 단백질 카르보닐화는 반응성 케톤 및/또는 알데히드가 형성되는 단백질 산화의 한 형태이다. 본 개시내용의 맥락에서, 단백질 카르보닐화는 샘플 내의 케톤 및/또는 알데히드의 양을 정량화하기 위해 형광 측정 검정에 의해 평가된다. 케톤 및/또는 알데히드는 먼저 2,4-디니트로페닐히드라진(DNPH)과 반응하여 히드라존을 형성한 후, Kitaoka, Y., *et al.* in *Mol Genet Metab.* 2013 Nov; 110(3):297-302에 의해 논의된 바와 같이, 웨스턴 블롯을 사용하여 정량화된다.
- [0030] 산화 스트레스 이벤트는, 예를 들면 이온화 방사선에 대한 급성 노출 또는 아급성(sub-acute) 수준의 이온화 방사선의 반복 노출일 수 있다. 조직 또는 세포 유형은 골수, 골격근(예를 들면, 대퇴사두근(quadriceps)), 피부 조직, 폐 조직 또는 심장 조직일 수 있다.
- [0031] 본 개시내용에 따른 조합물은 엽산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트를 포함할 수 있다. 엽산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트를 포함하는 조합물은 대상체의 뇌졸중 및/또는 심장마비로 인한 산화 스트레스로 인한 핵 DNA 손상을 완화하거나 예방하는데 사용될 수 있다.
- [0032] 본 개시내용에 따른 조합물은 요오드화물, 예를 들면 요오드화칼륨을 포함할 수 있다. 플라보노이드 및 요오드화물은 약 10:1 내지 약 1:1의 질량/질량 비율일 수 있다. 요오드화물은 약 30 mg 내지 약 160 mg의 양일 수 있다. 요오드화물을 포함하는 조합물은 대상체의 갑상선과 같은 대상체에 의한 방사성 요오드의 흡수를 감소 또는 방지하는데 사용될 수 있다.
- [0033] 본 개시내용에 따른 조합물은 제니스테인(genistein) 또는 다이드제인(daidzein)과 같은 항산화성 글리코실화 또는 비-글리코실화 이소플라본(un-glycosylated isoflavone)을 포함할 수 있다. 항산화성 글리코실화 또는 비-글리코실화 이소플라본을 포함하는 조합물은 태양 UV 방사선과 같은 UV 방사선에 노출되어 유도된 피부 염증으로 인한 산화 스트레스로 인한 핵 DNA 손상을 완화하거나 예방할 수 있다.
- [0034] 본 개시내용에 따른 조합물은 칸나비디올(cannabidiol, CBD)과 같은 항산화 파이토칸나비노이드(anti-oxidizing phytocannabinoid)를 포함할 수 있다. 항산화 파이토칸나비노이드를 포함하는 조합물은 태양 자외선(solar UV radiation)과 같은 자외선에 노출에 의해 유도되는 피부 염증으로 인한 산화 스트레스로 인한 핵 DNA 손상을 완화하거나 예방할 수 있다. CBD를 포함하는 조합물은 경피 및 경구 투여용으로 제형화될 수 있으며, CBD 및 플라보노이드는 경피 투여용으로 제형화되고, 조합물의 나머지 성분은 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. CBD를 함유하는 경피 제형은 진통 효과를 제공할 수 있다.
- [0035] 본 개시내용에 따른 조합물은 황산바륨 또는 가돌리늄계 또는 요오드계 조영제와 같은 방사선 영상 조영제를 포함할 수 있다. 방사선 영상 조영제는, 예를 들면 환자가 화학 요법으로 치료를 받고 X선을 받을 때, 환자의 DNA 절단에 영향을 줄 수 있다. 방사선 영상 조영제를 포함하는 조합물은 의료 영상 절차로 인한 핵 DNA 손상을 완화하거나 예방할 수 있다. 예를 들면, 황산바륨, 케르세틴과 같은 플라보노이드, 아스코르브산 또는 아스코르베이트, N-아세틸 시스테인 및 알파-리포산의 조합물이 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 환자는 위장(GI) 형광 투시 전에 또는 CT 스캔에 앞서 이러한 제형이 투여될 수 있다. 다른 예에서, 가돌리늄계 조영제는 정맥내 투여를 위해 제형화될 수 있고, 플라보노이드, 예를 들면 케르세틴, 아스코르브산 또는 아스코르베이트, N-아세틸 시스테인 및 알파-리포산의 혼합물은 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다.
- [0036] 본 개시내용에 따른 조합물은 경구 투여, 또는 경피 투여, 또는 경구 및 경피 투여 모두의 혼합물을 위해 제형화될 수 있다.
- [0037] 본 개시내용에 따른 조합물에 포함된 일부 플라보노이드는 장기간, 예를 들면 수일, 수주 또는 수개월 동안 물에 노출될 때 불안정하다. 이러한 수-불안정성 플라보노이드를 포함하는 제형은 사실상 물이 없지만, 사실상 물이 없는 제형은 투여 전, 예를 들면 투여 1시간 전까지 물과 혼합될 수 있다. 본 개시내용의 맥락에서, "사실상 물이 없는(substantially water-free)"은 제형에 존재하는 물로 인해 1주일 후에 제형 내 플라보노이드의 10

mol% 이하가 분해됨을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 제형은 측정 가능한 양의 물을 포함할 수 있지만, 여전히 사실상 물이 없는 것으로 간주된다. 예를 들면, 탄수화물 기반 겔은, 제형에 존재하는 물과 충분한 수소 결합을 형성하여, 물이 1주일 후에 측정했을 때 플라보노이드의 10 mol% 이상을 분해하는 것을 방지하는 경우, 사실상 물이 없는 것으로 간주될 수 있다.

[0038] 경구 투여를 위한 제형은 수분산성 분말, 정제(tablet), 캡슐, 식용 겔, 음용 액체, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 수분산성 분말은, 예를 들면 미세결정질 셀룰로스(MCC), 염화칼슘, 또는 이들 모두를 포함할 수 있다. 미세결정질 셀룰로오스는 음용성 액체에서 수불용성 플라보노이드와 같은 수불용성 성분의 분산을 도울 수 있다. 정제는 MCC, 염화칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 탄산나트륨, 중탄산염 및/또는 시트르산을 포함할 수 있다.

[0039] 일례에서, 경구 투여를 위한 제형은, (i) 하나 이상의 수용성 성분, 예를 들면 아스코르브산 또는 아스코르베이트, N-아세틸 시스테인, 및/또는 염산, 폴레이트, 또는 메틸폴레이트를 포함하는 수성 기반 식용 겔 또는 음용 액체, 및 (ii) 적어도 플라보노이드, 및 선택적으로 알파-리포산 및/또는 카로티노이드를 포함하는 사실상 물이 없는 분말, 물이 없는 식용 겔 또는 물이 없는 음용 액체의 조합물일 수 있다.

[0040] 특정 예에서, 아스코르브산 또는 아스코르베이트, N-아세틸 시스테인, 및 염산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트를 포함하는 음용 가능한 액체는 케르세틴, 알파-리포산 및 베타-카로틴을 포함하는 사실상 물이 없는 분말 또는 겔을 포함하는 패킷(packet)과 함께 제공될 수 있다. 분말 또는 겔은 음용 가능한 액체와 혼합될 수 있고, 수득된 혼합물은 섭취될 수 있다.

[0041] 본 개시내용에 따른 조합물은 이온화 방사선에 대한 특정 노출과 관련된 특정 위험 프로파일에 적합한 용량으로 제형화될 수 있다. 예를 들면, 화합물의 조합물은 특정 용량의 X선에 노출될 환자에게 적합한 용량으로 제형화될 수 있다.

[0042] 대안적으로, 화합물의 조합물은 이온화 방사선에 대한 노출과 관련된 위험 프로파일에 따라 추가 용량과 조합될 수 있는 용량으로 제형화될 수 있다. 예를 들면, 화합물의 조합물은, 단일 용량의 투여가 저위험 프로파일을 가진 사람에게 적합하고, 다중 용량의 투여, 예를 들면 2회 또는 3회 용량의 투여가 고위험 프로파일을 가진 사람에게 적합한 용량으로 제형화될 수 있다.

[0043] 본 개시내용의 맥락에서, "저위험(low-risk)" 프로파일을 갖는 사람은 5시간 기간 동안 약 0.05 mSv 내지 약 5 mSv에 노출될 수 있는 사람이다. 저위험 프로파일을 가진 사람은, 예를 들면 직장에 있을 때 낮은 수준의 이온화 방사선에 매일 또는 거의 매일 노출되는 의사나 간호사와 같은 병원 직원일 수 있다. 이러한 저위험 프로파일을 가진 사람은 출근하는 날에 이 조합물의 예방적 용량을 투여받을 수 있다. 다른 예에서, 저위험 프로파일을 가진 사람은 여행자, 조종사 또는 적어도 6시간 동안 비행하는 승무원일 수 있다. 이러한 저위험 프로파일을 가진 사람은 비행 시작 0 내지 약 4시간 전에 조합물의 용량을 투여받을 수 있으며, 이후 약 6 내지 약 12시간마다 후속 용량을 투여받을 수 있다.

[0044] 본 개시내용의 맥락에서, "고위험(high-risk)" 프로파일을 갖는 사람은 5시간 기간 동안 5 mSv 이상에 노출될 수 있는 사람이다. 고위험 프로파일을 가진 사람은, 예를 들면 우발적인 방사성 물질의 노출로 인해 높은 수준의 이온화 방사선에 노출된 사람일 수 있다.

[0045] 일부 예에서, 본 개시내용에 따른 조합물은 약 2.0 g의 아스코르브산 또는 아스코르베이트, 약 1.2 g의 N-아세틸 시스테인, 약 0.6 g의 알파-리포산, 약 0.5 g의 케르세틴, 약 30 mg의 베타-카로틴, 및 약 400 µg의 염산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트를 포함한다. 이러한 조합물은, 예를 들면 수성 음료, 예를 들면 황산마름 현탁액과 혼합될 수 있는 수분산성 분말로 대상체에 대한 경구 투여를 위해 제형화되어, 음용 가능한 제형을 제공할 수 있다. 제형은 의료 영상 절차와 같은 이온화 방사선에 대한 계획된 노출 약 2시간 전에 대상체에 섭취될 수 있다.

[0046] 일부 예에서, 본 개시내용에 따른 조합물은 약 0.8 g의 아스코르브산 또는 아스코르베이트, 약 0.6 g의 N-아세틸 시스테인, 약 0.5 내지 약 0.6 g의 알파-리포산, 약 0.5 g의 케르세틴, 약 15g의 베타카로틴, 및 약 200 µg 내지 약 400 µg의 염산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트를 포함한다. 이러한 조합물은 "저위험" 프로파일을 갖는 대상체에 대한 경구 또는 경피 투여용으로 제형화될 수 있다. 조합물은, 예를 들면 대상체가 출근하거나 비행하기 약 1-2시간 전에 대상체에게 투여될 수 있다.

[0047] 일부 예에서, 본 개시내용에 따른 조합물은 약 0.8 g의 아스코르브산 또는 아스코르베이트, 약 0.6 g의 N-아세틸 시스테인, 약 0.6 g의 알파-리포산, 약 0.5 g의 케르세틴, 약 15 mg의 베타-카로틴, 약 400 µg의 염산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트, 및 약 130 mg의 요오드화칼륨을 포함한다. 이러한 조합물은 열화되거나(depleted) 농

축된 우라늄에 노출될 수 있는 대상체에게 경구 또는 경피 투여용으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 방사성 산업 재해의 청소에 참여하는 개체; 또는 열화되거나 농축된 우라늄을 포함하거나 방출하는 무기에 노출된 개체일 수 있다.

[0048] 일부 예에서, 본 개시내용에 따른 조합물은 약 1.0 g의 아스코르브산 또는 아스코르베이트, 약 0.6 g의 N-아세틸 시스테인, 약 0.3 g의 알파-리포산, 약 0.25 g의 케르세틴, 약 15 mg의 베타-카로틴, 및 약 200 µg의 엽산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트를 포함한다. 이러한 조합물은 수분산성 분말과 같은 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 조합물의 1회 용량은 저위험 프로파일을 가진 사람에게 매일 또는 거의 매일 투여에 적합할 수 있지만, 조합물의 2회 또는 3회 용량은 고위험 프로파일을 가진 사람에게 1회 투여에 적합하거나, 단기간(예를 들면, 약 1주 내지 약 6개월) 동안 매일 투여하는데 적합할 수 있다.

[0049] 일부 예에서, 본 개시내용에 따른 조합물은 약 2.0 g의 아스코르브산 또는 아스코르베이트, 약 1.2 g의 N-아세틸 시스테인, 약 0.6 g의 알파-리포산, 약 0.5 g의 케르세틴, 약 30 mg의 베타-카로틴, 400 µg의 엽산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트를 포함한다. 이러한 조합물은 UV 조사에 노출되었거나 노출될 것으로 예상되는 대상체에게 경구 및 경피 투여용으로 제형화될 수 있다. 경구 투여용으로 제형화된 조합물의 일부는 아스코르브산 또는 아스코르베이트, N-아세틸 시스테인, 알파-리포산, 베타-카로틴, 및 엽산, 폴레이트 또는 메틸폴레이트를 포함할 수 있다. 크림 또는 연고와 같은 경피 투여용으로 제형화된 조합의 일부는 케르세틴 및 선택적으로 칸나비디올을 포함할 수 있다.

[0050] 이전의 설명에서, 설명을 위해, 수많은 세부 사항이 실시예의 완전한 이해를 제공하도록 제시된다. 그러나, 이러한 특정 세부사항이 요구되지 않는다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 설명된 것은 기술된 실시예의 적용의 예시일 뿐이며, 상기 교시에 비추어 수많은 수정 및 변형이 가능하다.

[0051] 상기 설명은 예를 제공하기 때문에, 당업자에 의해 특정 예에 대한 수정 및 변형이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 청구범위는 본 명세서에 기재된 특정 예에 의해 제한되어서는 안되며, 전체적으로 명세서와 일치하는 방식으로 해석되어야 한다.