



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0002677
(43) 공개일자 2018년01월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/155 (2006.01) *A61K 38/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/155 (2013.01)
A61K 38/28 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7032463
- (22) 출원일자(국제) 2016년04월18일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년11월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/028055
- (87) 국제공개번호 WO 2016/168802
국제공개일자 2016년10월20일
- (30) 우선권주장
62/148,451 2015년04월16일 미국(US)

- (71) 출원인
유니버시티 오브 씨던 캘리포니아
미국, 캘리포니아주 90015, 로스앤젤레스, 사우스
울리브 스트리트 1150, 스위트 2300
- (72) 발명자
롱고, 밸터 디.
미국 캘리포니아 90293, 8240 지톨라 테라스 플라
야 델 레이
디 비아세, 스텔파노
미국 캘리포니아 90278, 유닛 에이 리돈도 비치,
2221 매튜스 애비뉴
- (74) 대리인
허용록

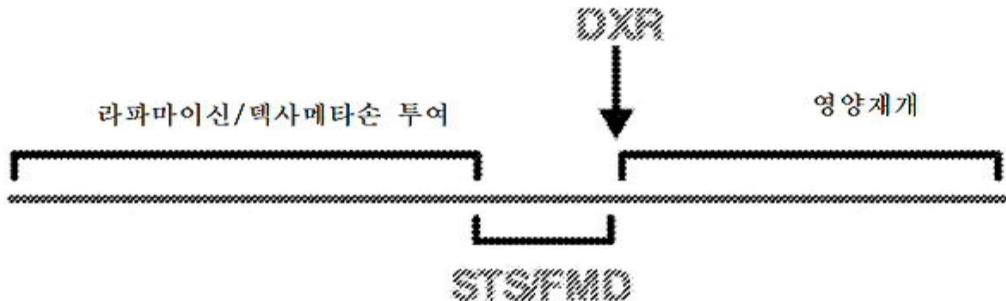
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 라파마이신 및 텍사메타손에 의해 유도된 표준 및 고 글루코스 조건에 대응하여 정상 세포를
보호하고 암 감작 조건을 생성하는 금식 모방 규정식(FMD) 및 글루코스 저하 약물

(57) 요약

화학요법을 받고 있는 대상에서 고혈당증 및 고혈당증-의존성 부작용을 치료하는 방법은 화학요법을 받고 있고 고혈당증-유도체를 투여 받고 있는 대상을 식별하는 단계를 포함한다. 단기 절식 또는 금식 모방 규정식은 고혈당증 및 증가된 글루코스 수준과 관련된 화학요법에 대한 감작을 예방시키기 위해 첫 번째 기간 동안 투여된다. STS-모방 약물인 메트포민은 영양제개 기간 동안 STS-/FMD-유사 조건을 유지하기 위해 STS/FMD 주기 사이에 투여 된다.

대 표 도 - 도1a



명세서

청구범위

청구항 1

화학요법을 받고 있는 대상에서 고혈당증을 치료하는 방법으로서,

(a) 화학요법을 받고 있고 고혈당증을 갖고 있고/있거나 고혈당증-유도제를 투여 받고 있는 대상을 식별하는 단계; 및

(b) 고혈당증 및 증가된 글루코스 수준과 관련된 화학요법에 대한 감작을 예방하거나 역전시키기 위해 첫 번째 기간 동안 상기 대상에게 단기 절식(STS), 금식 모방 규정식(FMD) 또는 인슐린을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 고혈당증-유도제는 라파마이신, 텍사메타손을 포함하는 스테로이드 약제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 단기 절식은 1회의 화학요법 전 48 내지 140시간 동안 및/또는 1회의 화학요법 후 4 내지 56시간 동안 투여되는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 FMD는 1회의 화학요법 전 48 내지 140시간 동안 및/또는 1회의 화학요법 후 4 내지 56시간 동안 투여되는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 단계 (b)가 소정 간격으로 복수 회 반복되는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 단계 (b)가 2주 내지 2개월 간격으로 반복되는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 단계 (b)의 반복 사이에 상기 대상에게 정상적인 규정식이 투여되는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 첫 번째 기간은 3 내지 10일인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 고혈당증-유도제는 라파마이신인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 고혈당증-유도제는 스테로이드 약제인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 고혈당증-유도제는 텍사메타손인 방법.

청구항 12

화학요법을 받고 있는 대상에서 고혈당증을 치료하는 방법으로서,

(a) 화학요법을 받고 있고 고혈당증을 갖고 있고/있거나 고혈당증-유도제를 투여 받고 있는 대상을 식별하는 단계; 및

(b) 금식 효과를 모방하기 위해 대상에 메트포민을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 고혈당증-유도제는 라파마이신, 텍사메타손을 포함하는 스테로이드 약제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 메트포민은 1 내지 2.5 mg/일의 투여량으로 투여되는 방법.

청구항 15

화학요법 또는 다른 암 치료를 받고 있는 대상에서 고혈당증을 치료하는 방법으로서,

(a) 화학요법을 받고 있고 고혈당증을 갖고 있고/있거나 고혈당증-유도제를 투여 받고 있는 대상을 식별하는 단계;

(b) 고혈당증 및 증가된 글루코스 수준과 관련된 화학요법에 대한 감작을 예방하거나 역전시키기 위해 첫 번째 기간 동안 상기 대상에게 단기 절식(STS), 금식 모방 규정식(FMD) 또는 인슐린을 투여하는 단계; 및

(c) 단계 (b) 후에 상기 대상에게, 정상적인 규정식을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 고혈당증-유도제는 라파마이신, 텍사메타손을 포함하는 스테로이드 약제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 단계 (b) 및 단계 (c)가 소정 간격으로 복수 회 반복되는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 단계 (b) 및 단계 (c)가 2주 내지 2개월 간격으로 반복되는 방법.

청구항 19

제15항에 있어서, 상기 첫 번째 기간은 3 내지 10일인 방법.

청구항 20

화학요법 또는 다른 암 치료를 받고 있는 환자에 메트포민을 투여함으로써, 암세포 감작에 미치는 금식 모방 규정식의 효과를 대체하거나 강화시키는 방법.

청구항 21

글루코스 수준을 감소시키고 차별적 스트레스 감작을 촉진하여 정상 세포가 아닌 암을 특이적으로 사멸시키기 위해, 유방암, 난소암, 결장직장암, 흑색종, 전립선암, 자궁경부암, 표피암종, 신경모세포종, 또는 임의의 추가적인 암 유형과 병용하여 메트포민이 투여되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 4월 16일에 출원된 미국 가출원 제62/148,451호의 이익을 주장하며, 이의 개시내용은 그 전체

가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 연방정부 지원 연구 또는 개발에 관한 성명

[0004] 본 발명은 미국 국립 보건원(National Institutes of Health)에 의해 수여된 계약번호 1P01AG034906에 따른 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대하여 특정 권리를 갖는다.

[0005] 기술분야

[0006] 적어도 하나의 양태에서, 본 발명은 라파마이신 및 완화(palliative) 약물인 텍사메타손의 투여 시 상승된 순환 글루코스 수준에 의해 유도된 화학요법 약물에 대한 증가된 독성/감작(sensitization)으로부터 정상 조직을 보호하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0007] 암 관리 및 치료는 지난 세기 동안 현저하게 향상되었다. 그러나, 치료 표준은 여전히 화학요법, 방사선요법 또는 이들의 조합을 주로 사용한다. 두 가지 치료 방법은 모두 불편함 내지 2차성 암의 빨달 및 장기 독성(특히 심장 및 간)에 이르는 다양한 부작용과 관련이 있다. 암 치료의 효능을 높이고 증상의 관리를 돋기 위해, 텍사 메타손과 같은 다른 약물이 화학요법 및 방사선요법과 병용하여 종종 사용된다. 흔히 화학요법과 병용되는 텍사 메타손(Dexa)은 다발성 골수종, 백혈병, 및 럼프종 치료에서도 효과가 있는 것으로 밝혀진 완화 약물로서 종종 사용된다. 그러나, Dexa를 사용한 치료는 체액 저류(fluid retention), 체중 증가, 속쓰림, 불면증 및 혈당 수치 상승을 포함하여 다수의 부작용의 원인이 될 수 있다.

[0008] 단기 절식(STS)이 암 치료와 관련된 불편함을 완화하는 동시에 이러한 치료의 효능을 증가시키는 효과적인 방법이라는 것이 이전에 밝혀졌다. 또한, STS 요법은 화학요법(차별적 스트레스 저항성(Differential Stress Resistance) 또는 DSR) 동안 정상 세포 및 조직을 보호하는 데에 효과적인 방법이라는 것이 입증되었다 (Raffaghello et.al., PNAS. 2008; PMID: 18378900, 및 Lee et.al. Cancer Research. 2010; PMID: 20145127).

[0009] 금식(fasting)이 화학요법에 대해 정상 세포가 아닌 암세포를 감작시킬 수 있다는 것이 이전에 밝혀졌는데, 이는 차별적 스트레스 감작(Differential Stress Sensitization, DSS)으로 일컬어지는 현상으로, 이러한 효능은 순환 글루코스 및 IGF-1 수준의 감소에 기인한다(**도 2**)(Lee et.al. Sci Transl Med. 2012; PMID: 22323820). 그러나, 체중 감소를 회복하기 위해서는 금식 주기 사이에 10일 내지 14일의 영양재개(re-feeding) 기간이 필요하다.

[0010] 5' AMP-활성화된 단백질 키나아제(AMPK)는 STS/FMD 요법 동안 상향조절되는 효소로서 세포 에너지 항상성에서 역할을 하며 수명 연장과 관련되어 있다. AMPK는 또한 대사성 종양 억제제로 여겨진다(Luo et.al. Future Oncol. 2010; PMID: 20222801). 메트포민은 순환 글루코스의 감소를 야기하고(**도 1e**) 암 치료/예방 가능성이 있는 AMPK 활성제이다.

[0011] 모든 살아있는 세포에서 대사를 조절하는 중심 플레이어(central player)는 부분적으로 세린/트레오닌 단백질 키나아제를 조절함으로써 정상-세포 성장을 조절함으로써 그러한 일을 수행하며, 이는 화학요법과 병용된 라파 마이신(Rapa)과 같은 키나아제 억제제의 투여를 포함하는 변형된 치료 표준을 야기하였다. 키나아제 및 다른 신호전달 억제제는 암의 성장을 지연시킬 수 있고 광범위하게 사용되지만, 텍사메타손과 마찬가지로 정상 세포에 큰 부작용을 일으킬 수 있다.

[0012] 따라서, (i) 화학요법에서 사용되는 부속 약물(adjunct drug)과 관련된 부작용을 완화하고, (ii) STS 주기 사이의 "영양재개" 기간 동안 감소된 글루코스 수준을 유지할 수 있는 치료 프로토콜 또는 STS/FMD를 대체하고 암 세포를 감작시키는 치료 프로토콜이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 적어도 하나의 구현예에서, 화학요법 또는 다른 암 치료를 받고 있는 대상에서 고혈당증을 치료하거나 혈당증을 감소시키는 방법을 제공함으로써 선행 기술의 하나 이상의 문제점을 해결한다. 이러한 방법은 화학요법을 받고 있고 고혈당증-유도제를 투여 받고 있는 대상을 식별하는 단계를 포함한다. 단기 절식, 금식 모방 규정식(fasting mimicking diet), 또는 인슐린이 첫 번째 기간에 대상에게 투여되어 고혈당증 및 증가된 글루코스 수준과 관련된 화학요법에 대한 감작을 예방하거나 역전시킨다.

[0014] 본 발명의 다양한 구현예는 라파마이신 및 스테로이드 약제인 텍사메타손의 상호 보완적 투여에 의해 악화될 수 있는 화학요법의 증상을 완화시키거나 치료한다. 화학요법과 관련된 측면의 치료를 위한 텍사메타손 및 라파마이신의 투여(도 1b, 1d)가 화학요법에 대한 동물의 감작을 유발할 수 있음이 아래 나타나 있다(도 1b 내지 1c). 아래 나타난 바와 같이(도 1b 내지 1d), 대조군 마우스에서, 뿐만 아니라 Rapa 및 Dexa 치료를 받는 동물에서 순환 글루코스 수준을 감소시키기 위한 인슐린 투여는 독소루비신 및 다른 화학요법 약물의 독성을 역전시킬 수 있다. 인간의 특정 종양 치료를 위해 라파마이신 및 텍사메타손이 광범위하게 사용되고 있으므로, 이러한 결과는 환자의 안전과 이러한 치료의 효능에 중요한 영향을 미친다.

[0015] 본 발명자들이 PKA 신호전달을 불활성화시키는 것으로 나타낸, AMPK의 상향 조절 및 순환 글루코스 수준의 감소(도 1e)에 있어서의 효과 때문에, 메트포민은 (i) 화학요법의 고혈당증-관련 세포독성 효과를 역전시키고, 글루코스 수준 및 PKA 둘 모두에 작용함으로써 영양재개 기간 동안 투여할 때, (ii) 다시 글루코스 및 AMPK-PKA 신호전달 모두에 작용함으로써 종양 진행을 감소시키는 데 있어 STS의 효과를 강화/연장시키기 위한 STS-모방 약물로서 사용될 가능성이 있다. 따라서, 메트포민은 Raffaghello et.al., PNAS. 2008; PMID: 18378900 및 Lee et.al. Sci Transl Med. 2012; PMID: 22323820에 기술된 바와 같이, 글루코스 수준을 감소시킬 뿐만 아니라 PKA 신호전달에 작용함으로써 차별적 스트레스 저항성 및 차별적 스트레스 감작 둘 모두를 촉진시킬 수 있다.

[0016] 다른 구현예에서, 암 세포 감작에 미치는 금식 모방 규정식(FMD)의 효과를 대체하거나 강화시키는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 화학요법 또는 다른 암 치료를 받는 대상을 식별하는 단계를 포함한다. 이어서, 대상에 투여함으로써 메트포민이 대상에 투여된다.

[0017] 다른 구현예에서, 차별적 스트레스를 촉진시키는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 유방암, 난소암, 결장직장암, 흑색종, 전립선암, 자궁경부암, 표피암종, 신경모세포종, 또는 임의의 추가적인 암 유형 중 하나 이상을 갖는 대상을 식별하는 단계를 포함한다. 메트포민이 대상에 투여되어 글루코스 수준을 감소시키고 차별적 스트레스 감작을 촉진하여 정상 세포가 아닌 암을 특이적으로 사멸시킨다.

과제의 해결 수단

[0018] 이제 본 발명자들에게 현재 알려진 본 발명을 실시하기 위한 최선의 모드를 구성하는 본 발명의 바람직한 조성물, 구현예 및 방법을 상세하게 참조할 것이다. 도면은 반드시 일정한 비율일 필요는 없다. 그러나, 개시된 구현예는 다양하고 대안적인 형태로 구현될 수 있는 본 발명의 단지 예시적인 것임을 이해해야 한다. 따라서, 본원에 개시된 특정 세부 사항은 단지 본 발명의 임의의 양태에 대한 대표적인 근거 및/또는 당업자에게 본 발명을 다양하게 사용하도록 교시하기 위한 대표적인 근거로서, 제한적으로 해석되어서는 안 된다.

[0019] 실시예, 또는 달리 명시적으로 나타낸 경우를 제외하고, 물질 또는 반응 및/또는 사용 조건의 양을 나타내는 본 명세서에서의 모든 수치는 본 발명의 가장 넓은 범위를 기술함에 있어 "약"이라는 단어로 수식되는 것으로 이해해야 한다. 언급된 수치 제한 내에서의 실시가 일반적으로 바람직하다. 또한, 명시적으로 달리 언급하지 않는 한: 퍼센트, "부", 및 비율 값은 중량 기준이고; 본 발명과 관련하여 주어진 목적에 적절하거나 바람직한 물질의 군 또는 부류의 기술은 그 군 또는 부류의 구성원 중 임의의 둘 이상의 혼합물이 동등하게 적절하거나 바람직함을 의미하고; 화학 용어로 기술된 구성성분은 명세서에 특정된 임의의 조합물에 첨가하는 시점의 구성성분을 지칭하며, 일단 혼합되면 혼합물의 구성성분 간의 화학적 상호작용을 반드시 배제하는 것은 아니고; 두문자어 또는 다른 약어의 첫 번째 정의는 본원에서 동일한 약어의 모든 후속적인 사용에 적용되며 최초로 정의된 약어의 일반적인 문법 변형에 대해 준용하고; 명시적으로 달리 언급하지 않는 한, 특성의 측정은 동일한 특성에 대해 이전에 또는 나중에 참조되는 것과 동일한 기술에 의해 결정된다.

[0020] 또한, 특정 성분 및/또는 조건은 당연히 변할 수 있으므로, 본 발명은 이하에서 기술되는 특정 구현예 및 방법에 한정되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 본 발명의 특정 구현예를 기술하기 위한 목적으로만 사용되며 어떠한 방식으로든 제한하려는 것은 아니다.

[0021] 또한, 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 문맥이 명백히 달리 나타내지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 예컨대, 단수의 성분에 대한 언급은 복수의 성분을 포함하는 것으로 의도된다.

[0022] 간행물이 참조되는 본 출원의 전반에 걸쳐, 이러한 간행물의 개시내용은 본 발명이 속하는 기술 수준을 보다 충분히 설명하기 위해 본 출원에 참조로 포함된다.

[0023] 약어:

- [0024] "AL" 은 임의(ad lib)를 의미한다.
- [0025] "FMD"는 금식 모방 규정식을 의미한다.
- [0026] "STS"는 단기 절식을 의미한다.
- [0027] "DSR"은 차별적 스트레스 저항성을 의미한다.
- [0028] "DSS"는 차별적 스트레스 감작을 의미한다.
- [0029] "DXR"은 독소루비신을 의미한다.
- [0030] "Rapa"는 라파마이신을 의미한다.
- [0031] "Dexa"는 텍사메타손을 의미한다.
- [0032] "ins"는 인슐린을 의미한다.
- [0033] "AMPK"는 5' AMP-활성화된 단백질 키나아제를 의미한다.
- [0034] "ip"는 복강내(intraperitoneal)를 의미한다.
- [0035] 용어 "킬로칼로리(kcal)" 및 "칼로리(Calorie)"는 식품 칼로리를 지칭한다.
- [0036] 용어 "칼로리(calorie)"는 소위 소칼로리를 지칭한다.
- [0037] 용어 "대상"은 영장류(특히 고등 영장류), 양, 개, 설치류(예컨대, 마우스 또는 랫트), 기니아 피그, 염소, 돼지, 고양이, 토끼, 및 소와 같은 모든 포유류를 포함하여 인간 또는 동물을 지칭한다.
- [0038] 용어 "금식 모방 규정식"은 금식에 의해 유발되는 것과 유사한 글루코스, 케톤체, IGF-1 및 IGFBP1의 변화를 발생시키지만 높은 영양가를 제공하고 배고픔을 최소화할 수 있는 방식으로 제형화된 칼로리 제한된 규정식을 대상에 제공하는 규정식을 의미한다.
- [0039] 구현예에서, 화학요법을 받고 있는 대상에서 고혈당증을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 화학요법을 받고 있고 고혈당증-유도제를 투여 받고 있는 대상을 식별하는 단계를 포함한다. 고혈당증 및 증가된 글루코스 수준과 관련된 화학요법에 대한 감작을 예방 또는 역전시키기 위해 첫 번째 기간 동안 대상에게 단기 절식, 금식 모방 규정식(FMD) 또는 인슐린이 투여된다. 본 구현예의 문맥에서, 고혈당증 또는 감작 예방은 이러한 부작용이 발생할 가능성을 감소시키는 것을 의미한다. 일반적으로, FMD 규정식은 하루 당 약 1000 칼로리 미만을 제공하는 반면, STS는 투여 시 칼로리를 제공하지 않는다. 개선예에서, 고혈당증-유도제는 키나아제 억제제 또는 코르티코스테로이드이다. 고혈당증-유도제의 구체적인 예는, 라파마이신, 텍사메타손을 포함하는 스테로이드 약제 등, 및 이들의 조합을 포함한다. 개선예에서, 단기 절식 또는 금식 모방 규정식은 소정 간격으로 복수회 반복된다. 예컨대, 단기 절식 또는 금식 모방 규정식은 2주 내지 2개월 간격으로 반복될 수 있다. 일반적으로, 대상은 이러한 반복들 사이에 정상적인 규정식(즉, 영양재개 기간)을 투여 받는다. 이 문맥에서, 정상적인 규정식은 환자의 체중을 유지하기 위한 충분한 칼로리 섭취의 규정식이다. 개선예에서, 정상적인 칼로리 섭취는 1500 내지 2500 kcal 또는 1800 내지 2300 kcal, 또는 1800 내지 2000 kcal를 대상에 제공한다.
- [0040] STS 프로토콜의 예시를 미국특허출원 12/430,058호 및 13/488,590호에서 확인할 수 있으며, 이의 전체의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 변형예에서, STS 규정식은 저 칼로리 또는 칼로리가 없는 규정식을 제공한다. 규정식은 813 내지 957 kcal 이하(예컨대, 700, 500, 300, 또는 100 kcal 이하, 또는 0 kcal)의 총 에너지, 및 30 내지 36 g 이하(예컨대, 20, 10, 또는 5 g 이하, 또는 0 g)의 단백질을 제공하면서 인간 대상에게 영양분을 제공할 수 있는 규정식 물질을 함유한다. 탄수화물이 규정식 물질에 존재하는 경우, 에너지의 절반 이하는 탄수화물에 존재한다. 개선예에서, STS/FMD 규정식은 대상이 화학요법에 노출되기 전 연속된 3 내지 10일 동안 대상에 투여될 수 있다. 규정식은 또한 노출 후 24시간 동안 대상에 투여될 수 있다. 바람직하게는, 규정식은 대상이 화학요법에 노출되기 전 연속된 3 내지 10일 동안 및 노출 후 24시간 동안 대상에 투여될 수 있다.
- [0041] 다른 변형예에서, STS 규정식은 하루에 대상의 kg 체중 당 11 kcal 이하(예컨대, 8, 5, 또는 2 kcal 이하, 또는 0 kcal)의 에너지 및 하루에 동물 또는 인간의 kg 체중 당 0.4 g 이하(예컨대, 0.3, 0.2, 또는 0.1 g 또는 0 g)의 단백질을 제공하면서 영양분을 제공한다. 탄수화물이 규정식에 존재하는 경우, 에너지의 절반 이하는 탄수화물에 존재한다. 일부 구현예에서, 규정식은 하루에 700 kcal 이하(예컨대, 600, 400, 또는 200 kcal 또는 0 kcal)의 총 에너지를 제공할 수 있다. 대상이 화학요법에 노출되는 경우, 동물 또는 인간에서 암세포와 같은 비

정상 세포가 아닌 정상 세포가 보호된다. 예컨대, 규정식은 대상이 화학요법에 노출되기 전 연속된 3 내지 10일 동안 동물 또는 인간에 투여될 수 있다. 규정식은 또한 노출 후 24시간 동안 대상에 투여될 수 있다. 바람직하게는, 규정식은 대상이 화학요법에 노출되기 전 연속된 3 내지 10일 동안 및 노출 후 24시간 동안 대상에 투여될 수 있다.

[0042] 다른 변형예에서, STS/FMD 프로토콜은 금식 모방 규정식을 포함한다. 예컨대, 암을 앓고 있는 대상은 1회의 화학요법 전 48 내지 140시간 동안 또는 화학요법 후 4 내지 56시간 동안 금식될 수 있다. 바람직하게는, 암을 앓고 있는 대상은 1회의 화학요법 전 48 내지 140시간 동안 및 화학요법 후 4 내지 56시간 동안 FMD가 주어진다.

[0043] FMD 규정식의 예를 미국특허출원 14060494호 및 14178953호 및 국제특허공개 WO2011/050302호 및 국제특허공개 WO2011/050302호에서 확인할 수 있으며, 이들 전체의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 일반적으로, FMD 프로토콜에서 대상의 규정식은 소정의 일 수(즉, 5일) 동안 대체된다. 이러한 기간 동안, 대상은 다량의 물을 소비한다. 정상 체중(18.5 내지 25의 체질량지수 또는 BMI)의 건강한 대상의 경우, 규정식은 처음 3개월 및 이후 매 3개월(3개월마다 5일) 동안 한 달에 한번(규정식에서 5일 및 이들의 정상적인 규정식에서 25 내지 26일) 소비된다. 대상의 체중이 측정되고 대상은 다음 주기가 시작되기 전에 규정식 동안 적어도 95%의 체중 손실을 회복해야 한다. BMI가 18.5 미만인 대상에게는 의사가 권장하고 감독하지 않는 한 FMD를 수행해서는 안 된다. 본 특허출원에 제시된 모든 병태를 치료하거나 치료를 지원하기 위해 동일한 요법(3개월 동안 한 달에 한번 및 이후 매 3개월마다 한 번)이 채택될 수 있다. 미국특허출원 14178953호는 FMD 규정식의 저 단백질 버전을 제공한다.

[0044] 하나의 변형예에서, 미국특허출원 12/430,058호에 개시된 FMD가 상기 방법에서 사용된다. 이러한 규정식은 칼로리, 다량영양소 및 미량영양소와 관련된 영양 분석(nutrition fact)을 포함한다. 칼로리는 사용자의 체중에 따라 소비된다. 총 칼로리 소비량은 제1일 동안 1 파운드 당 4.5 내지 7 칼로리(또는 1 킬로그램 당 10 내지 16 칼로리)이고 제2일 내지 제5일 동안 1 파운드 당 3 내지 5 칼로리(또는 1 킬로그램 당 7 내지 11 칼로리)이다. 제12 내지 14는 제1일부터 제5일까지의 영양소 목록을 제공한다. 다량영양소 외에도, 규정식은 제1일에 30 g 미만의 당분 및 제2일 내지 제5일에 20 g 미만의 당분을 함유해야 한다. 규정식은 제1일에 28 g 미만의 단백질 및 제2일 내지 제5일에 18 g 미만의 단백질을 함유해야 한다. 규정식은 제1일에 20 내지 30 g의 단일불포화 지방 및 제2일 내지 제5일에 10 내지 15 g의 단일불포화 지방을 함유해야 한다. 규정식은 제1일에 6 내지 10 g의 다중불포화 지방 및 제2일 내지 제5일에 3 내지 5 g의 다중불포화 지방을 함유해야 한다. 규정식은 제1일에 12 g 미만의 포화 지방 및 제2일 내지 제5일에 6 g 미만의 포화 지방을 함유해야 한다. 일반적으로, 모든 날에서 지방은 다음의 조합으로부터 유래된다: 아몬드, 마카다미아 너트, 피칸, 코코넛, 코코넛 오일, 올리브 오일 및 아마씨. 개선예에서, FMD 규정식은 모든 날에서 규정식 섬유의 일일 권장량의 50%를 넘게 포함한다. 추가의 개선예에서, 규정식 섬유량은 5일 내내 하루에 15 g을 초과한다. 규정식은 제2일 내지 제5일에 하루에 12 내지 25 g의 글리세롤을 함유해야 한다. 개선예에서, 글리세롤은 하루에 파운드 체중 당 0.1 g으로 제공된다.

[0045] 개선예에서, FMD는 다음의 미량영양소를 포함한다(적어도 95% 비-동물성): 1일 당 5,000 IU 초과의 비타민 A(제1일 내지 제5일); 1일 당 60 내지 240 mg의 비타민 C(제1일 내지 제5일); 1일 당 400 내지 800 mg의 칼슘(제1일 내지 제5일); 1일 당 7.2 내지 14.4 mg의 철분(제1일 내지 제5일); 1일 당 200 내지 400 mg의 마그네슘(제1일 내지 제5일); 1일 당 1 내지 2 mg의 구리(제1일 내지 제5일); 1일 당 1 내지 2 mg의 망간(제1일 내지 제5일); 1일 당 3.5 내지 7 mcg의 셀레늄(제1일 내지 제5일); 1일 당 2 내지 4 mg의 비타민 B1(제1일 내지 제5일); 1일 당 2 내지 4 mg의 비타민 B2(제1일 내지 제5일); 1일 당 20 내지 30 mg의 비타민 B3(제1일 내지 제5일); 1일 당 1 내지 1.5 mg의 비타민 B5(제1일 내지 제5일); 1일 당 2 내지 4 mg의 비타민 B6(제1일 내지 제5일); 1일 당 240 내지 480 mcg의 비타민 B9(제1일 내지 제5일); 1일 당 600 내지 1000 IU의 비타민 D(제1일 내지 제5일); 1일 당 14 내지 30 mg의 비타민 E(제1일 내지 제5일); 1일 당 80 mcg 초과의 비타민 K(제1일 내지 제5일); 전체 5일의 기간 동안 16 내지 25 mcg의 비타민 B12가 제공되고; 전체 5일의 기간 동안 600 mg의 도코사헥사엔산(DHA, 조류(algae) 유래)이 제공된다. FMD 규정식은 높은 미량영양소 함량을 주로(즉, 50 중량% 초과) 다음을 포함하는 천연 원료로부터 제공한다: 케일, 캐슈, 황색 종 후추, 양파, 레몬 주스, 효모, 강황, 베섯, 당근, 올리브 오일, 비트 주스, 시금치, 토마토, 콜라드, 서양쐐기풀, 타임, 소금, 후추, 비타민 B12(시아노코발라민), 비트, 베터넛 스퀴시, 콜라드, 토마토, 오레가노, 토마토 주스, 오렌지 주스, 셀러리, 로메인 상추, 시금치, 커민, 오렌지 껍질, 시트르산, 넛메그, 정향, 및 이들의 조합. 표 1은 FMD 규정식에 제공될 수 있는 추가의 미량영양소 보충제의 예를 제공한다.

[0046] [표 1]

[0047]

미량영양소 보충제

	보충제	화학식	양	양 범위	단위
Vit A			1250 IU	900~1800	IU
Vit C	아스코르브산	C ₆ H ₈ O ₆	15.0000	10~20	mg
Ca	칼슘 카보네이트	CaCO ₃	80.0000	60~100	mg
Fe	푸마르산제일철	C ₆ H ₅ FeO ₄	4.5000	3~6	mg
Vit D3	콜레칼시피롤	C ₂₇ H ₄₄ O	0.0026	0.001~0.005	mg
Vit E	dL-알파 토코페릴 아세테이트	C ₂₉ H ₅₀ O ₂	6.0000	3~7	mg
Vit K	피토나디온		0.0200	0.1~0.04	mg
Vit B1	티아민 모노니트레이트	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	0.3750	0.15~0.5	mg
Vit B2	리보플라빈 E101	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₈	0.4250	0.2~0.6	mg
Vit B3	니아신아미드	C ₆ H ₉ N ₃ O	6.0000	3~7	mg
Vit B5	칼슘 판토텐네이트	C ₁₅ H ₃₂ CaN ₂ O ₁₀	2.5000	1.5~4.0	mg
Vit B6	피리독신 하드로클로라이드	C ₉ H ₁₁ NO ₃ · HCl	0.6000	0.3~0.7	mg
Vit B7	비오틴	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	0.0150	0.01~0.02	mg
Vit B9	풀산	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₈	0.1000	0.07~0.14	mg
Vit B12	시아노코발라민	C ₆₃ H ₉₂ CoN ₁₄ O ₁₄ P	0.0015	0.001~0.002	mg
Cr	크로뮴 피클리네이트	Cr(C ₆ H ₄ NO ₂) ₃	0.0174	0.014~0.022	mg
Cu	황산동	CuSO ₄	0.2500	0.18~0.32	mg
I	요오드화 칼륨	KI	0.0376	0.03~0.045	mg
Mg	산화마그네슘	MgO	26.0000	20~32	mg
Mn	황산망간	MnSO ₄	0.5000	0.3~0.7	mg
Mo	소듐 몰리브데이트	Na ₂ MoO ₄	0.0188	0.014~0.023	mg
Se	소듐 셀레네이트	Na ₂ O ₄ Se	0.0176	0.014~0.023	mg
Zn	산화 아연	ZnO	3.7500	3~5	mg

[0048]

[0049] 다른 구현예에서, 상기 방법을 구현하기 위한 규정식 패키지가 제공된다. 규정식 패키지는 첫 번째 기간 동안 대상에 투여될 제1규정식의 제1배급량 세트를 포함하며, 이러한 제1규정식은 제1일 동안 대상의 1 파운드 당 4.5 내지 7 킬로칼로리를 제공하고 제1규정식의 제2일 내지 제5일 동안 하루에 대상의 1 파운드 당 3 내지 5 킬로칼로리를 제공한다. 규정식 패키지는 제1일에 30 g 미만의 당분; 제2일 내지 제5일에 20 g 미만의 당분; 제1일에 28 g 미만의 단백질; 제2일 내지 제5일에 18 g 미만의 단백질; 제1일에 20 내지 30 g의 단일불포화 지방; 제2일 내지 제5일에 10 내지 15 g의 단일불포화 지방; 제1일에 6 내지 10 g의 다중불포화 지방; 제2일 내지 제5일에 3 내지 5 g의 다중불포화 지방; 제1일에 12 g 미만의 포화지방; 제2일 내지 제5일에 6 g 미만의 포화지방; 및 제2일 내지 제5일에 1일 당 12 내지 25 g의 글리세롤을 제공하는 배급량을 포함한다. 개선예에서, 규정식 패키지는 전술된 미량영양소를 제공하기에 충분한 배급량을 추가로 포함한다. 추가의 개선예에서, 규정식 패키지는 상기 방법의 세부 사항을 제공하는 지시사항을 제공한다.

[0050]

전술된 구현예의 개선예에서, 규정식의 5일간 공급은 다음을 포함한다: 수프/국물, 청량음료, 너트 바 및 보충제. 규정식은 다음과 같이 투여된다: (1) 제1일에 전술된 바와 같은 높은 미량영양소 영양분이 있는 1000 내지 1200 kcal 규정식이 제공되고; (2) 다음 4일 동안 매일 650 내지 800 kcal의 규정식에 더하여 60 내지 120 kcal를 제공하는 글루코스 대체 탄소원을 함유하는 음료가 제공된다.

[0051]

전술된 구현예의 다른 개선예에서, 6일간의 저 단백질 규정식 프로토콜은 다음을 포함한다: 수프/국물, 청량음료, 너트 바, 및 보충제. 규정식은 다음과 같이 투여된다: (1) 제1일에 높은 미량영양소 영양분을 추가로 갖는 1000 내지 1200 kcal 규정식이 제공되고; (2) 다음 3일 동안 매일 200 kcal 미만의 규정식에 더하여 60 내지

120 kcal를 제공하는 글루코스 대체 탄소원을 함유하는 음료. 이러한 대체 탄소원은 줄기 세포 활성화에 미치는 금식의 효과를 방해하지 않으며; (3) 제5일에 대상은 정상적인 규정식을 소비하고; (4) 제6일에 300 kcal의 고지방 공급원 및 미량영양소 영양분 혼합물로 이루어진 추가의 보충 식품, 제6일에 300 kcal의 고지방 공급원 및 미량영양소 영양분 혼합물로 이루어진 보충 식품이 정상적인 규정식에 추가로 제공된다.

[0052]

또 다른 개선예에서, 규정식 프로토콜은 다음을 포함한다: 저 단백질 규정식의 6일간 공급은 다음을 포함한다: 수프/국물, 청량음료, 너트 바, 및 보충제. (1) 제1일에 높은 미량영양소 영양분을 갖는 1000 내지 1200 kcal의 규정식이 제공되고; (2) 다음 3일 동안 매일 10 g 미만의 단백질 및 200 kcal 미만의 당분을 함유하는 600 내지 800 kcal의 규정식; (3) 제5일에 대상은 정상적인 규정식을 제공받고; (4) 제6일에 300 kcal의 고지방 공급원 및 미량영양소 영양분 혼합물로 이루어진 추가의 보충 식품, 제6일에 300 kcal의 고지방 공급원 및 미량영양소 영양분 혼합물로 이루어진 보충 식품이 정상적인 규정식에 추가로 제공된다.

[0053]

FMD 규정식은 실질적으로 임의의 지방 공급원을 포함하지만, 단일불포화 지방 및 다중불포화 지방 공급원을 포함하는 불포화 지방이 높은 공급원이 특히 유용하다(예컨대, 오메가-3/6 필수 지방산). 단일불포화 식품 공급원의 적절한 예는 땅콩 버터, 올리브, 너트(예컨대, 아몬드, 피칸, 페스타치오, 캐슈), 아보카도, 종자(예컨대, 참깨), 오일(예컨대, 올리브, 참깨, 땅콩, 캐놀라) 등을 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다. 다중불포화 식품 공급원의 적절한 예는 호두, 종자(예컨대, 호박, 해바라기), 아마씨, 어류(예컨대, 연어, 참치, 고등어), 오일(예컨대, 흉화, 대두, 옥수수)을 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다. 제1규정식은 또한 식물 추출물, 미네랄, 오메가-3/6 필수 지방산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 포함한다. 하나의 개선예에서, 이러한 식물 추출물은 일일 권장량인 5가지 식물과 동등한 것을 제공한다. 식물 추출물의 적절한 공급원은 보코이, 케일, 상추, 아스파라거스, 당근, 버터넛 스쿼시, 알팔파, 완두콩, 토마토, 양상추, 콜리플라워, 비트를 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다. 오메가-3/6 필수 지방산의 적절한 공급원은 어류 예컨대 연어, 참치, 고등어, 블루피쉬, 황새치 등을 포함한다.

[0054]

다른 변형예에서, 영양재개 기간 동안 투여되는 경우 금식 효과를 모방하여 화학요법의 고혈당증-관련 세포독성 효과를 역전시키고/시키거나 종양-진행의 감소에 있어서 STS의 효과를 강화/연장시키기 위한 메트포민(N,N-디메틸이미도디카본이미드 디아미드)의 투여에 기초한 방법이 제공된다. 이러한 방법은 전술된 바와 같이 화학요법을 받고 있으며 고혈당증을 갖고/갖거나 고혈당증-유도제를 투여 받고 있는 대상을 식별하는 단계를 포함한다. 메트포민은 세포독성 효과를 역전시키기 위해 대상에 투여된다. 메트포민은 약물에 대한 환자의 반응에 따라 1 내지 2.5 mg/일의 투여량 범위로 투여된다. 메트포민은 대상의 반응에 따라 1일, 1 내지 5일, 1 내지 10일, 또는 1 내지 14일 또는 그 이상 동안 투여될 수 있다. 다른 변형예에서, 화학요법 또는 다른 암 치료를 받고 있는 대상에서 고혈당증 또는 정상-혈당의 부작용을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 이러한 방법은 화학요법을 받고 있고 고혈당증-유도제를 투여 받고 있는 대상을 식별하는 단계를 포함한다. 글루코스 수준을 예방 또는 감소시키고 화학요법 또는 다른 암 치료에 대해 암 세포를 감작시키기 위해 첫 번째 기간 동안 대상에게 단기 절식 또는 금식 모방 규정식, 또는 인슐린이 투여된다. 단기 절식 또는 금식 모방 규정식의 투여에 관한 이 변형예의 세부 사항은 위에서 설명한 바와 같다. 영양재개 기간 동안, 전술된 바와 같이 단기 절식 또는 금식 모방 규정식의 투여 사이에도 정상적인 규정식이 대상에 투여된다. 이러한 영양재개 기간 동안 메트포민이 대상에 투여된다. 메트포민은 약물에 대한 환자의 반응에 따라 1 내지 2.5 mg/일의 투여량 범위로 투여된다. 메트포민은 대상의 반응에 따라 1일, 1 내지 5일, 1 내지 10일, 1 내지 14일 또는 그 이상 동안 투여될 수 있다. 단기 절식 또는 금식 모방 규정식의 투여 단계 및 메트포민 투여를 갖는 영양재개 기간 투여는 소정 간격으로 복수 회 반복된다. 전술한 바와 같이, 개선예에서, 이러한 단계는 2주 내지 2개월 간격으로 반복된다.

[0055]

다른 구현예에서, 암 세포 감작에 미치는 FMD의 영향을 대체하거나 강화하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 화학요법 또는 다른 암 치료를 받고 있는 대상을 식별하는 단계를 포함한다. 이어서, 대상에 투여함으로써 메트포민이 대상에 투여된다. 개선예에서, 메트포민은 약물에 대한 환자의 반응에 따라 1 내지 2.5 mg/일의 투여량 범위로 투여된다. 메트포민은 대상의 반응에 따라 1일, 1 내지 5일, 1 내지 10일, 1 내지 14일 또는 1 내지 60일 또는 그 이상 동안 투여될 수 있다.

[0056]

다른 구현예에서, 차별적 스트레스를 촉진하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 유방암, 난소암, 결장직장암, 흑색종, 전립선암, 자궁경부암, 표피암종, 신경모세포종, 또는 임의의 추가적인 암 유형 중 하나 이상을 갖는 대상을 식별하는 단계를 포함한다. 메트포민은 글루코스 수준을 감소시키고 차별적 스트레스 감작을 촉진하여 정상 세포가 아닌 암을 특이적으로 사멸시키기 위해 대상에 투여된다. 메트포민은 약물에 대한 환자의 반응에 따라 1 내지 2.5 mg/일의 투여량 범위로 투여된다. 메트포민은 대상의 반응에 따라 1일, 1 내지 5일, 1 내지 10

일, 1 내지 14일, 또는 1 내지 60일 또는 그 이상 동안 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0057] 도 1a, 1b, 1c, 1d 및 1e. 순환 글루코스 수준의 증가는 화학요법에 대한 숙주의 감작을 매개한다. 라파마이신(Rapa) 또는 텍사메타손(Dexa)의 투여(a)는 인슐린에 의해 현저하게 감소된, STS에 의해서는 훨씬 더 현저하게 감소된(b) 글루코스 수준의 증가를 야기하였다. b의 별표는 임의(AL) 군 대비 각각의 군의 유의성을 나타낸다. 내부 대조군 대비 각각의 군의 유의성은 칼표(dagger)로 나타냈다(즉, Rapa + ins 및 Dexa + ins 상의 칼표는 AL + ins 대비 유의성을 나타냄). c 및 d에서 나타낸 스트레스 저항성 실험의 경우, a. DXR 주사(제0일) 전 14일 동안 ip 투여되는 라파마이신 및 텍사메타손에 나타난 스케줄에 따랐다. 24 mg/kg의 DXR을 투여한 후, 스트레스 징후에 대해 동물을 모니터링하고 생존율을 기록하였다(c 및 d). c 및 d에 보고된 STS, 임의, 및 임의 + ins 군은 공유된 군이고 두 그래프에서 동일한 값을 갖는다. (e) 메트포민 - 50 mg/kg(대조군 마우스의 경우 식염수)으로 ip 주사된 마우스의 혈당치. 일원 ANOVA 시험을 수행하였고 p-값이 0.05 미만인 차이를 유의한 것으로 간주하였다(0.05, 0.01 및 0.001 미만의 p-값은 각각 *, *, 및 ***로 나타냄).

도 2. 9개의 상이한 마우스 및 인간 암세포주의 DXR 민감도에 미치는 글루코스 제한의 영향. 대조군을 2.0 g/L의 글루코스가 보충된 DMEM에서 배양한 반면, 글루코스 제한 군은 0.5 g/L의 글루코스가 보충된 DMEM에서 배양하였다. 생존율은 MTT 환원으로 측정하였다. 시험된 암세포주는 다음과 같다: 4T1(마우스 유방암), B16(마우스 흑색종), GL26(마우스 신경교종), C42B(인간 전립선암), MCF-7(인간 유방암), HeLa(인간 자궁경부암), A431(인간 표피암종), ACN(인간 신경모세포종), 및 MZ2-MEL(인간 흑색종).

표 1. 금식 모방 규정식(FMD)에 의해 제공되는 미량영양소 함량

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 다음의 실시예는 본 발명의 범위 설명하기 위한 것이지만, 본 발명의 범위를 제한하지는 않는다. 이러한 실시예는 사용될 수 있는 전형적인 것들이지만, 당업자에게 공지된 다른 방법이 대안적으로 사용될 수 있다. 실제로, 당업자는 과도한 실험 없이, 본원의 교시에 기초하여 추가의 구현예를 용이하게 구상하고 생성할 수 있다.

[0059] 본 발명을 시험관 내 및 생체 내 마우스 모델에서 시험하였다. STS 및 FMD를 또한 2가지 규정식 개입의 안전성 및 실현가능성을 보여주는 상이한 임상 시험에서 시험하였다. FMD 규정식은 DSR을 유발할 때 STS 만큼 효과적인 것으로 나타났다.

[0060] 방법: 단기 절식(STS) 또는 금식 모방 규정식(FMD)을 시작하기 전 14일의 기간 동안 라파마이신 또는 텍사메타손을 복강 내로(ip) 매일 투여하였다. 규정식 개입의 종료는 정맥 내 주사에 의한 독소루비신의 투여와 일치하였다. 독소루비신을 투여하기 전에 인슐린(ins) 군의 마우스에 또한 인슐린 주사를 48시간 동안 매 12시간마다 투여하였다. 이어서 동물에서 다음 날 동안 고통 또는 스트레스의 징후를 관찰하였고 생존율을 기록하였다(도 1a, c 및 d).

[0061] 메트포민(50 mg/kg)을 식염수 중에 희석하고 복강 내(i.p.) 주사로 투여하였다. 메트포민을 투여한 후에 순환 글루코스 수준을 모니터링하였다(도 1e).

[0062] 규정식(마우스): 마우스를 방사선 처리된 TD.7912 설치류 먹이(Harlan Teklad)에 유지시켰다. 요컨대, 이러한 규정식은 단백질, 탄수화물 및 지방이 25: 58: 17의 퍼센트 비율로 공급되는 칼로리를 갖는 3.T5 kcal/g의 소화 가능한 에너지를 함유한다. 먹이를 임의로(ad lib) 제공하였다. 평균적으로, 대조군 마우스는 14.9 kcal/일(또는 3.9 g/일)을 소비했다. 본 실험의 FMD 규정식은 저 칼로리 소비 기간 동안 높은 영양을 허용하는 성분을 확인한 영양 스크린을 기반으로 하였다(Brandhorst, Wei et al., 2013). FMD 규정식을 공급하기 전에, 동물을 신선한 케이지로 옮겨 잔류 먹이 섭취 및 식분증(coprophagy)을 방지하였다. 이러한 FMD 규정식은 제1일 규정식 및 제2일 내지 제4일 규정식으로 지정되어 각각 이와 같은 순서로 공급되는 2개의 상이한 성분으로 이루어져 있다. 제1일 규정식은 1.88 kcal/g을 함유하고 후속의 섭식일 동안 저 칼로리 섭취 기간에 마우스가 적응하도록 설계하였다. 제2일 내지 제4일 규정식은 모든 섭식일에 대해 동일하며 0.36 kcal/g을 함유한다. 제1일 및 제2일 내지 제4일 규정식은 매 2주마다 임의 섭식 대조군의 평균 섭취량(약 4 g)으로 섭식되었다. 공급한 FMD 규정식의 칼로리 밀도가 다르기 때문에, 이러한 코호트의 마우스는 제1일에 소비된 칼로리가 약 50% 감소했고 제2일 내지 제4일에 대조군 코호트의 9.7%가 소비되었다. 마우스는 FMD 요법의 각각의 날에 공급된 먹이를 모두 소비하였고 먹이 반감의 징후를 나타내지 않았다. 제2일 내지 제4일 규정식이 끝난 후에, 다른 FMD 주기를 시작하기 전에 10일 동안 TD.7912 먹이를 임의로 공급하였다.

[0063]

규정식(인간): FMD는 암 환자의 정상적인 규정식을 5 내지 21일 기간 동안 대부분의 환자에 대해 최대 17일로 (하기 참조) 다른 치료의 주기 및 효능에 근거하여 결정되는 빈도로 대체하며, 다른 치료가 암 치료에 효과적이지 않을 경우 더 빈번한 사용이 요구된다. 다음 주기를 시작하기 전에 환자가 체중을 회복하는 능력이 또한 반드시 고려되어야 하며, 체중을 회복할 수 있는 보다 중증의 증상을 가진 환자는 다른 치료가 제공되는 것과 같은 빈도로 규정식을 받고, 체중을 회복하지 못하거나 전체 규정식 기간을 견딜 수 없는 환자는 이들의 정상 체중(치료 시작 전의 체중이지만, 또한 18 초과의 BMI)으로 돌아온 후에만 FMD를 받는다. FMD는 일반적으로 안전하다고 여겨지는(RGAS) 성분으로 이루어져 있다. 칼로리는 대상의 체중에 따라 소비된다. 제1일에, 총 칼로리 소비는 1파운드 당 4.5 내지 7 칼로리(또는 1 킬로그램 당 10 내지 16 칼로리)이다. 규정식은 적어도 90%가 식물성이어야 한다. 제1일 규정식은 30 g 미만의 당분, 28 g 미만의 식물성 단백질, 20 내지 30 g 의 식물성 단일 불포화 지방, 6 내지 10 g의 식물성 다중불포화 지방 및 2 내지 12 g의 식물성 포화 지방을 함유해야 한다. 제2일 내지 제21일에는, 총 칼로리 소비는 1 파운드 당 3 내지 5 칼로리(또는 1 킬로그램 당 7 내지 11 칼로리)이다. 제2일 내지 제21일 규정식은 20 g 미만의 당분, 18 g 미만의 식물성 단백질, 10 내지 15 g 의 식물성 단일 불포화 지방, 3 내지 5 g의 식물성 다중불포화 지방 및 1 내지 6 g의 식물성 포화 지방, 체중을 기준으로 1일 당 1 리터의 물 중에 희석된 10 내지 30 g의 글리세롤(100 파운드의 개인에 대해 10 g, 200 파운드 개인에 대해 20 g 및 300 파운드 개인에 대해 30 g)을 함유해야 한다. 또한, 규정식은 비타민, 미네랄 + 필수 지방산을 위하여 약 50%의 RDA(매일)를 함유하는 고영양이어야 한다. 최소 길이는 5일 또는 6일이고 최대 길이는 21일일 것이다(안전성 데이터 및 금식 클리닉에서 치료 실시의 표준을 기준으로 함).

[0064]

DXR에 대한 암세포주의 시험관 내 투여량 반응: DXR 처리 24시간 전 및 24시간 동안 세포에 글루코스 제한을 적용하였다. 대조군을 2.0 g/L의 글루코스가 보충된 DMEM에서 배양한 반면, 글루코스 제한 군은 0.5 g/L의 글루코스가 보충된 DMEM에서 배양하였다. 생존율은 MTT 환원에 의해 측정하였다.

[0065]

스트레스 저항성 - 12주령의 암컷 C57BL/6 마우스를 다음의 실험군으로 나누었다: 임의(임의 섭식), STS/FMD, DXR, STS/FMD + DXR. 라파마이신 및 텍사메타손의 존재 여부와 관계 없이 모든 처리에 대한 반응을 관찰하기 위해, 각각의 군은 라파마이신을 처리한 하나의 세트와 텍사메타손을 처리한 한 하나의 세트에서 3회 중복으로 하였다. 라파마이신 투여는 높은 투여량의 독소루비신의 iv 투여(24 mg/kg/마우스)가 종료되었을 때 14일의 기간 동안 수행하였다. 텍사메타손의 투여는 높은 투여량의 독소루비신의 iv 투여(24 mg/kg/마우스)가 종료되었을 때 14일의 기간 동안 수행하였다. STS + DXR 군에 속하는 동물에는 독소루비신 주사 48시간 전에 칼로리가 매우 낮고 단백질이 없는 FMD를 공급하였다. 독소루비신 주사 후에 동물을 매일 모니터링하고 생존율을 기록하였다(도 1a, b, 및 c). 인슐린(ins) 군의 마우스에 또한 독소루비신 투여 전 48시간 동안 매 12시간마다 인슐린을 주사하였다.

[0066]

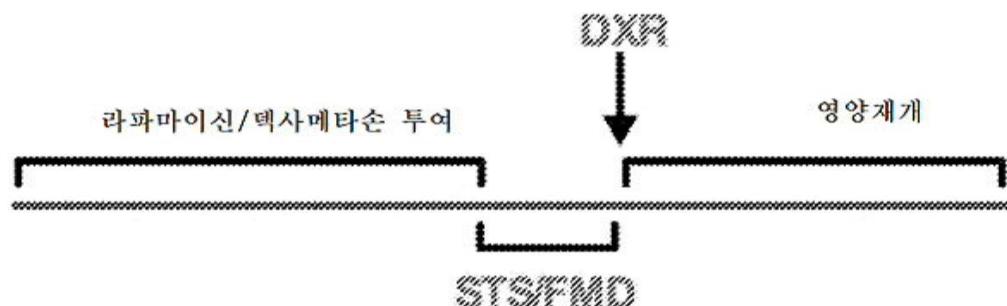
화학요법 동안 키나아제 억제제인 라파마이신, 코르티코스테로이드 약물, 예컨대 텍사메타손의 투여 및 다른 고혈당증-유도제의 투여가 약물에 대해 마우스를 감작시켜 사망률을 증가시키는 것으로 관찰되었다(도 1c 및 1d). 또한, 동물의 감작은 순환 혈당의 증가와 양의(positively) 관계에 있다(도 1b). 그러나, 글루코스 수준이 STS, FMD, 또는 인슐린의 투여에 의해 감소되었을 때, 이러한 감작 효과는 각각 완전히 또는 부분적으로 역전된다(도 1b 내지 1d). 이러한 실험은 라파마이신 및 텍사메타손과 병용된 인슐린, STS 또는 FMD의 투여가: (a) 라파마이신 및 텍사메타손에 의해 유도된 고혈당 상태를 감소시키는 강력한 도구를 제공하고 (도 1b), (b) 이러한 2개의 약물에 의해 유도된 고혈당증과 관련된 독성 효과를 역전시킴을 보여준다(도 1c 및 1d).

[0067]

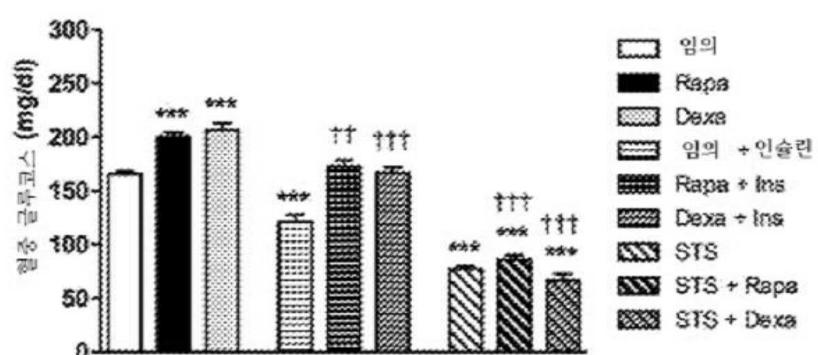
예시적인 구현예가 위에서 설명되었지만, 이러한 구현예는 본 발명의 가능한 모든 형태를 기술하고자 하는 것은 아니다. 오히려, 본 명세서에 사용된 단어는 제한이 아닌 설명을 위한 단어이며, 본 발명의 사상 및 범주를 벗어남 없이 다양한 변화가 이루어질 수 있는 것으로 이해된다. 추가로, 다양한 실시 구현예의 특징이 조합되어 본 발명의 추가의 구현예를 형성할 수 있다.

도면

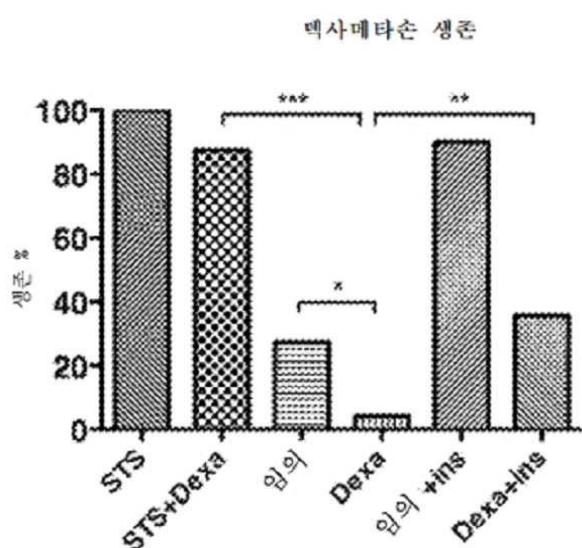
도면 1a



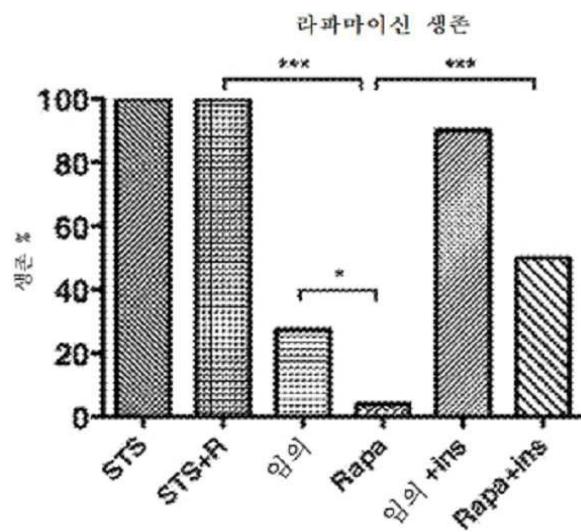
도면 1b



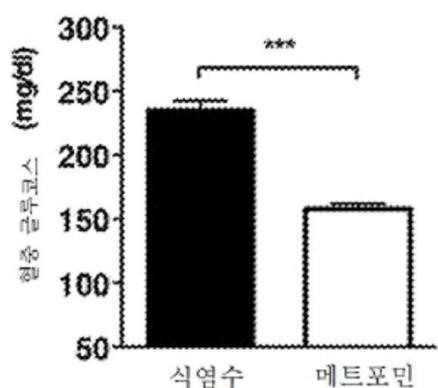
도면 1c



도면1d



도면1e



도면2

