(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0129073
(43) 공개일자 2019년11월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/222 (2006.01) *A61K 31/23* (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) *A61K 31/704* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 13/08* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/222 (2013.01)
A61K 31/23 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7029573(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년01월18일
심사청구일자 2019년11월07일
(62) 원출원 특허 10-2014-7023002
원출원일자(국제) 2013년01월18일
심사청구일자 2018년01월17일
(85) 번역문제출일자 2019년10월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/022324
(87) 국제공개번호 WO 2013/110006
국제공개일자 2013년07월25일
(30) 우선권주장
61/588,162 2012년01월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
바이오석세스 바이오텍 컴퍼니 리미티드
미합중국 95131 캘리포니아 새너 제이 스위트 200 노스 퍼스트 스트리트 2570
(72) 발명자
한, 쩡타오
미합중국 97401 오리건 유진 페리 스트리트 1050 603호
첸, 헝펑
대만 10471 타이페이 더-후에이 스트리트 넘버 65
(74) 대리인
정대섭

전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 발명의 명칭 **포르볼 에스테르의 조성물**

(57) 요 약

포르볼 에스테르 또는 포르볼 에스테르의 유도체를 함유하는 조성물 및 방법은 만성 및 급성 병태를 위해 제공된다. 그와 같은 병태는 질환에 의해 야기될 수 있고, 질환의 증상 또는 후유증일 수 있다. 만성 및 급성 병태는 바이러스성 감염 예컨대 HIV 및 AIDS, 신생물성 질환 뇌졸중, 신장 질환, 요실금, 자가면역 장애, 파킨슨병, 전립선 비대, 노화, 또는 그와 같은 질환의 치료에 기인할 수 있다. 포유동물 대상체에서 급성 및 만성 질환에 대해 더 효과적인 치료 도구를 얻기 위해 적어도 하나의 추가 제제와 함께 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 이용하는 추가 조성물 및 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/573 (2013.01)
A61K 31/704 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 13/08 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 21/00 (2018.01)
A61P 25/16 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)

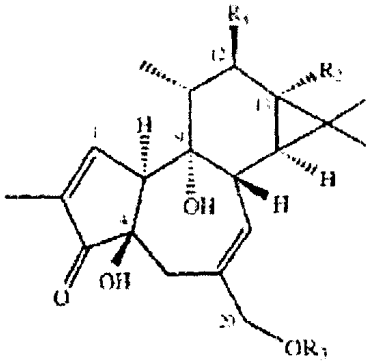
(30) 우선권주장
61/588,167 2012년01월18일 미국(US)
61/588,165 2012년01월18일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

포유동물 대상체에서 신생물성 질환을 예방 또는 치료하는 조성물로서, 상기 조성물은 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염, 이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체 또는 전구약물:



식 I

(여기서 R_1 및 R_2는 수소, 하이드록실,

,

,

,

 및 그의 치환된 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_3은 수소,

 및 그의 치환된 유도체이다); 및 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물과의 조합 제형에서 효과적인 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제를 투여하여 상기 대상체에서 신생물을 치료 또는 예방하는 것을 포함하는 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, R_1 또는 R_2는

이고, 나머지 R_1 또는 R_2는

이고, R_3는 수소인 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 포르볼 13-부티레이트, 포르볼 12-데카노에이트, 포르볼 13-데카노에이트, 포르볼 12,13-디아세테이트, 포르볼 13,20-디아세테이트, 포르볼 12,13-디벤조에이트, 포르볼 12,13-디부티레이트, 포르볼 12,13-디데카노에이트, 포르볼 12,13-디헥사노에이트, 포르볼 12,13-디프로피오네이트, 포르볼 12-미리스테이트, 포르볼 13-미리스테이트, 포르볼 12,13,20-트리아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트-20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-테트라데카노에이트, 포르볼 12-타이글리에이트 13-데카노에이트, 12-데옥시포르볼 13-아세테이트, 포르볼 12-아세테이트, 또는 포르볼 13-아세테이트인 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트인 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물: 독소루비신, 비타민 D3, 사이타라빈, 시토신 아라바이노사이드, 다우노루비신, 사이클로포스파마이드, 젬투주맙 오조가마이신, 아이다루비신, 머캅토퓨린, 미톡산트론, 티오구아닌, 알데스류킨, 아스파라기나제, 카보플라틴, 에토포사이드 포스페이트, 플루다라빈, 메토트렉세이트, 에토포사이드, 덱사메타존, 및 콜린 마그네슘 트리살리실레이트.

청구항 6

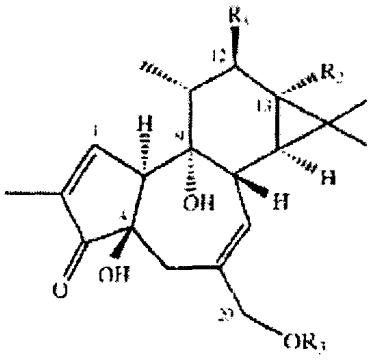
청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 적어도 2 개의 2차 또는 부속 치료제를 함유하는 조성물.

청구항 7

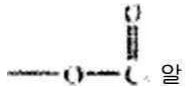
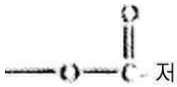
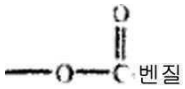
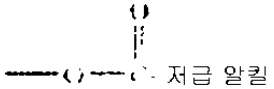
청구항 6에 있어서, 상기 적어도 2 개의 2차 또는 부속 치료제는 덱사메타존 및 콜린 마그네슘 트리살리실레이트인 조성물.

청구항 8

포유동물 대상체에서 화학요법의 하나 이상의 부작용을 예방 또는 치료하는 조성물로서, 상기 조성물은 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염, 이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체 또는 전구약물을 포함하는 조성물:

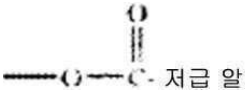


식 I

여기서 R_1 및 R_2는 수소,하이드록실,  알킬,  저급 알케닐, 페닐,  벤질 및 그의 치환된 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_3은 수소,  저급 알킬 및 그의 치환된 유도체이다.

청구항 9

청구항 8에 있어서, R_1 또는 R_2는 알킬이고, 나머지 R_1 또는 R_2는


저급 알킬이고, R_3는 수소인 조성물.

청구항 10

청구항 8에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 포르볼 13-부티레이트, 포르볼 12-데카노에이트, 포르볼 13-데카노에이트, 포르볼 12,13-디아세테이트, 포르볼 13,20-디아세테이트, 포르볼 12,13-디벤조에이트, 포르볼 12,13-디부티레이트, 포르볼 12,13-디데카노에이트, 포르볼 12,13-디헥사노에이트, 포르볼 12,13-디프로피오네이트, 포르볼 12-미리스테이트, 포르볼 13-미리스테이트, 포르볼 12,13,20-트리아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트-20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-테트라데카노에이트, 포르볼 12-타이글리에이트 13-데카노에이트, 12-데옥시포르볼 13-아세테이트, 포르볼 12-아세테이트, 또는 포르볼 13-아세테이트인 조성물.

청구항 11

청구항 8에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트인 조성물.

청구항 12

청구항 8에 있어서, 상기 대상체에서 화학요법의 부작용을 치료 또는 예방하기 위해 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물과의 조합 제형에서 효과적인 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 13

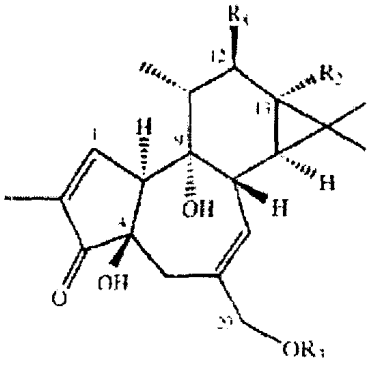
청구항 12에 있어서, 상기 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제는 페그필그라스팀, 에포에틴 알파, 다베포이에틴 알파, 알렌드로네이트 나트륨, 리센드로네이트, 이반드로네이트, G-CSF, 5-HT3 수용체 길항제, NK1 길항제, 올란자핀, 코르티코스테로이드, 도파민 길항제, 세로토닌 길항제, 벤조디아제핀, 아프레피탄트, 또는 칸나비노이드인 조성물.

청구항 14

청구항 8에 있어서, 상기 화학요법적 치료의 하나 이상의 부작용은 탈모증, 메스꺼움, 구토, 좋지 못한 식욕, 쓰라림, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 현기증, 피로, 변비, 경구 궤양, 가려운 피부, 박피, 신경 및 근육 나병, 청각 변화, 체중 감소, 설사, 면역억제, 타박상, 용이한 출혈 경향, 심장 손상, 간 손상, 신장 손상, 현기증 또는 뇌병증인 조성물.

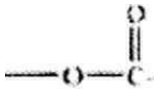
청구항 15

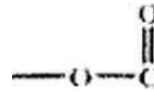
포유동물 대상체에서 방사선 요법의 하나 이상의 부작용을 예방 또는 치료하는 조성물로서, 상기 조성물은 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염, 이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체 또는 전구약물을 포함하는 조성물

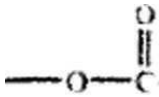


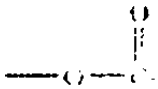
식 I

여기서 R_1 및 R_2는 수소, 하이드록실,

, 

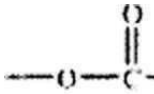
, 

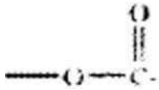
, 

및 그의 치환된 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_3은 수소, 

_및 그의 치환된 유도체이다.

청구항 16

청구항 15에 있어서, R_1 또는 R_2는 

이고, 나머지 R_1 또는 R_2는 

이고, R_3는 수소인 조성물.

청구항 17

청구항 15에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 포르볼 13-부티레이트, 포르볼 12-데카노에이트, 포르볼 13-데카노에이트, 포르볼 12,13-디아세테이트, 포르볼 13,20-디아세테이트, 포르볼 12,13-디벤조에이트, 포르볼 12,13-디부티레이트, 포르볼 12,13-디데카노에이트, 포르볼 12,13-디헥사노에이트, 포르볼 12,13-디프로피오네이트, 포르볼 12-미리스테이트, 포르볼 13-미리스테이트, 포르볼 12,13,20-트리아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트-20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-테트라데카노에이트, 포르볼 12-타이글리에이트 13-데카노에이트, 12-데옥시포르볼 13-아세테이트, 포르볼 12-아세테이트, 또는 포르볼 13-아세테이트인 조성물.

청구항 18

청구항 15에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트인 조성물.

청구항 19

청구항 15에 있어서, 상기 대상체에서 방사선 요법의 부작용을 치료 또는 예방하기 위해 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물과의 조합 제형에서 효과적인 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 20

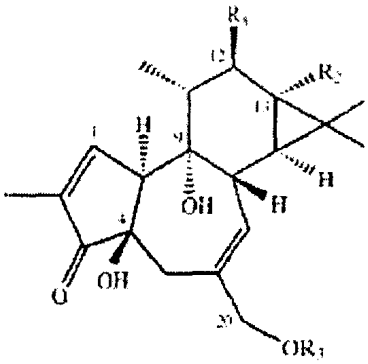
청구항 15에 있어서, 상기 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제는 스테로이드, 아미포스틴, 클로르헥시딘, 벤자이다민, 수크랄페이트, KGF, 팔리페르민, Cu/Zn 수퍼록사이드 디스무타제, 인터루킨 11, 또는 프로스타글란딘인 조성물.

청구항 21

청구항 15에 있어서, 상기 방사선 요법의 하나 이상의 부작용은 습성 박리, 쓰라림, 설사, 메스꺼움, 구토, 식욕 상실, 변비, 가려운 피부, 박피, 입 및 목 상처, 부종, 불임, 섬유증, 탈모, 또는 점막 건조인 조성물.

청구항 22

포유동물 대상체에서 뇌졸중의 하나 이상의 영향을 예방 또는 치료하는 조성물로서, 상기 조성물은 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염, 이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체 또는 전구약물을 포함하는 조성물:



식 I

여기서 R_1 및 R_2는 수소,하이드록실, —O—C(=O)— 알킬, —O—C(=O)— 저급 알케닐, —O—C(=O)— 페닐, —O—C(=O)— 벤질 및 그의 치환된 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_3은 수소, —O—C(=O)— 저급 알킬 및 그의 치환된 유도체이다.

청구항 23

청구항 22에 있어서, R_1 또는 R_2는 —O—C(=O)—C_{13-17} 알킬이고, 나머지 R_1 또는 R_2는 —O—C(=O)— 저급 알킬이고, R_3는 수소인 조성물.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 포르볼 13-부티레이트, 포르볼 12-데카노에이트, 포르볼 13-데카노에이트, 포르볼 12,13-디아세테이트, 포르볼 13,20-디아세테이트, 포르볼 12,13-디벤조에이트, 포르볼 12,13-디부티레이트, 포르볼 12,13-디데카노에이트, 포르볼 12,13-디헥사노에이트, 포르볼 12,13-디프로피오네이트, 포르볼 12-미리스테이트, 포르볼 13-미리스테이트, 포르볼 12,13,20-트리아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트-20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-테트라데카노에이트, 포르볼 12-타이글리에이트 13-데카노에이트, 12-데옥시포르볼 13-아세테이트, 포르볼 12-아세테이트, 또는 포르볼 13-아세테이트인 조성물.

청구항 25

청구항 23에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트인 조성물.

청구항 26

청구항 23에 있어서, 상기 대상체에서 뇌졸중의 영향을 치료 또는 예방하기 위해 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물과의 조합 제형에서 효과적인 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 27

청구항 23에 있어서, 상기 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제는 조직 플라스미노겐 활성제, 항응고제,

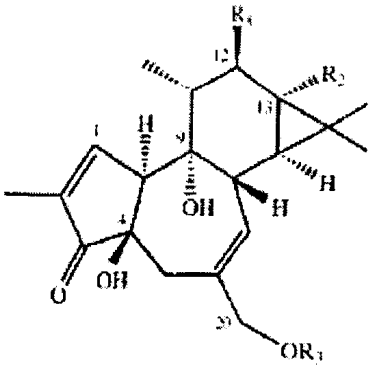
스타틴, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 안지오텐신-전환효소 억제제, 베타-차단제, 칼슘 통로 차단제, 또는 이뇨제인 조성물.

청구항 28

청구항 23에 있어서, 상기 뇌졸중의 하나 이상의 부작용은 마비, 공간 손상, 손상된 판단, 좌측 무시, 기억 상실, 언어상실증, 협응 및 균형 문제, 메스꺼움, 구토, 인지 손상, 지각 손상, 배향 손상, 동측반맹, 또는 충동성인 조성물.

청구항 29

포유동물 대상체에서 파킨슨병의 하나 이상의 증상을 예방 또는 치료하는 조성물로서, 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염, 이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체 또는 전구약물을 포함하는 조성물:



식 I

여기서 R_1 및 R_2는 수소, 하이드록실, 알킬, 저급 알케닐, 페닐, 벤질 및 그의 치환된 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_3은 수소, 저급 알킬 및 그의 치환된 유도체이다.

청구항 30

청구항 29에 있어서, R_1 또는 R_2는 이고, 나머지 R_1 또는 R_2는 이고, R_3는 수소인 조성물.

청구항 31

청구항 29에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 포르볼 13-부티레이트, 포르볼 12-데카노에이트, 포르볼 13-데카노에이트, 포르볼 12,13-디아세테이트, 포르볼 13,20-디아세테이트, 포르볼 12,13-디벤조에이트, 포르볼 12,13-디부티레이트, 포르볼 12,13-디데카노에이트, 포르볼 12,13-디헥사노에이트, 포르볼 12,13-디프로피오네이트, 포르볼 12-미리스테이트, 포르볼 13-미리스테이트, 포르볼 12,13,20-트리아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트-20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-테트라데카노에이트, 포르볼 12-타이글리에이트 13-데카노에이트, 12-데옥시포르볼 13-아세테이트, 포르볼 12-아세테이트, 또는 포르볼 13-아세테이트인 조성물.

청구항 32

청구항 29에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트인 조성물.

청구항 33

청구항 29에 있어서, 상기 대상체에서 뇌졸중의 영향을 치료 또는 예방하기 위해 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물과의 조합 제형에서 효과적인 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 34

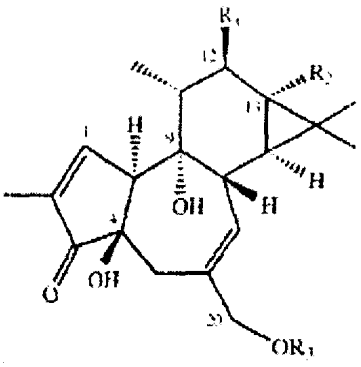
청구항 33에 있어서, 상기 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제는 레보도파, 카비도파, 피리독신, 셀레일린, 라사길린, 톨카폰, 도파민 작용제, MAO-B 억제제, 아만티딘, 또는 항콜린제인 조성물.

청구항 35

청구항 29에 있어서, 상기 파킨슨병의 하나 이상의 증상은 안정시 떨림, 경직성, 운동완서, 강성, 언어 장애, 인지 손상, 치매, 기분 손상, 졸음, 불면증 또는 자세 불안정인 조성물.

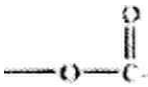
청구항 36

포유동물 대상체에서 전립선 비대의 하나 이상의 증상을 예방 또는 치료하는 조성물로서, 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염, 이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체 또는 전구약물을 포함하는 조성물:

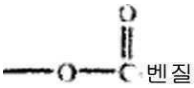


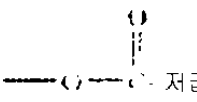
식 I

여기서 R_1 및 R_2는 수소, 하이드록실,

, 

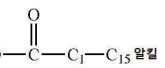
,

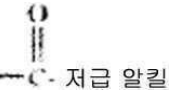
, 

및 그의 치환된 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_3은 수소, 

및 그의 치환된 유도체이다.

청구항 37

청구항 36에 있어서, R_1 또는 R_2는 

이고, 나머지 R_1 또는 R_2는 

이고, R_3는 수소인 조성물.

청구항 38

청구항 36에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 포르볼 13-부티레이트, 포르볼 12-데카노에이트, 포르볼 13-데카노에이트, 포르볼 12,13-디아세테이트, 포르볼 13,20-디아세테이트, 포르볼 12,13-디벤조에이트, 포르볼 12,13-디부티레이트, 포르볼 12,13-디데카노에이트, 포르볼 12,13-디헥사노에이트, 포르볼 12,13-디프로피오네이트, 포르볼 12-미리스테이트, 포르볼 13-미리스테이트, 포르볼 12,13,20-트리아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트-20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-테트라데카노에이트, 포르볼 12-타이글리에이트 13-데카노에이트, 12-데옥시포르볼 13-아세테이트, 포르볼 12-아세테이트, 또는 포르볼 13-아세테이트인 조성물.

청구항 39

청구항 36에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트인 조성물.

청구항 40

청구항 36에 있어서, 전립선 비대의 증상을 치료 또는 예방하기 위해 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물과의 조합 제형에서 효과적인 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 41

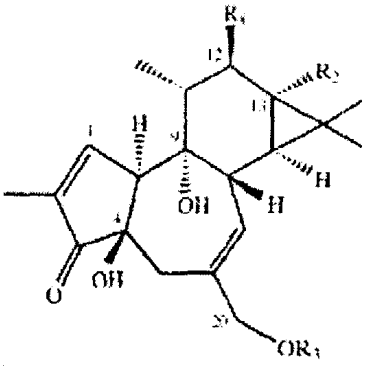
청구항 40에 있어서, 상기 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제는 피나스테라이드, 두타스테라이드, 테라조신, 독사조신, 탐설로신 또는 알파 차단제인 조성물.

청구항 42

청구항 40에 있어서, 상기 전립선 비대의 하나 이상의 증상은 배뇨의 끝에서의 적하, 요폐, 방광의 불완전한 비우기, 실금, 소변 빈도, 배뇨 동반 통증, 피가 섞인 소변, 느려진 또는 지연된 배뇨, 소변 줄기의 멈춤 및 개시, 배뇨 압박감, 약한 소변 줄기, 또는 강한 및 갑작스러운 방뇨 충동인 조성물.

청구항 43

포유동물 대상체에서 류마티스성 관절염의 하나 이상의 증상을 예방 또는 치료하는 조성물로서, 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염, 이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체 또는 전구약물을 포함하는 조성물:



식 I

여기서 R_1 및 R_2는 수소, 하이드록실,

,

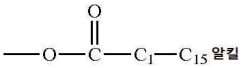
,

,

및 그의 치환된 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_3은 수소,

및 그의 치환된 유도체이다.

청구항 44

청구항 43에 있어서, R_1 또는 R_2는  이고, 나머지 R_1 또는 R_2는 이고, R_3는 수소인 조성물.

청구항 45

청구항 43에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 포르볼 13-부티레이트, 포르볼 12-데카노에이트, 포르볼 13-데카노에이트, 포르볼 12,13-디아세테이트, 포르볼 13,20-디아세테이트, 포르볼 12,13-디벤조에이트, 포르볼 12,13-디부티레이트, 포르볼 12,13-디데카노에이트, 포르볼 12,13-디헥사노에이트, 포르볼 12,13-디프로피오네이트, 포르볼 12-미리스테이트, 포르볼 13-미리스테이트, 포르볼 12,13,20-트리아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트, 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트, 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트-20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트 20-아세테이트, 12-데옥시포르볼 13-테트라데카노에이트, 포르볼 12-타이글리에이트 13-데카노에이트, 12-데옥시포르볼 13-아세테이트, 포르볼 12-아세테이트, 또는 포르볼 13-아세테이트인 조성물.

청구항 46

청구항 43에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트인 조성물.

청구항 47

청구항 43에 있어서, 류마티스성 관절염의 증상을 치료 또는 예방하기 위해 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물과의 조합 제형에서 효과적인 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 48

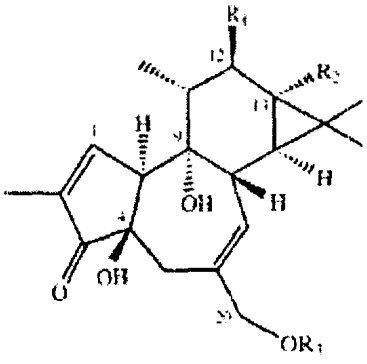
청구항 47에 있어서, 상기 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제는 비-스테로이드 항-염증제, 스테로이드, 질환-변경 항-류마티스성 약물, 면역억제제, TNF-α 억제제, 아나킨라, 아바타셉트, 아달리무맙, 아자티오프린, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 사이클로스포린, D-페니실라민, 에타네르셉트, 골리무맙, 금 염, 인플릭시맙, 레플루노마이드, 메토트렉세이트, 미노사이클린, 설파살라진, 리툭시맙, 또는 토실리주맙인 조성물.

청구항 49

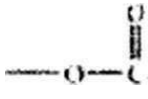
청구항 43에 있어서, 상기 류마티스성 관절염의 하나 이상의 증상은 뻐마디 시림, 아침 경직성, 팔의 피부 아래 조직의 단단한 혹, 피로, 에너지 상실, 식욕 결여, 미열, 또는 근육 및 관절 아픔인 조성물.

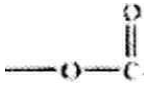
청구항 50

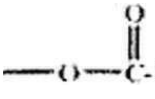
포유동물 대상체에서 중증 근무력증의 하나 이상의 증상을 예방 또는 치료하는 조성물로서, 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염, 이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체 또는 전구약물을 포함하는 조성물:

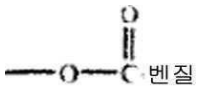


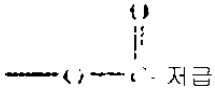
식 I

여기서 R_1 및 R_2는 수소, 하이드록실, 

, 

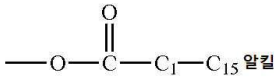
, 

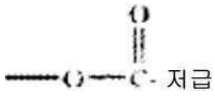
, 

 및 그의 치환된 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_3은 수소, 

 및 그의 치환된 유도체이다.

청구항 51

청구항 50에 있어서, R_1 또는 R_2는 

 이고, 나머지 R_1 또는 R_2는 

 이고, R_3는 수소인 조성물.

청구항 52

청구항 50에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트인 조성물.

청구항 53

청구항 50에 있어서, 중증 근무력증의 증상을 치료 또는 예방하기 위해 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물과의 조합 제형에서 효과적인 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 54

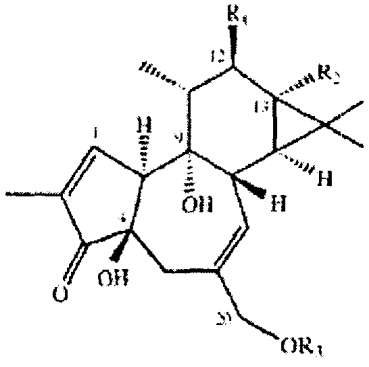
청구항 53에 있어서, 상기 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제는 항콜린에스테라아제, 코르티코스테로이드, 또는 면역억제제인 조성물.

청구항 55

청구항 50에 있어서, 상기 중증 근무력증의 하나 이상의 증상은 하수증, 복시, 언어 장애, 피로도, 근육 약화, 연하곤란, 또는 말더듬증인 조성물.

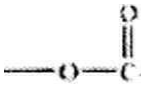
청구항 56

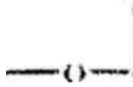
포유동물 대상체에서 신장 질환을 예방 또는 치료하는 조성물로서, 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염, 이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체 또는 전구약물을 포함하는 조성물:

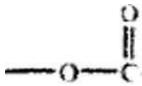


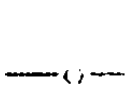
식 I

여기서 R_1 및 R_2는 수소, 하이드록실,

, 

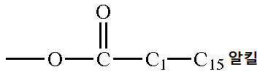
, 

, 

 및 그의 치환된 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_3은 수소, 

 및 그의 치환된 유도체이다.

청구항 57

청구항 56에 있어서, R_1 또는 R_2는 

 이고, 나머지 R_1 또는 R_2는

 이고, R_3는 수소인 조성물.

청구항 58

청구항 56에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트인 조성물.

청구항 59

청구항 56에 있어서, 신장 질환의 증상을 치료 또는 예방하기 위해 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물과의 조합 제형에서 효과적인 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 60

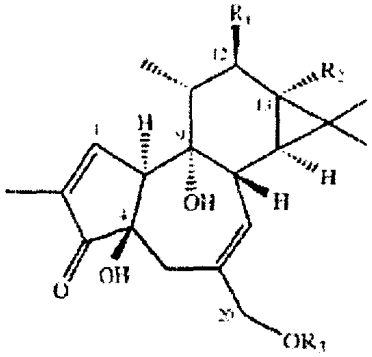
청구항 59에 있어서, 상기 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제는 항콜린성, 국소 에스트로겐, 이미프라민 또는 둘록세틴인 조성물.

청구항 61

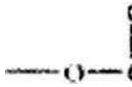
청구항 56에 있어서, 상기 신장 질환의 증상은 요실금, 증가된 소변 배출, 요독증, 또는 소변감소증인 조성물.

청구항 62

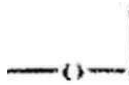
포유동물 대상체에서 요실금을 예방 또는 치료하는 조성물로서, 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물, 또는 그의 약제학적으로-허용가능한 염, 이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 수화물, 다형체 또는 전구약물을 포함하는 조성물:



식 I

여기서 R_1 및 R_2는 수소, 

,

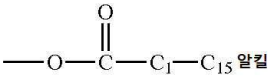
, 

,

및 그의 치환된 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R_3은 수소,

및 그의 치환된 유도체이다.

청구항 63

청구항 62에 있어서, R_1 또는 R_2는 

이고, 나머지 R_1 또는 R_2는

이고, R_3는 수소인 조성물.

청구항 64

청구항 62에 있어서, 상기 포르볼 에스테르는 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트인 조성물.

청구항 65

청구항 62에 있어서, 요실금을 치료 또는 예방하기 위해서 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물과의 조합 제형에서 효과적인 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 66

청구항 65에 있어서, 상기 적어도 하나의 2차 또는 부속 치료제는 항콜린성, 국소 에스트로겐, 이미프라민 또는 둘록세틴인 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 미국 가특허 출원 시리즈 번호 60/898,810(2007년 1월 31일 출원), 미국 가특허 출원 시리즈 번호 61/588,162(2012년 1월 18일 출원), 미국 가특허 출원 시리즈 번호 61/588,165(2013년 1월 18일 출원), 및 미국 가특허 출원 시리즈 번호 61/588,167을 우선권으로 주장하는 미국 특허 출원 시리즈 번호 12/023,753(2008년 1월 31일 출원)의 미국 일부계속출원이고, 이들 각각은 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 포르볼 에스테르의 약효 농도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 배경

[0006] 식물은 역사적으로 많은 약효 목적을 제공했다. 세계보건기구 (WHO)는, 40 억 명, 즉 전세계 모집단의 80%가 현재 일차 건강 관리의 일부 측면에 대해 한방약을 사용하는 것으로 추정한다. (WHO Fact sheet Fact sheet No 134 December 2008) 그러나, 약리 효과를 갖는 특정 화합물을 단리하고 상업적 규모로 재생산하는데 어려울 수 있다. 추가로, 활성 화합물은 식물로부터 단리될 수 있지만, 식물의 다른 부분 예컨대 미네랄, 비타민, 휘발성 오일, 글리코사이드, 알칼로이드, 바이오플라바노이드, 및 다른 물질은 활성 성분의 기능, 또는 식물이 식물 기반 약제학적 제제의 사용, 정제 및 상업화에 도전하는 것으로 공지된 약리 효과와 또한 연루될 수 있다.

[0007] 포르볼은 디테르펜의 타이글리안 패밀리의 천연, 식물-유도된 유기 화합물이다. 남동 아시아가 원산지인 유포르비아세애 패밀리의 잎이 무성한 관목인 *크로톤 티글리움*의 종자로부터 유도된 크로톤 오일의 가수분해 생성물로서 1934년에 먼저 단리되었다. 다양한 포르볼의 에스테르는 모방 디아실글리세롤에 대한 보고된 능력을 포함하는 중요한 생물학적 특성을 가지며 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 (MAPK) 경로를 포함하는 다운스트림 세포

신호전달 경로를 조절하는 단백질 키나아제 C (PKC)를 활성화한다. 포르볼 에스테르는 추가로, 키마에린, Ras 활성제 RasGRP, 및 소포-촉발하는 단백질 Munc-13에 결합하는 것으로 생각된다 (Brose N, Rosenmund C., JCell Sci;115:4399-411 (2002)). 일부 포르볼 에스테르는 또한 핵 인자-카파 B (NF-κB)를 유도한다. 포르볼 에스테르의 가장 주목할 만한 생리적 특성은 종양 프로모터로서 작용하는 그의 보고된 능력이다. (Blumberg, 1988; Goel, G 등, Int, Journal of Toxicology 26, 279-288 (2007)).

[0008] 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트 (TPA), 또한 소위 포르볼-12-미리스테이트-13-아세테이트 (PMA)은 다중 세포주 및 일차 세포에서 분화 및/또는 세포자멸사를 위한 유발제로서 발암의 모델에서 사용된 포르볼 에스테르이다. TPA는, 골수 기능이 화학요법에 의해 우울해진 환자에서 순환 백혈구 및 중성구의 증가를 야기 (Han Z. T. 등 Proc. Natl. Acad. Sci. 95, 5363-5365 (1998))하고 MT-4 세포에 대한 HIV-세포병리적 효과를 억제 (Mekkawy S. 등, Phytochemistry 53, 47-464 (2000)) 하는 것으로 보고되었다. 그러나, 피부와 접촉될 때의 가성(cautstic) 반응 및 그의 잠재적 독성에 대한 관심을 포함하는 다양한 인자로 인해, TPA는 HIV 또는 AIDS를 치료, 관리 또는 예방하는데 효과적인 도구인 것으로 또는 화학요법에 대한 아쥬반트로서 보여지지 않았다. 사실상, 포르볼 에스테르는 염증성 반응 및 종양 발달을 야기하는 다양한 세포성 반응을 유발하는 단백질 키나아제 C (PKC)의 활성화에 주요한 역할을 하기 때문에 (Goel 등, Int, Journal of Toxicology 26, 279-288 (2007)), 포르볼 에스테르는 암 또는 염증성 질환 예컨대 류마티스성 관절염 또는 염증성 반응 예컨대 뇌졸중, 자가면역 장애 또는 전립선 비대증을 수반하는 병태의 가능한 치료 후보로부터 일반적으로 제외된다.

[0009] 현대의 의약이 개발되었기 때문에, 만성 및 급성 질환 둘 모두의 생존율을 증가되었고, 이것은 만성 질환 및 급성 질환 및 치료 부작용의 휴유증 둘 모두를 새로운 도전을 낳는다. 약제학적 제제의 확인이 계속적으로 필요하고, 이것은 질환을 치료하고, 급성 에피소드로부터 손상을 예방하고, 질환 상태의 증상을 관리하고, 질환 치료제의 부작용을 관리하기 위해 사용될 수 있는 식물 기반 약제학적 제제를 포함한다. 분자 표적은 수많은 성공적인 약제학적 제제를 생산했지만, 신호전달의 빈번한 다중 경로가 연루되어 있고, 하나의 경로의 차단은 다른 곳에 대해 쉽게 보상될 수 있다. 다양한 병태, 특히 만성 또는 잠재적으로 재발성 병태 예컨대 암, 면역 장애, 자가면역 장애, 뇌졸중, 류마티스성 관절염, 염증, 자궁 유섬유종, 전립선 비대증, 요실금, 파킨슨병 및 신장 질환을 앓고 있는 대인에 대한 신규하고 더 효과적인 치료 부작용 관리를 위한 필요성은 명확하다.

[0010] 요약

[0011] 본 발명은 포르볼 에스테르를 함유하는 조성물 및 그것을 사용하는 방법에 관한 것이다. 이들 조성물 및 방법은 만성 또는 잠재적으로 재발성 병태를 치료하거나, 특정한 질환의 급성 에피소드에 의해 남겨진 손상을 치료하는데 효과적이다.

[0012] 일 구현예에서, 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 질환 예컨대 HIV 및 연관된 병태 예컨대 AIDS를 치료하기 위해 사용된다. 본 발명의 조성물 및 방법은 임의의 수단 가능한 HIV 및 연관된 병태 예컨대 AIDS의 치료를 달성할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 조성물 및 방법은 포유동물 대상체에서 HIV 수용체 활성을 변경할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물 및 방법은 HIV-감염된 대상체 잠재성의 HIV 병원소의 수를 감소시킬 수 있다. 추가 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물 및 방법은 잠재성의 프로-바이러스 세포에서 HIV 활성화를 향상시킬 수 있다. 추가 구현예에서, HIV-세포병리적 효과를 억제할 수 있다.

[0013] 또 하나의 구현예에서, 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르 유도체를 함유하는 조성물은 포유동물 대상체 관리 HIV 및 AIDS의 증상을 치료 및 관리하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 기재된 조성물 및 방법을 이용하는 치료 및 관리를 위한 표적화된 증상은 비제한적으로 하기를 포함한다: 경구 병변, 피로, 피부 아구창, 열병, 식욕결여, 설사, 아프타성 궤양, 흡수장애, 혈소판감소증, 체중 감소, 빈혈, 림프절 확대, 2차 병태 예컨대 미코박테리아 아비움 복합물에 대한 감소성 및 그것의 중증도, 살모넬라증, 매독, 신경매독, 결핵 (TB), 간균성 혈관종증, 아스페르길루스증, 캔디다증, 콕시디오이데스 진균증, 리스테리아증, 골반 염증성 질환, 버킷 림프종, 크립토코쿠스 수막염, 히스토플라마증, 카포시 육종, 림프종, 전신 비-호지킨 림프종 (NHL), 일차 CNS 림프종, 작은와포자충, 이소스포라증, 미포자충증, 주폐포자충 폐렴 (PCP), 톡소포자충증, 사이토메갈로바이러스 (CMV), 간염, 단순 포진, 대상포진, 인간 유두종 바이러스 (HPV, 성기 사마귀, 자궁경부암), 전염성 연속종, 구강모 백반증 (OHL), 및 진행 다초점 백색질뇌증 (PML).

[0014] 추가 구현예에서, 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체를 함유하는 화합물은 신생물성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 그와 같은 신생물은 악성 또는 양성일 수 있다. 일부 구현예에서, 신생물은 고형 또는 비-고형 암일 수 있다. 다른 구현예에서, 신생물은 재발성일 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 신생물은 난치성

일 수 있다. 예시적인 신생물은 비제한적으로 하기를 포함한다: 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수성 백혈병 아세포 발증, 골수이형성증, 및 골수증식성 증후군을 포함하는 백혈병을 비제한적으로 포함하는 혈액 악성종양/골수 장애; 호지킨 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종; 피하 선암종; 난소 기형암종; 간암; 유방암; 골 암; 폐암; 췌장, 비-소세포 폐암 및 전립선암. 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물을 사용하여 치료를 잘 받아들이는 다른 신생물성 병태는 고형 종양의 다양한 유형을 포함하는 다른 암 장애 및 병태를 포함한다. 성공적인 치료 및/또는 차도는 종래의 방법, 예컨대 고형 종양의 크기 감소, 및/또는 성장, 단계, 전이 단계 또는 잠재적, 조직학적 암 마커의 존재 또는 발현 수준 등을 평가하기 위한 조직병리학적 연구를 결정하는 것에 따라 결정될 수 있다.

[0015] 본원의 조성물 및 방법은 하기를 비제한적으로 포함하는 신생물성 질환의 증상을 치료하기 위해 추가로 사용될 수 있다: 빈혈; 만성 피로; 과도한 또는 용이한 출혈, 예컨대 코, 잇몸, 및 피부 아래 출혈; 용이한 타박상, 특히 원인 불명의 타박상; 숨가쁨; 점상출혈; 회귀열; 팽윤된 잇몸; 느린 상처 치유; 골 및 관절 불편; 반복되는 감염; 체중 감소; 가려움; 식은땀; 림프절 팽윤; 열병; 복통 및 불편; 시력 방해; 기침; 식욕 상실; 가슴 통증; 삼키기 어려움; 얼굴, 목 및 손의 팽윤; 빈번한 방뇨 필요, 특히 야간에; 개시 배뇨 또는 소변 자제의 어려움; 약한 또는 단속된 소변 줄기; 고통스로운 또는 따가운 배뇨; 발기 어려움; 고통스로운 사정; 소변 또는 정액 중 혈액; 등 아래, 엉덩이, 또는 대퇴 상부의 빈번한 통증 또는 경직성; 및 약화.

[0016] 본원의 조성물 및 방법은 화학요법 및 방사선 요법의 부작용을 치료하기 위해 추가로 사용될 수 있고, 상기 요법은 신생물성 질환의 치료로서 통상적으로 사용된다. 그와 같은 부작용은 비제한적으로 하기를 포함한다: 탈모증, 메스꺼움, 구토, 좋지 못한 식욕, 쓰라림, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 현기증, 피로, 변비, 경구궤양, 가려운 피부, 박피, 신경 및 근육 손상, 청각 변화, 체중 감소, 설사, 면역억제, 타박상, 심장 손상, 출혈, 간 손상, 신장 손상, 부종, 입 및 목 상처, 불임, 섬유증, 탈모, 습성 박리, 점막 건조, 현기증 및 뇌병증.

[0017] 또 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 세포 신호전달 경로를 조절하기 위해 사용될 수 있다. 그와 같은 조절은 다양한 결과를 가질 수 있고, 예를 들면, 일부 구현예에서, 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체를 함유하는 조성물의 사용은 포유동물 대상체에서 백혈구 수를 증가시킬 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 포르볼 에스테르 및/또는 포르볼 에스테르 유도체를 함유하는 조성물은 포유동물 대상체에서 Th1 사이토카인의 방출을 달라지게 할 수 있다. 추가 구현예에서, 포르볼 에스테르 및/또는 포르볼 에스테르 유도체를 함유하는 조성물은 포유동물 대상체에서 인터루킨 2 (IL-2)의 방출을 달라지게 할 수 있다. 추가적 구현예에서, 포르볼 에스테르 및/또는 포르볼 에스테르 유도체를 함유하는 조성물은 포유동물 대상체에서 인터페론의 방출을 달라지게 할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 포르볼 에스테르 및/또는 포르볼 에스테르 유도체를 함유하는 조성물은 ERK 인산화의 속도를 달라지게 할 수 있다.

[0018] 추가 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 뇌졸중 및 뇌졸중으로 인한 손상의 예방 및 치료에서 사용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체를 사용하여 예방 또는 치료될 수 있는 뇌졸중의 영향은 비제한적으로 하기를 포함한다: 마비, 공간 장애, 손상된 판단, 좌측 무시, 기억 상실, 언어상실증, 협응 및 균형 문제, 메스꺼움, 구토, 인지 손상, 지각 손상, 배향 손상, 동측반맹 및 충동성.

[0019] 또 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 류마티스성 관절염의 치료에서 사용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 류마티스성 관절염의 증상은 비제한적으로 하기를 포함한다: 뻐마디 시림, 아침 경직성, 팔의 피부 아래 조직의 단단한 혹, 피로, 에너지 상실, 식욕 결여, 미열 또는 근육 및 관절 아픔.

[0020] 추가 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 전립선 비대증의 치료 에서 사용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 조성물 및 방법은 하기를 비제한적으로 포함하는 전립선 비대증의 증상을 예방 또는 치료하기 위해 사용될 수 있다: 배뇨의 끝에서의 적하, 요폐, 방광의 불완전한 비우기, 실금, 과도한 소변 빈도, 배뇨 동반 통증, 피가 섞인 소변, 지연된 배뇨, 배뇨 압박감, 약한 소변 줄기 또는 강한 및 갑작스러운 방뇨 충동.

[0021] 추가 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 신장 질환의 치료에서 사용될 수 있다.

[0022] 추가적 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 요실금의 치료에서 사용될 수 있다.

[0023] 또 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 자궁 유섬유종의 치료에서 사용될 수 있다.

[0024] 또 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 치매의 치료에서 사용될 수 있다.

[0025] 또 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 당뇨병의 치료에서 사용될 수 있다.

[0026] 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 개인에서 가시적인 노화의 징후를 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

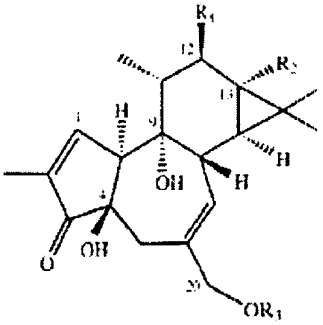
[0027] 추가적 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 눈 주위의 팽윤을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0028] 추가 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 하기를 비제한적으로 포함하는 자가면역 장애의 치료에서 사용될 수 있다: 중증 근무력증. 본원에서 기재된 조성물 및 방법의 사용에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 중증 근무력증의 증상은 비제한적으로 하기를 포함한다: 하수증, 복시, 언어 장애, 피로도, 근육 약화, 연하곤란 또는 말더듬증.

[0029] 추가적 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 중추신경계 장애 예컨대 파킨슨병의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 본원에서 기재된 조성물 및 방법의 사용에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 파킨슨병의 증상은 비제한적으로 하기를 포함한다: 안정시 떨림, 경직성, 운동완서, 강성, 언어 장애, 인지 손상, 치매, 기분 손상, 졸음, 불면증 및 자세 불안정.

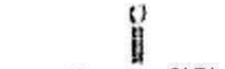
[0030] 또 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 포르볼 에스테르 및 포르볼 에스테르의 유도체는 손목골 증후군의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다.

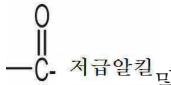
[0031] 본 발명은 하기의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 조성물을 함유하는 조성물을 사용하여 세포 신호전달 경로를 조절하고/거나 질환 및 질환 또는 병태의 증상을 치료하기 위해 신규 및 놀랍게도 효과적인 방법 및 조성물을 제공하여 전술된 것을 달성하고 추가 목적 및 이점을 만족시킨다:

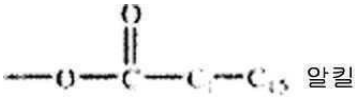


[0032]

[0033] 식 I

[0034] 여기서 R_1 및 R_2는 수소; 하이드록실,  일 수 있고, 여기서 상기 알킬 그룹은 1 내지 15 탄소 원자; , , 및 그의 치환된 유도체를 함유하고 R_3은 수소 또는 및 그의 치환된 유도체일 수 있다.

[0035] 일부 구현예에서, R_1 및 R_2 중 적어도 하나는 수소 이외의 것이고 R_3은 수소 또는  및 그의 치환된

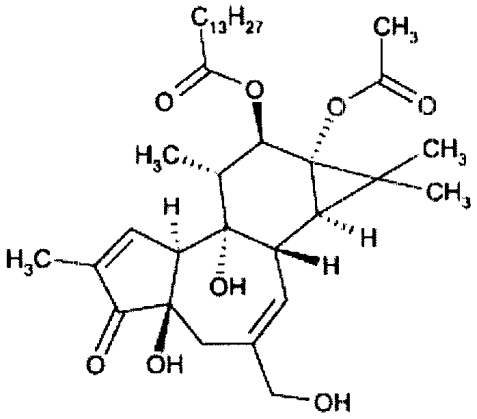
유도체이다. 또 하나의 구현예에서, R_1 또는 R_2는 

이고, 나머지 R_1 또는 R_2는

이고, R_3는 수소이다.

[0036] 본원의 식의 알킬, 알케닐, 페닐 및 벤질 그룹은 비치환되거나 할로겐, 바람직하게는, 염소, 불소 또는 브롬; 니트로; 아미노; 및/또는 유사한 유형 라디칼 로 치환될 수 있다.

[0037] 추가 구현예에서, 본 발명은 예시적인 포르볼 에스테르 조성물 예컨대 하기의 식 II의 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트 (TPA)를 사용하여 세포 신호전달 경로를 조절하고/거나 질환 또는 질환과 연관된 병태를 치료하기 위해 신규 및 놀랍게도 효과적인 방법 및 조성물을 제공하여 이들 목적을 달성하고 추가 목적 및 이점을 만족시킨다:



[0038]

[0039] 식 II

[0040] 본 발명의 제형 및 방법 내의 유용한 포르볼 에스테르 및 관련된 화합물 및 유도체는 비제한적으로 하기를 포함한다: 상기 화합물의 다른 약제학적으로 허용가능한 활성 염, 뿐만 아니라 상기 화합물의 활성 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 당화된 유도체, 용매화물, 수화물, 및/또는 전구약물. 본 발명의 조성물 및 방법 내에서 사용하기 위한 예시적인 형태의 포르볼 에스테르는 비제한적으로 하기를 포함한다: 포르볼 13-부티레이트; 포르볼 12-데카노에이트; 포르볼 13-데카노에이트; 포르볼 12,13-디아세테이트; 포르볼 13,20-디아세테이트; 포르볼 12,13-디벤조에이트; 포르볼 12,13-디부티레이트; 포르볼 12,13-디데카노에이트; 포르볼 12,13-디헥사노에이트; 포르볼 12,13-디프로피오네이트; 포르볼 12-미리스테이트; 포르볼 13-미리스테이트; 포르볼 12-미리스테이트-13-아세테이트 (TPA 또는 PMA로도 공지됨); 포르볼 12,13,20-트리아세테이트; 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트; 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트 20-아세테이트; 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트; 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트-20-아세테이트; 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트; 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트 20-아세테이트; 12-데옥시포르볼 13-테트라데카노에이트; 포르볼 12-타이글리에이트 13-데카노에이트; 12-데옥시포르볼 13-아세테이트; 포르볼 12-아세테이트; 및 포르볼 13-아세테이트.

[0041] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라, 비제한적으로 하기를 포함한다: HIV 및 AIDS가 있는 대상체, 뿐만 아니라 HIV 및 AIDS와 연관된 증상, 또는 2차 또는 기회 질환, 예컨대 경구 병변, 피로, 피부 아구창, 열병, 식욕 결여, 설사, 아프타성 궤양, 흡수불량, 혈소판감소증, 체중 감소, 빈혈, 림프절 확대, 미코박테리아 아비움 복합체, 살모넬라증, 매독, 신경매독, 결핵 (TB), 간균성 혈관종증, 아스페르길루스증, 캔디다증, 콕시디오이데스 진균증, 리스테리아증, 골반 염증성 질환, 버킷 림프종, 크립토코쿠스 수막염, 히스토플라마증, 카포시 육종, 림프종, 전신 비-호지킨 림프종 (NHL), 일차 CNS 림프종, 작은와포자충, 이소스포라증, 미포자충증, 주폐포자충 폐렴 (PCP), 톡소포자충증, 사이토메갈로바이러스 (CMV), 간염, 단순 포진, 대상포진, 인간 유두종 바이러스 (HPV, 성기 사마귀, 자궁경부암), 전염성 연속종, 구강모 백반증 (OHL), 및 진행 다초점 백색질뇌증 (PML)이 있는 대상체.

[0042] 추가 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 비제한적으로 하기를 포함한다: 악성 신생물성 질환 예컨대 고형 및 비-고형 암를 포함하는 신생물성 질환

을 앓고 있는 대상체. 비-고형 암은 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수성 백혈병 아세포 발증, 골수이형성증, 골수증식성 증후군을 포함하는 백혈병을 비제한적으로 포함하는 혈액 악성종양/골수 장애를 포함할 수 있다. 고형 암은 비제한적으로 하기를 포함할 수 있다: 호지킨 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종, 피하 선암종, 난소 기형암종, 폐암; 골 암; 유방암; 간암; 췌장암; 구강암; 비-소세포 폐암 및 전립선암.

[0043] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 대상체는 하기의 증상을 앓고 있는 대상체를 추가로 포함한다: 그와 같은 신생물성 질환 예컨대, 비제한적으로, 빈혈; 만성 피로; 과도한 또는 용이한 출혈, 예컨대 코, 잇몸, 및 피부 아래 출혈; 용이한 타박상, 특히 원인 불명의 타박상; 숨가쁨; 점상출혈; 회귀열; 팽윤된 잇몸; 느린 상처 치유; 골 및 관절 불편; 반복되는 감염; 체중 감소; 가려움; 식은땀; 림프절 팽윤; 열병; 복통 및 불편; 시력 방해; 기침; 식욕 상실; 가슴 통증; 삼키기 어려움; 얼굴, 목 및 손의 팽윤; 빈번한 방뇨 필요, 특히 야간에; 개시 배뇨 또는 소변 자제의 어려움; 약한 또는 단속된 소변 줄기; 고통스로운 또는 따가운 배뇨; 발기 어려움; 고통스로운 사정; 소변 또는 정액 중 혈액; 등 아래, 엉덩이, 또는 대퇴 상부의 빈번한 통증 또는 경직성; 및 약화. 일부 구현예에서, 그와 같은 암은 재발성 또는 난치성일 수 있다.

[0044] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 추가의 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 비제한적으로 하기를 포함한다: 악성 신생물성 질환 예컨대 고형 및 비-고형 암을 포함하는 신생물성 질환의 치료를 위한 화학요법 또는 방사선 요법의 부작용을 앓고 있는 대상체. 그와 같은 부작용은 비제한적으로 하기를 포함한다: 탈모증, 메스꺼움, 구토, 좋지 못한 식욕, 쓰라림, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 현기증, 피로, 변비, 경구 궤양, 가려운 피부, 박피, 신경 및 근육 손상, 청각 변화, 체중 감소, 설사, 면역억제, 타박상, 심장 손상, 출혈, 간 손상, 신장 손상, 부종, 입 및 목 상처, 불임, 섬유증, 탈모, 및 습성 박리, 점막 건조, 현기증 및 뇌병증.

[0045] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 추가의 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법 및 조성물에 따라 뇌졸중을 앓았던 개인을 비제한적으로 포함한다. 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 대상체는 추가로, 마비, 공간 장애, 손상된 판단, 좌측 무시, 기억 상실, 언어상실증, 협응 및 균형 문제, 메스꺼움, 구토, 인지 손상, 지각 손상, 배향 손상, 동측반맹 및 충동성을 비제한적으로 포함하는 뇌졸중의 영향을 앓고 있는 것을 포함한다.

[0046] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 다른 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라, 류마티스성 관절염을 앓고 있는 개인을 포함한다. 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 류마티스성 관절염의 증상은, 뻐마디 시림, 아침 경직성, 팔의 피부 아래 조직의 단단한 혹, 피로, 에너지 상실, 식욕 결여, 미열 또는 근육 및 관절 아픔을 비제한적으로 포함한다.

[0047] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 추가의 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라, 전립선 비대증을 앓고 있는 개인을 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 조성물 및 방법은 하기를 비제한적으로 포함하는 전립선 비대증의 증상을 예방 또는 치료하기 위해 사용될 수 있다: 배뇨의 끝에서의 적하, 요폐, 방광의 불완전한 비우기, 실금, 과도한 소변 빈도, 배뇨 동반 통증, 피가 섞인 소변, 지연된 배뇨, 배뇨 압박감, 약한 소변 줄기 또는 강한 및 갑작스러운 방뇨 충동.

[0048] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 추가의 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 신장 질환을 앓고 있는 개인을 포함한다.

[0049] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 추가의 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 요실금을 앓고 있는 개인을 포함한다.

[0050] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 추가의 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 가시적인 노화의 징후가 있는 개인을 포함한다.

[0051] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 다른 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 눈 주위의 팽윤이 있는 개인을 포함한다.

[0052] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 추가의 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 자궁 유섬유종이 있는 개인을 포함한다.

[0053] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 추가의 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 치매가 있는 개인을 포함한다.

[0054] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 추가의 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 당뇨병이 있는 개인을 포함한다.

[0055] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 추가의 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 중증 근무력증을 비제한적으로 포함하는 자가면역 장애를 앓고 있는 대상체를 포함한다. 본원에서 기재된 조성물 및 방법의 사용에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 중증 근무력증의 증상은 비제한적으로 하기를 포함한다: 하수증, 복시, 언어 장애, 피로도, 근육 약화, 연하곤란 또는 말더듬증.

[0056] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 인간을 포함하는 추가의 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 파킨슨병이 있는 개인을 포함한다. 본원에서 기재된 조성물 및 방법의 사용에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 파킨슨병의 증상은 비제한적으로 하기를 포함한다: 안정시 떨림, 경직성, 운동완서, 강성, 언어 장애, 인지 손상, 치매, 기분 손상, 졸음, 불면증 및 자세 불안정.

[0057] 또 하나의 구현예에서, 손목골 증후군이 있는 포유동물 대상체는 본 발명의 방법에 따라 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA로 치료될 수 있다.

[0058] 이들 및 다른 대상체는 상기 대상체에게, 하기를 하는데 충분한 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르를 투여하여 예방적으로 및/또는 치료적으로 효과적으로 치료된다: 바이러스 부하의 예방 또는 감소, HIV의 잠재성의 병원소의 감소, 면역 반응성의 증가, Th1 사이토카인의 방출의 증가, HIV 및 AIDS와 연관된 증상 및 병태의 예방 또는 감소, 신생물성 세포의 감소 및/또는 제거, 백혈구 수의 증가, 진정의 유도, 진정의 유지, 악성종양과 연관된 증상 및 병태의 예방 또는 감소, ERK 인산화의 증가, 방사선 손상의 감소 또는 제거, 면역계의 신장, 메스꺼움의 감소, 모발 손실의 증가 또는 예방, 식욕 증가, 쓰라림 감소, 에너지 준위 증가, 위장관 고통 경감, 타박상 감소, 경구 궤양 제거, 방사선으로 인한 피부 손상의 감소 또는 제거, 중성구 수준의 증가 또는 유지, 혈소판 수준의 증가 또는 유지, 부종 감소, 습성 박리의 감소 또는 제거, 마비의 예방 또는 치료, 공간 인식의 증가, 기억 상실의 감소, 언어상실증의 감소, 협응 및 균형의 증가, 인지 개선, 떨림의 감소 또는 제거, 경직성 및 강성의 감소 또는 제거, 수면 품질의 향상, 안정성 증가, 이동도 향상, 방광 조절의 향상, 식욕 향상, 용이한 근육 또는 관절 아픔, 시력 향상, 및/또는 근육 조절의 향상.

[0059] 본 발명의 치료적으로 유용한 방법 및 제형은 상기 화합물의 임의의 활성의, 약제학적으로 허용가능한 염, 뿐만 아니라 활성 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 용매화물, 수화물, 전구약물, 및/또는 이들의 조합을 포함하는 식 I의 포르볼 에스테르를 다양한 형태로, 상기에서 언급 바와 같이, 효과적으로 사용할 것이다. 식 II의 TPA는 본 명세서의 이하의 실시예들 내에서 본 발명의 예시적인 구현예로서 이용된다.

[0060] 본 발명의 추가 측면 내에, 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르를, 조합하여 제형되거나 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 함께 대등하게 투여되어 대상체에서 효과적인 반응을 산출하는 하나 이상의 2차 또는 부속 활성제(들)과 함께 이용하는 조합 제형 및 방법이 제공된다.

[0061] 바이러스 세포병리적 질환 예컨대 HIV 및 AIDS의 치료에서 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하나 이상의 추가의, 레트로바이러스, HIV 또는 AIDS 치료 또는 다른 명시된 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 그와 같은 조합 제형 및 협응 치료 방법은, 예를 들면, 다양한 고활성 항레트로바이러스 요법 프로토콜 (HAART 프로토콜)을 따르거나 그것으로부터 유도될 수 있고 레지멘 예컨대, 비제한적으로, 다른 조합 중에서 2 개의 뉴클레오사이드 유사체 역전사효소 억제제 플러스 하나 이상의 프로테아제 억제제 또는 비-뉴클레오사이드 유사체 역전사효소 억제제를 포함한다. 다른 조합 제형 및 협응 치료 방법은, 예를 들면, 기회 감염의 치료뿐만 아니라 HAART 프로토콜에 대한 화합물을 포함할 수 있다. 포르볼 에스테르, 예를 들면, TPA와 병용하여 사용된 2차 또는 부속 치료제는, 이들 구현예에서 직접 또는 간접적 항바이러스 효과를, 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 병용하여 가질 수 있고; 다른 유용한 부속 치료적 활성을 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있고 (예컨대 HIV 예방, HIV 치료, HIV 병원소 활성화, Th1 사이토카인 증가 활성); 또는 HIV와 연관된 기회 감염을 치료하는데 유용한 부속 치료적 활성을 단독으로 또는 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있다.

[0062] 이들 조합 제형 및 협응 치료 방법에서 유용한 부속 치료제는 예를 들면 하기를 포함한다: 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르, 넬피나비르, 아타자나비르, 다루나비르, 포삼프레나비르, 티프라나비르 및 암프레나비르를 비제한적으로 포함하는 프로테아제 억제제; 지도부딘, 디다노신, 스타부딘, 라미부딘, 잘시타빈, 엠트리시타빈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, AVX754 및 아바카비르를 비제한적으로 포함하는 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제; 네바리핀, 델라비르딘, 칼라놀라이드 A, TMC125 및 에파비렌즈을 비제한적으로 포함하는 비-뉴클레오사

이드 역전사효소 억제제; 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 라미부딘/지도부딘, 아바카비르/라미부딘, 아바카비르/라미부딘/지도부딘, 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 설파메톡사졸/트리메토프림, 및 로피나비르/리토나비르를 비제한적으로 포함하는 복합약; 엔푸비르타이드, AMD070, BMS-488043, 포지부딘 티독실, GSK-873,140, PRO 140, PRO 542, 펩타이드 T, SCH-D, TNX-355, 및 UK-427,857을 비제한적으로 포함하는 유입 및 융합 억제제; 아사이클로비르, 아데포비르 디피복실, 알데스류킨, 암포테리신 b, 아지트로마이신, 칼슘 하이드록실인회석, 클라리트로마이신, 독소루비신, 드로나비놀, 엔테카비르, 에포에틴 알파, 에토포사이드, 플루코나졸, 강시클로비르, 면역글로불린, 인터페론 알파-2, 이소니아지드, 이트라코나졸, 메게스트롤, 파클리탁셀, 페그인터페론 알파-2, 펜타미딘, 폴리-l-락트산, 리바비린, 리파부틴, 리팜핀, 소마트로핀, 테스토스테론, 트리메트렉세이트, 및 발강시클로비르를 비제한적으로 포함하는, AIDS 및 HIV와 연관된 다른 병태 및 기회 감염용 치료제; GS 9137, MK-0518를 비제한적으로 포함하는 인테그라제 억제제; BMS-378806, C31G, 카보폴 974P, 카라기난, 셀룰로오스 설페이트, 시아노비린-N, 덱스트란 설페이트, 하이드록시에틸 셀룰로오스, PRO 2000, SPL7013, 테노포비르, UC-781 및 IL-2를 비제한적으로 포함하는 살균제.

[0063] 신생물성 질환의 치료에서 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하나 이상의 추가의, 신생물성 질환 치료 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 포르볼 에스테르, 예를 들면, TPA와 병용하여 사용된 2차 또는 부속 치료제는, 이들 구현예에서 직접 또는 간접적 화학치료 효과를, 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 병용하여 가질 수 있고; 다른 유용한 부속 치료적 활성을 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있고 (예컨대 세포독성, 항-염증성, NF-κB 억제, 세포자멸사 유도, Th1 사이토카인 증가 활성); 또는 신생물 또는 연관된 증상을 치료하는데 유용한 부속 치료적 활성 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있다.

[0064] 신생물성 질환의 치료를 위한 이들 조합 제형 및 협응 치료 방법에서 유용한 부속 또는 2차 치료제는 하기를 포함한다: 독소루비신, 비타민 D3, 사이타라빈, 시토신 아라바이노사이드, 다우노루비신, 사이클로포스파마이드, 젬투주맙 오조가마이신, 아이다루비신, 머캅토퓨린, 미톡산트론, 티오구아닌, 알데스류킨, 아스파라기나제, 카보플라틴, 에토포사이드 포스페이트, 플루다라빈, 메토트렉세이트, 에토포사이드, 덱사메타존, 및 콜린 마그네슘 트리살리실레이트. 또한, 부속 또는 2차 치료, 예컨대, 비제한적으로, 방사선 치료, 호르몬 요법 및 수술 가 사용될 수 있다.

[0065] 화학요법으로부터의 부작용의 예방 또는 치료에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하나 이상의 추가의, 화학보호 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 포르볼 에스테르, 예를 들면, TPA와 병용하여 사용된 2차 또는 부속 치료제는, 이들 구현예에서 직접 또는 간접적 화학보호 효과을, 단독으로 또는 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 병용하여 가질 수 있고; 다른 유용한 부속 치료적 활성을 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있고 (예컨대 항-염증성, 중성구 자극, 적혈구생성 자극, 뼈 흡수 억제, 골 보강, 항구토제, 통증 경감); 또는 화학요법의 부작용 또는 연관된 증상을 치료 또는 예방하는데 유용한 부속 치료적 활성을 단독으로 또는 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있다.

[0066] 포유동물 대상체에서 화학요법의 부작용의 예방 또는 치료를 위한 이들 조합 제형 및 협응 치료 방법에서 유용한 부속 또는 2차 치료제는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 페그필그라스팀, 에포에틴 알파, 다베포이에틴 알파, 알렌드로네이트 나트륨, 리센드로네이트, 이반드로네이트, G-CSF, 5-HT_3 수용체 길항제, NK_1 길항제, 올란자핀, 코르티코스테로이드, 도파민 길항제, 세로토닌 길항제, 벤조디아제핀, 아프레피탄트, 및 칸나비노이드.

[0067] 본원에서 고려된 방사선 요법으로부터 부작용의 예방 또는 치료에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하나 이상의 추가의, 방사선 보호 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 포르볼 에스테르 예를 들면, TPA와 병용하여 사용된 2차 또는 부속 치료제는, 이들 구현예에서 방사선 손상으로부터의 직접 또는 간접적 보호를, 단독으로 또는 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 병용하여 가질 수 있고; 다른 유용한 부속 치료적 활성을 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA (예컨대 항-팽윤, 세포보호, 항-점막염, 상피 자극, 항-섬유증, 혈소판 자극)와 병용하여 나타낼 수 있거나; 또는 방사선 요법의 부작용 또는 연관된 증상을 치료 또는 예방하는데 유용한 부속 치료적 활성을 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있다.

[0068] 포유동물 대상체에서 방사선 요법의 부작용의 예방 또는 치료를 위한 이들 조합 제형 및 협응 치료 방법에서 유용한 부속 또는 2차 치료제는, 비제한적으로, 스테로이드, 아미포스틴, 클로르헥시딘, 벤자이다민, 수크랄페이트, 케라틴생성세포 성장 인자 (KGF), 팔리페르민, Cu/Zn 수퍼록사이드 디스무타제, 인터루킨 11, 또는 프로스

타글란딘을 포함한다.

[0069] 뇌졸중의 치료에서 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하나 이상의 추가의, 뇌졸중 예방, 치료 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 포르볼 에스테르, 예를 들면, TPA와 병용하여 사용된 2차 또는 부속 치료제는, 이들 구현예에서 뇌졸중으로부터의 예방 또는 회복에 대한 직접 또는 간접적 효과를, 단독으로 또는 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 병용하여 가질 수 있다; 다른 유용한 부속 치료적 활성을, 예를 들면 TPA (예컨대 항-응고, 항콜레스테롤혈증, 혈관팽창, 항고혈압)와 병용하여 나타낼 수 있거나; 뇌졸중 또는 연관된 증상을 치료 또는 예방하는데 유용한 부속 치료적 활성을 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있다.

[0070] 포유동물 대상체에서 뇌졸중의 예방 또는 치료를 위한 이들 조합 제형 및 협응 치료 방법에서 유용한 부속 또는 2차 치료제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 조직 플라스미노겐 활성제, 항응고제, 스타틴, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 안지오텐신-전환효소 억제제, 베타-차단제, 칼슘 통로 차단제, 또는 이뇨제. 또한, 부속 또는 2차 치료 예컨대, 비제한적으로, 경동맥 내막절제술, 혈관성형술, 스텐트 설치, 개두술, 혈관내 코일 색전증, 또는 열린 타원 구멍 폐쇄가 사용될 수 있다.

[0071] 파킨슨병의 치료에서 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하나 이상의 추가의, 파킨슨병 치료 또는 다른 명시된, 2차, 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 포르볼 에스테르, 예를 들면, TPA와 병용하여 사용된 2차 또는 부속 치료제는, 이들 구현예에서 직접 또는 간접적 항-파킨슨 효과를, 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 병용하여 가질 수 있고; 다른 유용한 부속 치료적 활성을, 예를 들면 TPA (도파민 증가, 카테콜-O-메틸 전이효소 억제, 방향족 L-아미노산 탈탄산효소 억제, 도파민 작용제, 신경보호제, 항콜린제)와 병용하여 나타낼 수 있거나; 화학요법의 부작용 또는 연관된 증상을 치료 또는 예방하는데 유용한 부속 치료적 활성을 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있다.

[0072] 포유동물 대상체에서 파킨슨병의 증상의 예방 또는 치료를 위한 이들 조합 제형 및 협응 치료 방법에서 유용한 부속 또는 2차 치료제는, 비제한적으로, 레보도파, 톨카폰, 카비도파, 도파민 작용제, MAO-B 억제제, 피리독신, 아만티딘, 피리독신, 셀레일린, 라사길린, 또는 항콜린제를 포함한다. 또한, 부속 또는 2차 치료는 예컨대, 비제한적으로, 깊은 뇌 자극 또는 병변 형성과 같이 사용될 수 있다.

[0073] 전립선 비대증의 치료에서 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하나 이상의 추가의, 전립선 비대증 치료 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 포르볼 에스테르, 예를 들면, TPA와 병용하여 사용된 2차 또는 부속 치료제는, 이들 구현예에서 직접 또는 간접적 효과를, 단독으로 또는 병용하여 가질 수 있고; 다른 유용한 부속 치료적 활성을, 예를 들면 TPA (제2형 5-알파 환원효소 억제제, 근육 이완제)와 병용하여 나타낼 수 있고; 또는 전립선 비대증 또는 연관된 증상을 치료 또는 예방하는데 유용한 부속 치료적 활성을 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있다.

[0074] 포유동물 대상체에서 전립선 비대증의 예방 또는 치료를 위한 이들 조합 제형 및 협응 치료 방법에서 유용한 부속 또는 2차 치료제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 피나스테라이드, 두타스테라이드, 테라조신, 독사조신, 탐설로신, 또는 알파 차단제. 또한, 부속 또는 2차 치료 예컨대, 비제한적으로, 전립선의 경요도 절제, 전립선의 경요도 절개, 레이저 수술, 또는 전립선절제가 사용될 수 있다.

[0075] 류마티스성 관절염의 치료에서 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하나 이상의 추가의, 류마티스성 관절염 치료 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 포르볼 에스테르, 예를 들면, TPA와 병용하여 사용된 2차 또는 부속 치료제는, 이들 구현예에서 직접 또는 간접적 효과을, 단독으로 또는 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 병용하여 가질 수 있고; 다른 유용한 부속 치료적 활성을 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있고 (예컨대 항-염증성, 면역억제, TNF 억제, 항생제, 칼시뉴린 억제제, 피리미딘 합성 억제제, 5-LO 억제제, 항엽산제, IL-1 수용체 길항제, T 세포 상호자극 억제제); 또는 류마티스성 관절염 또는 연관된 증상을 치료 또는 예방하는데 유용한 부속 치료적 활성을 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있다.

[0076] 포유동물 대상체에서 류마티스성 관절염의 예방 또는 치료를 위한 이들 조합 제형 및 협응 치료 방법에서 유용한 부속 또는 2차 치료제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 비-스테로이드 항-염증제, 스테로이드, 질환-변경 항-류마티스성 약물, 면역억제제, TNF-α 억제제, 아나킨라, 아바타셉트, 아달리무맙, 아자티오프린, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 사이클로스포린, D-페니실라민, 에타네르셉트, 골리무맙, 금 염, 인플릭시맙, 레플루노마이드, 메토트렉세이트, 미노사이클린, 설파살라진, 리툭시맙, 또는 토실리주맙.

[0077] 자가면역 장애의 치료에서 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하나 이상의 추가의, 자가면역 질환 치료 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 포르볼 에스테르, 예를 들면, TPA와 병용하여 사용된 2차 또는 부속 치료제는, 이들 구현예에서 직접 또는 간접적 효과을, 단독으로 또는 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 병용하여 가질 수 있고; 다른 유용한 부속 치료적 활성을 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있고 (예컨대 면역억제성, 항체 억제, 항콜린에스테라아제); 또는 중증 근무력증을 포함하는 자가면역 장애 또는 연관된 증상을 치료 또는 예방하는데 유용한 부속 치료적 활성을 단독으로 또는 포르볼 에스테르, 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있다.

[0078] 포유동물 대상체에서 자가면역 장애의 예방 또는 치료를 위한 이들 조합 제형 및 협응 치료 방법에서 유용한 부속 또는 2차 치료제는, 비제한적으로, 항콜린에스테라아제, 코르티코스테로이드, 또는 면역억제제를 포함한다.

[0079] 신장 질환의 치료에서 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하나 이상의 추가의, 신장 질환 치료 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 예를 들면, TPA와 병용하여 사용된 2차 또는 부속 치료제는, 이들 구현예에서 직접 또는 간접적 효과를, 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 병용하여 가질 수 있고, 다른 유용한 부속 치료적 활성을, 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있고 (예컨대 항콜린성, 항우울제); 또는 신장 질환 또는 연관된 증상을 치료 또는 예방하는데 유용한 부속 치료적 활성을 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있다.

[0080] 포유동물 대상체에서 예방 또는 신장 질환의 치료를 위한 이들 조합 제형 및 협응 치료 방법에서 유용한 부속 또는 2차 치료제는, 비제한적으로, 항콜린성, 국소 에스트로겐, 이미프라민 또는 둘록세틴을 포함한다.

[0081] 요실금의 치료에서 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하나 이상의 추가의, 요실금 치료 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 예를 들면, TPA와 병용하여 사용된 2차 또는 부속 치료제는, 이들 구현예에서 직접 또는 간접적 효과를, 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 병용하여 가질 수 있고, 다른 유용한 부속 치료적 활성을, 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있고 (예컨대 항콜린성, 항우울제); 또는 요실금 또는 연관된 증상을 치료 또는 예방하는데 유용한 부속 치료적 활성을 단독으로 또는 예를 들면 TPA와 함께 나타낼 수 있다.

[0082] 포유동물 대상체에서 요실금의 예방 또는 치료를 위한 이들 조합 제형 및 협응 치료 방법에서 유용한 부속 또는 2차 치료제는, 비제한적으로, 항콜린성, 국소 에스트로겐, 이미프라민 또는 둘록세틴을 포함한다.

[0083] 본 발명의 상기 및 추가 목적, 특징, 측면 및 이점은 하기의 상세한 설명으로부터 분명해질 것이다.

[0084] 상세한 설명

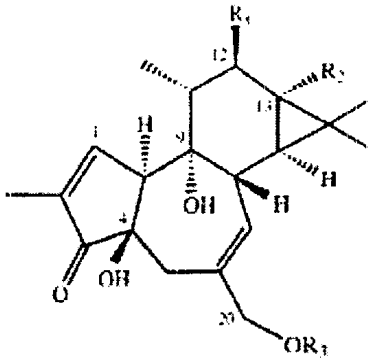
[0085] 신규 방법 및 조성물은 인간을 포함하는 포유동물 대상체에서 만성 또는 재발성 병태을 치료하기 위해서, 또는 병의 에피소드 또는 병의 치료에 남겨진 손상을 치유하기 위해 확인되었다.

[0086] 다양한 구현예에서, 본 방법 및 조성물은 HIV 및 AIDS 및 관련된 병태, HIV 및 AIDS에 의해 야기된 질환, HIV 및 AIDS의 증상, 및/또는 HIV 또는 AIDS 감염 때문에 획득된 질환을 예방 또는 치료하는데 효과적이다. 다른 구현예에서, 본 방법 및 조성물은 신생물성 질환 및 그와 같은 질환의 증상을 예방 또는 치료하는데 효과적이다. 그와 같은 신생물성 질환은 악성이거나 아닐 수 있다. 일부 구현예에서, 신생물성 질환은 고형 또는 비-고형 암일 수 있다. 다른 구현예에서, 암은 난치 또는 재발성일 수 있다. 추가 구현예에서, 본 방법 및 조성물은 화학요법으로부터의 손상 또는 부작용제를 예방 또는 개선하는데 효과적이다. 추가 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 방사선 요법으로부터의 손상 또는 부작용을 예방 또는 개선하는데 효과적이다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 뇌졸중으로부터의 손상을 예방 또는 치료하는데 효과적이다. 추가 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 류마티스성 관절염를 치료하는데 효과적이다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 노화의 징후를 감소시키는데 효과적이다. 또 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 전립선 비대증을 치료하는데 효과적이다. 추가 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 자가면역 장애를 치료하는데 효과적이다. 추가 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 요실금을 치료하는데 효과적이다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 신장 질환을 치료하는데 효과적이다. 추가 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법 및 조성물은 파킨슨병을 치료하는데 효과적이다.

[0087] 본원에 기재된 바와 같은 조성물 및 방법은 하기를 할 수 있다: 바이러스 부하의 예방 또는 감소, HIV의 잠재성의 병원소의 감소, 면역 반응성의 증가, Th1 사이토카인의 방출의 증가, HIV 및 AIDS와 연관된 증상 및 병태의

예방 또는 감소, 신생물성 세포의 감소 및/또는 제거, 백혈구 수의 증가, 진정의 유도, 진정의 유지, 악성종양과 연관된 증상 및 병태의 예방 또는 감소, ERK 인산화의 증가, 방사선 손상의 감소 또는 제거, 면역계의 신장, 메스꺼움의 감소, 모발 손실의 증가 또는 예방, 식욕 증가, 쓰라림 감소, 에너지 준위 증가, 위장관 고통 경감, 타박상 감소, 경구 궤양 제거, 방사선으로 인한 피부 손상의 감소 또는 제거, 중성구 수준의 증가 또는 유지, 혈소판 수준의 증가 또는 유지, 부종 감소, 습성 박리의 감소 또는 제거, 마비의 예방 또는 치료, 공간 인식의 증가, 기억 상실의 감소, 언어상실증의 감소, 협응 및 균형의 증가, 인지 개선, 떨림의 감소 또는 제거, 경직성 및 강성의 감소 또는 제거, 수면 품질의 개선, 안정성 증가, 이동도 개선, 방광 조절의 향상, 절제 증가, 식욕 향상, 용이한 근육 또는 관절 아픔, 시력 향상, 및/또는 근육 조절의 향상, 및 면역계 보강.

[0088] 본원에서 제공된 제형 및 방법은 하기에서 더 완전히 기재된 바와 같이 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 신규 HIV 및 AIDS 치료 화합물로서 이용한다: 미국 특허 출원 번호 12/023,753(2008년 1월 31일 출원), 이것은 미국 가특허 출원 시리즈 번호 60/898,810(2007년 1월 31일 출원)를 우선권으로 주장하고, 이들 각각은 그 전체가 참조로 본원에 통합되어 있고,



[0089]

[0090] 식 I

[0091] 여기서 R_1 및 R_2는 수소;하이드록실,

일 수 있고, 여기서 상기 알킬 그룹은 1 내지 15 탄소 원자;

,

,

및 그의 치환된 유도체를 함유하고 R_3은 수소 또는

일 수 있고, 상기 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0092] 바이러스 부하를 감소시키는 본원에서 제공된 제형 및 방법은 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 신규 바이러스 부하 감소제로서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0093] 면역 반응성를 증가시키는 본원에서 제공된 제형 및 방법은 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 면역 자극 화합물로서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0094] Th1 사이토카인를 증가시키는 본원에서 제공된 제형 및 방법은 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 신규 Th1 사이토카인 증가제로서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0095] 본원에서 제공된 제형 및 방법은 추가로, 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 신생물성 질환의

치료제로서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0096] 세포자멸사를 유도하는 본원에서 제공된 제형 및 방법은 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 신생물에서 세포자멸사를 유도하는 화학요법제로서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0097] 차도를 유도하는 본원에서 제공된 제형 및 방법은 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 항-신생물 제제로서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0098] 본원에서 제공된 제형 및 방법은 추가로, 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 화학요법으로부터의 부작용의 예방 또는 치료에서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0099] 본원에서 제공된 제형 및 방법은 추가로, 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 방사선 요법으로부터의 부작용의 예방 또는 치료에서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0100] 뇌졸중을 치료하는 본원에서 제공된 제형 및 방법은 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 항-뇌졸중 제제 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0101] 류마티스성 관절염을 치료하는 본원에서 제공된 제형 및 방법은 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 항-류마티스제 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0102] 본원에서 제공된 항-파킨슨 제형 및 방법은 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 항-파킨슨 제제로서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0103] 본원에서 제공된 제형 및 방법은 또한, 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 전립선 비대증의 치료에서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0104] 본원에서 제공된 제형 및 방법은 추가로, 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 자가면역 장애의 치료에서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0105] 본원에서 제공된 제형 및 방법은 추가로, 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 손목골 증후군의 치료에서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0106] 본원에서 제공된 제형 및 방법은 추가로, 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 신장 질환의 치료에서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및

이들의 조합을 포함한다.

[0107] 절제를 유도하는 본원에서 제공된 제형 및 방법은 상기 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 절제 증가제로서 이용하고, 이 화합물은 이러한 설명의 모든 활성의 약제학적으로 허용가능한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 예견된 및 쉽게 제공된 복합체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체 및 전구약물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0108] 인간 대상체를 포함하는 넓은 범위의 포유동물 대상체는 본 발명의 제형 및 방법을 사용하는 치료에서 잘 받아들여진다. 이들 대상체는 비제한적으로 하기를 포함한다: 신생물성 질환 및 바이러스 질환 예컨대 HIV 및 AIDS를 포함하는 질환 또는 병태를 겪고 있는 개인, 뿐만 아니라 파킨슨병, 뇌졸중, 류마티스성 관절염, 화학요법으로부터의 부작용, 방사선 요법으로부터의 부작용, 전립선 비대증, 요실금, 중증 근무력증, 및 신장 질환을 앓고 있는 개인.

[0109] 치료를 잘 받아들이는 대상체는 하기가 있는 HIV+ 인간 및 다른 포유동물 대상체를 포함한다: 경구 병변, 피로, 피부 아구창, 열병, 식욕 결여, 설사, 아프타성 궤양, 흡수불량, 혈소판감소증, 체중 감소, 빈혈, 림프절 확대, 2차 병태 예컨대 미코박테리아 아비움 복합물에 대한 감소성 및 그것의 중증도, 살모넬라증, 매독, 신경매독, 결핵 (TB), 간균성 혈관종증, 아스페르길루스증, 캔디다증, 콕시디오이데스 진균증, 리스테리아증, 골반 염증성 질환, 버킷 림프종, 크립토코쿠스 수막염, 히스토플라마증, 카포시 육종, 림프종, 전신 비-호지킨 림프종 (NHL), 일차 CNS 림프종, 작은와포자충, 이소스포라증, 미포자충증, 주폐포자충 폐렴 (PCP), 톡소포자충증, 사이토메갈로바이러스 (CMV), 간염, 단순 포진, 대상포진, 인간 유두종 바이러스 (HPV, 성기 사마귀, 자궁경부암), 전염성 연속종, 구강모 백반증 (OHL), 및 진행 다초점 백색질뇌증 (PML).

[0110] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 효과적으로 제형되거나 HIV/AIDS 및/또는 관련된 장애를 치료하는데 효과적인 제제로서 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함하는, 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 HIV/AIDS 및 관련된 병태의 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적이다.

[0111] 후천성 면역 결핍 증후군 또는 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS 또는 Aids)은 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)에 의한 감염에 의해 야기된 면역계에 대한 손상으로부터 기인한 증상 및 감염의 수집이다. 면역계에 대한 손상으로 개인은 기회 감염 및 종양이 생기게 된다. AIDS 및 HIV의 치료가 바이러스의 진행 및 증상의 중증도를 느리게 하기 위해 존재할지라도, 공지된 치유법은 없다.

[0112] HIV는 인간 면역계 예컨대 CD4+ T 세포, 대식세포 및 수지상 세포의 구성요소에 주로 영향을 주는 레트로바이러스이다. CD4+T 세포가 파괴되고 그의 총 수가 혈액의 200 CD4+ T 세포/μL로 감소되거나 총 림프구의 분율로서 CD4+ T-세포의 백분율이 14% 미만으로 떨어질 때, 세포성 면역력은 잃게되고, 이로써 AIDS가 생긴다.

[0113] T_h1 및 T_h2 사이토카인 밸런스의 변화는 HIV 감염과 연관된 면역 조절장애의 원일일 수 있다는 것으로 현재 믿는다. T_h1 세포는 세포독성 T 세포의 증식을 자극하는 사이토카인을 생산한다. T_h2 세포는 건강한 사람에서 체액성 면역 반응의 활성화에 책임있는 사이토카인을 생산한다. HIV 감염에서 AIDS로의 진행은 T_h2 사이토카인 IL-4, IL-5 및 IL-10의 수준의 수반되는 증가와 함께 T_h1 사이토카인 IL-2, IL-12 및 IFN-γ의 수준의 감소를 특징으로 한다. (Clerci, Immunology Today, v. 14, 번호 3, p. 107-110, 1993; Becker, Virus Genes 28:1, 5-18 (2004)). 따라서 HIV 감염에 대한 내성 및/또는 AIDS으로의 진행에 대한 내성은 $T_h1>T_h2$ 우세에 의존할 수 있다

[0114] CD4+ 기억 T 세포의 분획은 HIV에 대한 통합된 전사적으로 불활성 프로바이러스를 함유한다. 이들 잠재성의 병원소는 활성화되어 활성 감염성 바이러스를 생산할 수 있고 그 다음 특이적 항원 또는 사이토카인에 의해 활성화된다. 이들 CD4 기억 T 세포의 반감기는, 말초 혈액 중 HIV 수준이 검출불가능할 때에도 HIV의 제거를 아주 어렵게 만들고 항레트로바이러스 요법의 확장된 계속을 필요로 하는 적어도 44 개월이다.

[0115] 프로스타틴, 12-데옥시포르볼 13-아세테이트, 비-종양 촉진 포르볼 에스테르는, 전하는 바에 따르면 HIV 유도 세포 사멸 및 바이러스 복제를 억제하기 위해 일부의 유효성을 보여주었다. 프로스타틴은 전하는 바에 따르면 만성적으로-감염된 세포주에서 활성화된 바이러스 발현을 활성화했고, 만성적으로-감염된 세포주에 대한 영향을 거의 갖지 않거나 그 영향이 없다. (Gulakowski, 등, Antiviral Research v. 33, 87-97 (1997); Williams, 등,

JBC v. 279, 번호 40, P. 42008-42017 (2004)). 프로스타틴은 종양-촉진 포르볼 에스테르 예컨대 TPA와는 상이한 독특한 생물학적 활성을 갖는 뚜렷이 다른 서브클래스의 단백질 키나아제 C 활성제를 대표한다.

[0116] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 추가로, 비제한적으로 하기를 포함한다: 혈액 악성종양/골수 장애, 예컨대 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수성 백혈병 아세포 발증, 골수이형성증, 골수증식성 증후군을 포함하는 백혈병을 포함하는, 고형 및 비-고형 암을 포함하는 신생물성 질환; 호지킨 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종; 피하 선암종; 난소 기형암종; 및 전립선암이 있는 포유동물 대상체. 일부 구현예에서, 그와 같은 암은 재발성 또는 난치성일 수 있다.

[0117] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 효과적으로 제형되거나 신생물성 질환을 치료하는데 효과적인 제제로서 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 신생물성 질환 및 그와 같은 질환의 증상의 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적인, 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0118] 신생물성 질환은 비정상 및 조절되지 않는 세포 분열에 의해 야기된 임의의 성장 또는 종양이고; 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 다른 부분으로 퍼질 수 있다. 그와 같은 성장은 악성 또는 양성, 고형 또는 비-고형일 수 있다.

[0119] 일부 구현예에서, 신생물성 질환은 혈액 신생물/골수 장애 예컨대 급성 골수 백혈병 (AML)일 수 있다. AML (또한 소위 급성 골수성 백혈병, 급성 골수아세포 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 및 급성 비림프구성 백혈병)은 성인에서 급성 백혈병의 가능 보편적인 유형이다. AML에서, 골수에 의해 생산된 줄기세포는 보통 골수아세포 (또는 골수 아세포)로 불리는 미성숙한 백혈구의 유형으로 발달한다. AML를 앓고 있는 개인에서, 이들 골수아세포는 건강한 백혈구로 성숙되지 않는다. 추가로, AML가 있는 개인의 줄기세포는 비정상 적혈구 또는 혈소판으로 발달할 수 있다. 정상 혈구의 부족은 감염, 빈혈, 및 용이한 출혈의 발생정도를 증가시킨다. 추가로, 백혈병 세포는 중추신경계 (뇌 및 척수), 피부, 및 잇몸을 포함하는 신체의 다른 부분으로 혈액의 외부로 퍼질 수 있다.

[0120] AML이 있는 환자의 평균 연령은 64 세 초과이다. 표준 화학치료제로 AML에 대해 치료된 60 세 초과의 환자는 미만 20% 미만의 차도 속도를 갖는다. 추가로, 선행된 혈액 장애 후 또는 백혈병유발성 화학요법/방사선 요법 후에 AML이 생긴 환자는 유사하게 좋지 못한 결과를 갖는다.

[0121] 화학요법은 항-신생물성 약물 또는 그와 같은 약물의 조합에 의한 암의 치료이다. 화학요법은 암성 세포에서 공통인 특성인 빠르게 분열하는 세포의 재생산을 부여하여 작용한다. 그러나 또한 빠르게 분열하는 건강한 세포와 암성 세포 사이를 활동적으로 구별하지 못하고 하기를 갖는다: 수많은 부작용 예컨대, 비제한적으로, 탈모증, 메스꺼움, 구토, 좋지 못한 식욕, 쓰라림, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 현기증, 피로, 변비, 경구 궤양, 가려운 피부, 박피, 신경 및 근육 나병, 청각 변화, 혈액 문제, 체중 감소, 설사, 면역억제, 타박상, 용이한 출혈 경향, 심장 손상, 간 손상, 신장 손상, 현기증 및 뇌병증.

[0122] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 추가로, 비제한적으로, 화학요법을 받고 있는 포유동물 대상체를 포함한다.

[0123] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 화학요법으로 인한 부작용을 예방하거나 치료하는데 효과적인 제제로서 효과적으로 제형되거나 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 화학요법으로 인한 부작용의 예방 또는 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적인, 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0124] 방사선 요법은 종양을 수축시키고 암세포를 죽이기 위해 고-에너지 방사선을 사용한다. 외부로, 내부적으로, 또는 전신으로 적용될 수 있다. 급성 또는 만성 부작용을 야기할 수 있다. 급성 부작용은 치료 동안에 일어나고, 및 만성 부작용은 치료 종류 후 몇 개월 또는 심지어 몇 년에 일어난다. 발달하는 부작용은 치료될 신체의 면적, 주어진 용량 / 1일, 총 주어진 용량, 환자의 일반적인 의학적 상태, 및 동시에 주어진 다른 치료제에 의

존한다. (국립 암 협회, 2011). 공통의 방사선 요법의 부작용은 습성 박리, 쓰라림, 설사, 메스꺼움, 구토, 식욕 상실, 변비, 가려운 피부, 박피, 입 및 목 상처, 부종, 불임, 섬유증, 탈모, 및 점막 건조이다.

[0125] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 추가로, 비제한적으로, 방사선 요법을 경험하는 포유동물 대상체를 포함한다.

[0126] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 방사선 요법으로 인한 부작용을 예방하거나 치료하는데 효과적인 제제로서 효과적으로 제형되거나 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 방사선 요법으로 인한 부작용의 예방 또는 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적인 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0127] 류마티스성 관절염은 미국 모집단의 약 1%에 영향을 미친다. 원인이 미공지되어 있지만, 유전적 및 환경적인 인자의 조합에 의해 야기된 것으로 현재 믿는다. 신체의 측면 모두 상의 관절에서 전형적으로 생기고 자가면역 질환으로 또한 간주되는 관절염의 만성 형태이다. 류마티스성 관절염에서, 면역계는 관절에서 유체 증강을 초래하는 활막을 부착하고, 이것은 통증 및 빈번하게 전신 염증을 야기한다. 증상은 상이한 사람에서 상이하게 존재하지만, 일반적으로 관절 통증, 경직성을 야기한다 - 특히 아침에 또는 장기간 동안 앉아있기, 관절 팽윤, 열병, 근육통, 관절의 염증, 및 류마티스성 결절 후에.

[0128] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라 추가로, 비제한적으로, 류마티스성 관절염이 있는 포유동물 대상체를 포함한다.

[0129] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 류마티스성 관절염의 증상을 예방하거나 치료하는데 효과적인 제제로서 효과적으로 제형되거나 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 류마티스성 관절염 및 그의 증상의 예방 또는 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적인, 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0130] 전세계적으로 4 내지 6 백만 명이 파킨슨병, 만성 및 진행성 신경퇴행성 뇌 장애를 앓고 있는 것으로 추정된다. 유전적 및 환경적인 계기 둘 모두를 갖는 것으로 믿어지지만, 정확한 원인은 미공지되어 있다. 많은 파킨슨병의 증상은 도파민의 결핍 및 낮은 노르에피네프린 수준에서서 기인한다. 그의 정확한 기능이 공지되어 있지만 루이체의 존재를 또한 특징으로 한다. 파킨슨병은 떨림, 운동완서, 강성, 언어 장애, 자세 불안정 및 치매를 특징으로 한다.

[0131] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라, 비제한적으로, 파킨슨병이 있는 포유동물 대상체를 포함한다.

[0132] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 파킨슨병을 예방하거나 치료하는데 효과적인 제제로서 효과적으로 제형되거나 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 파킨슨병 및 그의 증상의 예방 또는 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적인, 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0133] 전세계적인, 뇌졸중은 매년 총 5050 만명 사망의 440 만 명(9 퍼센트)에 책임있는 사망의 두 번째 주된 원인이다. (http://www.theuniversityhospital.com/ stroke/stats.htm University Hospital, Newark New Jersey, 2011). 뇌졸중 생존자의 90 퍼센트는 일부 유형의 손상을 겪고 있고 미국에서 성인 중 장애의 주된 원인이다. 뇌졸중은 뇌의 혈관이 차단되거나 파열될 때 일어난다. 산소 없이, 뇌 세포가 죽기 시작하면 얼굴, 팔 또는 다리의 갑작스러운 저림, 따끔거림, 약화 또는 동작의 상실을 야기한다. 갑작스러운 시력 변화, 말하기 곤란, 혼란, 걷기 또는 균형 문제 및 갑작스러운, 심각한 두통을 또한 야기할 수 있다. 뇌졸중 후, 개인은 하기를 겪을

수 있다: 마비, 공간 장애, 손상된 판단, 좌측 무시, 기억 상실, 언어상실증, 협응 및 균형 문제, 메스꺼움, 구토, 인지 손상, 지각 손상, 배향 손상, 동측반맹 및 충동성.

[0134] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라, 비제한적으로, 뇌졸중을 겪었거나 그 위험이 있는 포유동물 대상체를 포함한다.

[0135] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 뇌졸중의 영향을 예방하거나 치료하는데 효과적인 제제로서 효과적으로 제형되거나 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 뇌졸중 및 그의 증상의 예방 또는 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적인, 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0136] 전립선 비대증은 60대의 남자의 절반 초과 및 70 및 80 대의 90 퍼센트 만큼 많이 증상을 야기한다. 전립선이 확장됨에 따라, 그것을 둘러싼 조직의 층은 팽창을 멈추는데, 이것은 선(gland)이 요도를 압박하도록 한다. 방광 벽이 더 두껍고 과민해지고 소량의 소변을 함유할 때에도 수득하기 시작하고, 이것은 더 빈번한 배뇨를 야기한다. 결국, 방광은 약해지고 자체를 비어있게 하는 능력을 잃게 된다. (NIH 공보 번호 07-3012, 2006). 전립선 비대증의 가장 공통의 증상은, 특히 야간에 주저하는, 단속된, 약한 스트림; 긴급 및 누설 또는 방울떨어짐; 및 더 빈번한 배뇨가 된다. 추가 증상은 배뇨의 끝에서의 적하, 요폐, 방광의 불완전한 비우기, 실금, 소변 빈도, 배뇨 동반 통증, 피가 섞인 소변, 느려진 또는 지연된 배뇨, 또는 배뇨 압박감을 포함한다.

[0137] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라, 비제한적으로, 전립선 비대증을 겪었거나 그 위험이 있는 포유동물 대상체를 포함한다.

[0138] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 전립선 비대증을 예방하거나 치료하는데 효과적인 제제로서 효과적으로 제형되거나 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 전립선 비대증 및 그의 증상의 예방 또는 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적인, 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0139] 자가면역 장애는, 면역계가 건강한 신체 조직을 실수로 공격 및 파괴할 때 생기는 병태이다. 자가면역 장애가 있는 개인에서, 면역계는 건강한 신체 조직과 항원 사이의 차이를 말할 수 없다. 그 결과는 정상 신체 조직을 파괴하는 면역 반응이다. 중증 근무력증에서, 항체는 신체 자체의 단백질에 대항하여 지향된다. 자기항체는 근수축을 자극하는 신경전달물질 아세틸콜린에 대한 운동종판에서의 수용체인 니코틴 아세틸콜린 수용체(nAChR)에 대항하여 가장 통상적으로 작용한다. (Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science (1973) 180:871-2.) 중증 근무력증의 증상은 하수증, 복시, 언어 장애, 피로도, 근육 약화, 연하곤란, 또는 말더듬증을 포함한다.

[0140] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라, 비제한적으로, 자가면역 장애를 가지고 있거나 그 위험이 있는 포유동물 대상체를 포함한다.

[0141] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 중증 근무력증을 포함하는 자가면역 장애를 예방하거나 치료하는데 효과적인 제제로서 효과적으로 제형되거나 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 중증 근무력증을 포함하는 자가면역 장애 및 그의 증상의 예방 또는 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적인, 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0142] 손목골 증후군은, 팔뚝에서 손바닥으로 계속되는 중앙 신경이 손목에서 눌리거나 짜내질 때 생긴다. 때때로, 자극된 힘줄 또는 다른 팽윤으로부터의 두꺼워짐은 터널을 좁게 하고 중앙 신경의 압축을 야기한다. 결과는 팔을 방사상으로 돌릴 때 손 및 손목에서 통증, 약화, 또는 저림일 수 있고. 고통스로운 느낌이 다른 병태를 나타

낼 수 있을 지라도, 손목골 증후군은, 신체의 말초 신경이 압축되거나 외상을 받는 포획 신경병증으로 가장 공통적인 및 널리 공지되어 있다. (NIH 공보 번호 03-4898, 2002)

[0143] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라, 비제한적으로, 손목골 증후군을 가지고 있거나 그 위험이 있는 포유동물 대상체를 포함한다.

[0144] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 손목골 증후군을 예방하거나 치료하는데 효과적인 제제로서 효과적으로 제형되거나 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 손목골 증후군의 예방 또는 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적인, 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0145] 만성 신장 질환은 신장을 손상시키고 물 및 전해질의 균형을 조절하는 신장의 능력을 감소시키고, 인간 몸체에 필수적인 대사 폐기 및 분비 호르몬을 방출하는 병태이다. 신장 질환의 증상은 요실금, 증가된 소변 배출, 요독증, 및 소변감소증을 포함한다.

[0146] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라, 비제한적으로, 신장 질환을 가지고 있거나 그 위험이 있는 포유동물 대상체를 포함한다.

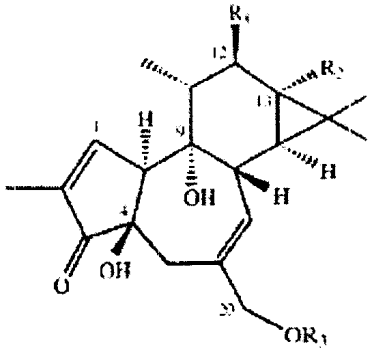
[0147] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 신장 질환을 예방하거나 치료하는데 효과적인 제제로서 효과적으로 제형되거나 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 신장 질환 및 그의 증상의 예방 또는 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적인, 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0148] 요실금은 공통의 및 종종 난처한 문제이다. 중증도는 기침 또는 재채기 시의 가끔 누설 소변으로부터, 완전한 조절의 상실의 범위일 수 있다. 요실금은 감염, 임신, 노화, 방광 결석, 전립선암, 방광암, 폐색, 전립선염, 자궁절제술, 및 약물치료를 포함하는 다양한 병태에 의해 야기될 수 있다. 일시적 또는 영구적일 수 있다.

[0149] 식 I의 포르볼 에스테르, 특히 TPA에 의한 치료를 잘 받아들이는 포유동물 대상체는, 본 발명의 방법에 따라, 비제한적으로, 요실금을 가지고 있거나 그 위험이 있는 포유동물 대상체를 포함한다.

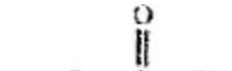
[0150] 본 발명의 방법 및 조성물 내에, 본원에서 개시된 바와 같은 식 I의 하나 이상의 포르볼 에스테르 화합물(들)은 요실금을 예방하거나 치료하는데 효과적인 제제로서 효과적으로 제형되거나 투여된다. 예시적인 구현예에서, TPA는 약제학적 제형 및 치료적 방법에서 유효 제제가 되는 예시적인 목적을 위해, 단독으로 또는 하나 이상의 부속 치료제(들)와 병용하여 실증된다. 본 개시내용은 추가로, 요실금 및 그의 증상의 예방 또는 치료에서 본 발명의 방법 및 조성물 내의 치료제로서 효과적인, 천연 또는 합성 화합물의 형태로 추가의, 약제학적으로 허용가능한 포르볼 에스테르 화합물을 제공하고, 이 화합물은 본원에서 개시된 화합물의 복합체, 유도체, 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 및 전구약물, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0151] 포르볼은 디테르펜의 타이글리안 패밀리의 천연, 식물-유도된 폴리사이클릭 알코올이다. *크로톤 티글리움*의 종자로부터 유도된 크로톤 오일의 가수분해 생성물로서 1934년에 먼저 단리되었다. 최대 극성 유기 용매 및 물에서 큰 가용성이 있다. 포르볼의 에스테르는 하기의 식 I의 일반적인 구조를 갖는다:



[0152]

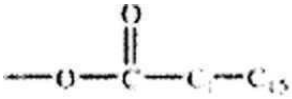
[0153] 식 I

[0154] 여기서 R_1 및 R_2는 수소;하이드록실, 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 그룹은 1 내지 15 개의 탄소 원자, , ,  및 그의 치환된 유도체를 함유하고 R_3은 수소, 또는 그의 치환된 유도체일 수 있다.

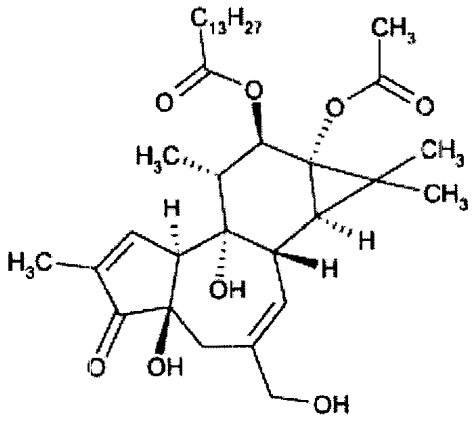
[0155] 용어 "저급 알킬" 또는 "저급 알케닐"는 본원에서 사용된 바와 같이, 1-7 탄소 원자를 함유하는 모이어티를 의미한다. 식 I의 화합물에서, 알킬 또는 알케닐 그룹은 곧은 또는 분지된 사슬일 수 있다. 일부 구현예에서, R_1 또는 R_2의 하나 또는 둘 모두는 장쇄 탄소 모이어티이다 (즉, 식 I은 데카노에이트 또는 미리스테이트이다).

[0156] 본원의 식의 알킬, 알케닐, 페닐 및 벤질 그룹은 비치환되거나 할로겐, 바람직하게는, 염소, 불소 또는 브롬; 니트로; 아미노 및 유사한 유형 라디칼로 치환될 수 있다.

[0157] 약초의 공급원 예컨대 *크로톤 티글리움*로부터의 임의의 제제 또는 추출물을 포함하는 포르볼 에스테르의 유기 및 합성 형태는, 본원의 구현예 내에서 사용하기 위해 포르볼 에스테르 (또는 포르볼 에스테르 유사체, 관련된 화합물 및/또는 유도체)를 포함하는 유용한 조성물로서 고려된다. 본원의 구현예 내에서 사용하기 위한 유용한 포르볼 에스테르 및/또는 관련된 화합물은 식 I에서 실증된 구조를 전형적으로 가질 것이지만, 그와 같은 화합물의 관능성으로 동등한 유사체, 복합체, 콘주게이트, 및 유도체가 본 발명의 범위 내에서 당해분야의 숙련가에 의해 또한 인정될 것이다.

[0158] 더 상세한 구현예에서, 상기 식 I에 따른 예시적인 구조 변형은 HIV 및 AIDS 및/또는 신생물성 질환을 치료 및/또는 예방하기 위해 유용한 후보 화합물을 제공하기 위해 선택될 것이고, 여기서: R_1 및 R_2 중 적어도 하나는 수소 이외의 것이고 R_3은 수소, 및 그의 치환된 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 하나의 구현예에서, R_1 또는 R_2는  이고, 나머지 R_1 또는 R_2는 이고, R_3는 수소이다.

[0159] 세포병리적 질환 예컨대 HIV 및 AIDS 및/또는 신생물성 질환, 특히 AML의 치료에 유용한 식 I의 포르볼 에스테르 화합물의 예시적인 구현예는 하기의 식 II에서 보여진 포르볼 12-미리스테이트-13-아세테이트 (PMA 또는 12-O-테트라데카노일-포르볼-13-아세테이트 (TPA) 로도 공지됨)에서 발견된다.

[0160] 

[0161] 식 II

[0162] 본 발명의 제형 및 방법 내의 추가 유용한 포르볼 에스테르 및 관련된 화합물 및 유도체는 비제한적으로 하기를 포함한다: 상기 화합물의 다른 약제학적으로 허용가능한 활성 염, 뿐만 아니라 상기 화합물의 활성 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 당화된 유도체, 용매화물, 수화물, 및/또는 전구약물. 본 발명의 조성물 및 방법 내에서 사용하기 위한 포르볼 에스테르의 추가 예시적인 형태는 비제한적으로 하기를 포함한다: 포르볼 13-부티레이트; 포르볼 12-데카노에이트; 포르볼 13-데카노에이트; 포르볼 12,13-디아세테이트; 포르볼 13,20-디아세테이트; 포르볼 12,13-디벤조에이트; 포르볼 12,13-디부티레이트; 포르볼 12,13-디데카노에이트; 포르볼 12,13-디헥사노에이트; 포르볼 12,13-디프로피오네이트; 포르볼 12-미리스테이트; 포르볼 13-미리스테이트; 포르볼 12,13,20-트리아세테이트; 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트; 12-데옥시포르볼 13-안젤레이트 20-아세테이트; 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트; 12-데옥시포르볼 13-이소부티레이트-20-아세테이트; 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트; 12-데옥시포르볼 13-페닐아세테이트 20-아세테이트; 12-데옥시포르볼 13-테트라데카노에이트; 포르볼 12-타이글리에이트 13-데카노에이트; 12-데옥시포르볼 13-아세테이트; 포르볼 12-아세테이트; 및 포르볼 13-아세테이트.

[0163] 본원의 포르볼 에스테르 조성물은 항-AIDS 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 포함하는 HIV- 및 AIDS-치료 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 포유동물 대상체에서 기회 감염을 포함하는 HIV, AIDS, 및/또는 HIV-관련된 증상의 예방 및/또는 치료에 효과적이다. "항-HIV", "항-AIDS", 또는 "AIDS 치료" 효과적인 양의 활성 화합물은 대상체에서 AIDS의 하나 이상의 증상을 측정가능하게 완화하고/거나 대상체에서 HIV 감염과 연관된 증상(들) 또는 병태(들)의 하나 이상을 완화하기 위해 치료적 개입의 명시된 기간에 걸쳐 단일 또는 다중 단위 복용 형태로 치료적으로 효과적이다. 예시적인 구현예 내에, 본 발명의 조성물은 HIV 감염에 취약한 인간 및 다른 포유동물 대상체에서 AIDS 또는 다른 HIV-관련된 병태의 증상을 완화하기 위해 치료 방법에서 효과적이다.

[0164] 본원의 포르볼 에스테르 조성물은 추가로, 항-신생물성 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 또는 유도체 화합물을 포함하는 화학치료 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 포유동물 대상체에서 암에 의해 야기된 악성종양 또는 증상의 유지 및 치료에 효과적이다. "화학치료", "항종양", "암 치료", "세포자멸사 유도", "차도 유도", "차도 유지" 효과적인 양의 활성 화합물은 대상체에서 악성종양의 증상의 하나 이상을 측정가능하게 완화하고/거나, 완화하다 대상체에서 악성종양과 연관된 증상(들) 또는 병태(들)의 하나 이상을 완화하기 위해 치료적 개입의 명시된 기간에 걸쳐, 단일 또는 다중 단위 복용 형태로, 치료적으로 효과적이다. 예시적인 구현예 내에, 본 발명의 조성물은 악성종양에 취약한 인간 및 다른 포유동물 대상체에서 신생물성 질환 관련된 병태의 증상을 완화하기 위한 치료 방법에서 효과적이다.

[0165] 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 화학요법의 부작용을 예방 또는 완화하기 위해 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 포함하는 화학보호 조성물을 포함한다. "화학보호", "항-염증성", "중성구 자극", "적혈구생성 자극", "뼈 흡수 억제", "골 보강", "항구토제", "통증 경감" 효과적인 양의 활성 화합물은 대상체에서 화학요법의 부작용의 하나 이상을 측정가능하게 완화하기 위해 치료적 개입의 명시된 기간에 걸쳐, 단일 또는 다중 단위 복용 형태로, 치료적으로 효과적이다. 예시적인 구현예 내에, 본 발명의 조성물은 화학 요법을 받은 인간 및 다른 포유동물 대상체에서 화학요법의 부작용을 완화하기 위한 치료 방법에서 하는데 효과적이다.

[0166] 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 방사선 요법의 부작용을 예방 또는 완화하기 위해 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 포함하는 방사선 요법 보호 조성물을 포함한다. "방사선 보호", "방사선보호", "항-팽윤", "세포보호", "항-점막염", "상피 자극", "항-섬유증", "혈소판 자극" 효과적인 양의 활성 화합물은 대상체

에서 화학요법의 부작용의 하나 이상을 측정가능하게 완화하기 위해 치료적 개입의 명시된 기간에 걸쳐, 단일 또는 다중 단위 복용 형태로 치료적으로 효과적이다. 예시적인 구현예 내에, 본 발명의 조성물은 방사선 요법을 받은 인간 및 다른 포유동물 대상체에서 방사선 요법의 부작용을 완화하기 위한 치료 방법에서 효과적이다.

[0167] 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 뇌졸중 손상을 경감 또는 예방하는 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 포함하는 뇌졸중 치료 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 포유동물 대상체에서 뇌졸중 또는 뇌졸중 관련된 증상 또는 후유증의 예방 및/또는 치료에 효과적이다. "뇌졸중 증가", "항-응고", "항콜레스테롤혈증", "혈관팽창", "항고혈압", 또는 "신경보호" 효과적인 양의 활성 화합물은 대상체에서 뇌졸중의 증상 또는 휴유증의 하나 이상을 측정가능하게 완화하기 위해 치료적 개입의 명시된 기간에 걸쳐, 단일 또는 다중 단위 복용 형태로, 치료적으로 효과적이다. 예시적인 구현예 내에, 본 발명의 조성물은 뇌졸중에 취약하거나 그것을 겪은 인간 및 다른 포유동물 대상체에서 뇌졸중의 증상 또는 뇌졸중의 휴유증을 예방 또는 완화하기 위한 치료 방법에서 효과적이다.

[0168] 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 추가로, 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 포함하는 파킨슨병 치료 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 포유동물 대상체에서 파킨슨병 또는 관련된 증상의 예방 및/또는 치료에 효과적이다.

[0169] "파킨슨병 증가", "도파민 증가", "카테콜-O-메틸 전이효소 억제", "방향족 L-아미노산 탈탄산효소 억제", "도파민 작용제", "신경보호", 또는 "항콜린성" 효과적인 양의 활성 화합물은 치료적 개입의 명시된 기간에 걸쳐, 단일 또는 다중 단위 복용 형태로, 대상체에서 파킨슨병의 증상의 하나 이상을 측정가능하게 완화 또는 예방하기 위해 치료적으로 효과적이다. 예시적인 구현예 내에, 본 발명의 조성물은 파킨슨병을 앓고 있거나 그 위험이 있는 인간 및 다른 포유동물 대상체에서 파킨슨병의 증상을 예방 또는 완화하기 위한 치료 방법에서 효과적이다.

[0170] 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 추가로, 효과적인 양의 식 I의 화합물의 포르볼 에스테르를 포함하는 전립선 비대증 치료 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 포유동물 대상체에서 전립선 비대증 또는 관련된 증상 또는 후유증의 예방 및/또는 치료에 효과적이다. "전립선 비대증 치료", "제2형 5-알파 환원효소 억제제", 또는 "근육이완제" 효과적인 양의 활성 화합물은 대상체에서 전립선 비대증의 증상 또는 휴유증의 하나 이상을 측정가능하게 완화하기 위해 치료적 개입의 명시된 기간에 걸쳐, 단일 또는 다중 단위 복용 형태로, 치료적으로 효과적이다. 예시적인 구현예 내에, 본 발명의 조성물은 전립선 비대증을 가지고 있거나 그 위험이 있는 인간 및 다른 포유동물 대상체에서 전립선 비대증의 증상 또는 후유증을 예방 또는 완화하기 위한 치료 방법에서 효과적이다.

[0171] 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 추가로, 항-류마티스성 효과적인 양의 식 I의 화합물의 포르볼 에스테르를 포함하는 류마티스성 관절염 치료 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 포유동물 대상체에서 류마티스성 관절염의 예방 및/또는 치료 또는 관련된 증상에 효과적이다. "항-류마티스성", "항-염증성", "면역억제", "TNF 억제", "항생제", "칼시뉴린 억제제", "피리미딘 합성 억제제", "5-LO 억제제", "항엽산제", "IL-1 수용체 길항제", 또는 " T 세포 상호자극 억제제" 효과적인 양의 활성 화합물은 대상체에서 류마티스성 관절염의 증상의 하나 이상을 측정가능하게 완화하기 위해 치료적 개입의 명시된 기간에 걸쳐, 단일 또는 다중 단위 복용 형태로, 치료적으로 효과적이다. 예시적인 구현예 내에, 본 발명의 조성물은 류마티스성 관절염을 가지고 있거나 그 위험이 있는 인간 및 다른 포유동물 대상체에서 류마티스성 관절염의 증상을 예방 또는 완화하기 위한 치료 방법에서 효과적이다.

[0172] 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 추가로, 자가면역 질환을 치료하는 효과적인 양의 식 I의 화합물의 포르볼 에스테르를 포함하는 자가면역 질환 치료 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 포유동물 대상체에서 자가면역 질환 예컨대 중증 근무력증 또는 관련된 증상 또는 후유증의 예방 및/또는 치료에 효과적이다. "자가면역 장애 증가", "중증 근무력증 증가", "면역억제성", "항체 억제", 또는 "항콜린에스테라아제" 효과적인 양의 활성 화합물은 대상체에서 자가면역 질환, 구체적으로 중증 근무력증의 증상 또는 휴유증의 하나 이상을 측정가능하게 완화하기 위해 치료적 개입의 명시된 기간에 걸쳐, 단일 또는 다중 단위 복용 형태로, 치료적으로 효과적이다. 예시적인 구현예 내에, 본 발명의 조성물은 중증 근무력증을 가지고 있거나 그 위험이 있는 인간 및 다른 포유동물 대상체에서 중증 근무력증의 증상을 예방 또는 완화하기 위한 치료 방법에서 효과적이다.

[0173] 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 추가로, 효과적인 양의 식 I의 화합물의 포르볼 에스테르를 포함하는 신장 질환 치료 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 포유동물 대상체에서 신장 질환 또는 관련된 증상 또는 후유증의 예방 및/또는의 치료에 효과적이다. "신장 질환 증가", "항콜린성", 또는 "항우울제" 효과적인 양의 활성 화합물은 대상체에서 실금을 포함하는 신장 질환의 증상 또는 휴유증의 하나 이상을 측정가능하게 완화하기 위해 치

료적 개입의 명시된 기간에 걸쳐, 단일 또는 다중 단위 복용 형태로, 치료적으로 효과적이다. 예시적인 구현예 내에, 본 발명의 조성물은 신장 질환을 가지고 있거나 그 위험이 있는 인간 및 다른 포유동물 대상체에서 신장 질환의 증상을 예방 또는 완화하기 위한 치료 방법에서 효과적이다.

[0174] 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 추가로, 효과적인 양의 식 I의 화합물의 포르볼 에스테르를 포함하는 요실금 치료 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 포유동물 대상체에서 요실금의 예방 및/또는 치료에 효과적이다. "절제 증가", "항콜린성", "항생제", 또는 "항우울제" 효과적인 양의 활성 화합물은 대상체에서 요실금의 증상의 하나 이상을 측정가능하게 완화하기 위해 치료적 개입의 명시된 기간에 걸쳐, 단일 또는 다중 단위 복용 형태로, 치료적으로 효과적이다. 예시적인 구현예 내에, 본 발명의 조성물은 신장 질환을 가지고 있거나 그 위험이 있는 인간 및 다른 포유동물 대상체에서 요실금의 증상을 예방 또는 완화하기 위한 치료 방법에서 효과적이다.

[0175] 화학치료, 화학적보호제, 방사선보호제, 뇌졸중 경감, 파킨슨병 치료, 전립선 비대증 치료, 류마티스성 관절염 치료, 항-노화, 신장 질환 치료, 절제 증가, 자가면역 질환 치료, 및 HIV 치료를 포함하는 포르볼 에스테르 치료 본 발명의 조성물은 전형적으로, 효과적인 양 또는 단위 복용량의 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 포함하고, 이 화합물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 비히클, 유화제, 안정제, 보존제, 완충제, 및/또는 다른 첨가물과 함께 제형될 수 있고, 이들은 안정성, 전달, 흡수, 반감기, 효능, 약동학, 및/또는 약력학을 향상시키고, 불리한 부작용을 감소시키거나, 약제학적 용도에 대한 다른 이점을 제공할 수 있다. of 효과적인 양의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물 (예를 들면, 효과적인 농도/양의 TPA, 또는 TPA의 선택된 약제학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 다형체 및/또는 전구약물을 포함하는 단위 투여량)은 임상적 및 환자-특이적 인자에 따라, 당해분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 것이다. 인간을 포함하는 포유동물 대상체에 투여하기 위한 활성 화합물의 적당한 효과적인 단위 복용량은, 약 10 내지 약 1500 μg, 약 20 내지 약 1000 μg, 약 25 내지 약 750 μg, 약 50 내지 약 500 μg, 약 150 내지 약 500 μg, 약 125 μg 내지 약 500 μg, 약 180 내지 약 500 μg, 약 190 내지 약 500 μg, 약 220 내지 약 500 μg, 약 240 내지 약 500 μg, 약 260 내지 약 500 μg, 약 290 내지 약 500 μg의 범위일 수 있다. 어떤 구현예에서, 질환을 치료하는 효과적인 복용량의 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물은 더 좁은 범위의, 예를 들면, 10 내지 25 μg, 30-50 μg, 75 내지 100 μg, 100 내지 300 μg, 또는 150 내지 500 μg 내에서 선택될 수 있다. 이들 및 다른 효과적인 단위 복용량은 단일 용량, 또는 다중 매일, 매주 또는 매달 용량으로, 예를 들면 투여된 1 내지 5, 또는 2 내지 3, 용량 / 일, / 주, 또는 / 개월을 포함하는 복용 레지멘으로 투여될 수 있다. 하나의 구현예에서, 10 내지 30 μg, 30 내지 50 μg, 50 내지 100 μg, 100 내지 300 μg, 또는 300 내지 500 μg의 복용량은 1, 2, 3, 4, 또는 5 회 / 1일 투여된다. 더 상세한 구현예에서, 50-100 μg, 100-300 μg, 300-400 μg, 또는 400-600 μg의 복용량은 1일 1회 또는 2회 투여된다. 추가 구현예에서, 50-100 μg, 100-300 μg, 300-400 μg, 또는 400-600 μg의 복용량은 하루 걸러 투여된다. 대안적인 구현예에서, 복용량은 체중을 기준으로 계산될 수 있고, 예를 들면, 약 0.5μg/m^2 내지 약 300μg/m^2 / 1일, 약 1 μg/m^2 내지 약 200 μg/m^2, 약 1 μg/m^2 내지 약 187.5 μg/m^2 / 1일, 약 1 μg/m^2 / 1일 내지 약 175 μg/m^2 / 1일, 약 1 μg/m^2 / 1일 내지 약 157 μg/m^2 / 1일 약 1 μg/m^2 내지 약 125 μg/m^2 / 1일, 약 1 μg/m^2 내지 약 75 μg/m^2 / 1일, 1 μg/m^2 내지 약 50/ μg/m^2 / 1일, 2 μg/m^2 내지 약 50 μg/m^2 / 1일, 2 μg/m^2 내지 약 30 μg/m^2 / 1일 또는 3 μg/m^2 내지 약 30 μg/m^2 / 1일의 양으로 투여될 수 있다.

[0176] 다른 구현예에서, 복용량은 덜 빈번하게, 예를 들면, 0.5μg/m^2 내지 약 300μg/m^2 하루 걸러, 약 1 μg/m^2 내지 약 200 μg/m^2, 약 1 μg/m^2 내지 약 187.5 μg/m^2 하루 걸러, 약 1 μg/m^2 내지 약 175 μg/m^2 하루 걸러, 약 1 μg/m^2 / 1일 내지 약 157 μg/m^2 하루 걸러 약 1 μg/m^2 내지 약 125 μg/m^2 하루 걸러, 약 1μg/m^2 내지 약 75 μg/m^2 하루 걸러, 1 μg/m^2 내지 약 50μg/m^2 하루 걸러, 2 μg/m^2 내지 약 50 μg/m^2 하루 걸러, 2 μg/m^2 내지 약 30 μg/m^2 / 1일 또는 3 μg/m^2 내지 약 30 μg/m^2 / 1일 투여될 수 있다. 추가 구현예에서, 복용량은 임상적 및 환자-특이적 인자에 따라, 단 주말에, 단지 다른 치료 계획과 협력하여, 연속되는 일에, 또는 임의의 적절한 복용 계획으로 3 회/주, 4 회/주, 5 회/주 투여될 수 있다.

[0177] 세포병리적 질환을 치료하는 식 I의 포르볼 에스테르 화합물의 효과적인 양 (AIDS 치료, HIV 예방, HIV 치료, HIV 병원소 활성화, Th1 사이토카인 증가, ERK 인산화 유도, 화학치료, 항종양, 암 치료, 차도 유도, 차도 유지, 세포자멸사를 유도하는 효과적인 양)을 포함하는 본 발명의 조성물의 전달의 양, 시점 및 방식은, 예방적

또는 치료적 투여이든지 개인의 체중, 연령, 성별, 및 병태, 세포병리적 질환 및/또는 관련된 증상의 중증도와 같은 인자에 따라 개별적인 기준으로, 및 약물 전달, 흡수, 반감기를 포함하는 약동학, 및 효능에 영향을 주는 것으로 공지된 다른 인자를 기준으로 일상적으로 조정될 것이다.

[0178] 본 발명의 질환을 치료하는 (대안적으로, "AIDS 치료", "HIV 치료", "HIV 예방", "HIV 병원소 활성화", 또는 "Th1 사이토카인, "ERK 인산화 유도", "화학치료", "항종양", "암 치료", "세포자멸사 유도", "차도 유도", "차도 유지", "화학보호", "항-염증성", "중성구 자극", "적혈구생성 자극", "뼈 흡수 억제", "골 보강", "항구토제", "통증 경감", "방사선 보호", "항-팽윤", "세포보호", "항-점막염", "상피 자극", "항-섬유증", "혈소판 자극", "뇌졸중 증가", "항-응고", "항콜레스테롤혈증", "혈관팽창", "항고혈압", "파킨슨병 증가", "도파민 증가", "카테콜-O-메틸 전이효소 억제", "방향족 L-아미노산 탈탄산효소 억제", "도파민 작용제", "신경보호", "항콜린성", "전립선 비대증 치료", "제2형 5-알파 환원효소 억제제", "근육 이완제", "항-류마티스성", "항-염증성", "면역억제", "TNF 억제", "항생제", "칼시뉴린 억제제", "피리미딘 합성 억제제", "5-LO 억제제", "항엽산제", "IL-1 수용체 길항제", " T 세포 상호자극 억제제", "자가면역 장애 증가", "중증 근무력증 증가", "면역억제성", "항체 억제", "항콜린에스테라아제" "신장 질환 증가", "절제 증가", "항우울제") 제형을 위한 효과적인 용량 또는 다중-용량 치료 계획은 대상체에서 AIDS 또는 신생물성 질환 예컨대 암 및 관련된 기회 질환, 뇌졸중, 자가면역 질환, 신장 질환, 요실금, 파킨슨병, 손목골 증후군, 또는 전립선 비대증을 포함하는 질환의 증상을 실질적으로 예방 또는 완화하고/거나, 대상체에서 AIDS, 신생물성 질환 예컨대 암, 뇌졸중, 자가면역 질환, 노화, 요실금, 신장 질환, 파킨슨병, 손목골 증후군, 전립선 비대증, 화학요법 치료, 또는 방사선 치료와 연관된 하나 이상의 증상을 실질적으로 예방 또는 완화하는데 필요하고 충분한 최소 복용 레지멘과 비슷하도록 대개는 선택될 것이다. 복용량 및 투여 프로토콜은 며칠 또는 심지어 1 이상 주 또는 년의 과정에 걸쳐 반복된 복용 요법을 종종 포함할 것이다. 효과적인 치료 레지멘은 일, 주, 개월 또는 심지어 년의 과정에 걸쳐 지속되는 1일 또는 다중-용량 / 1일 기준으로 투여된 예방적 복용량을 또한 수반할 수 있다.

[0179] 다양한 검정 및 모델 시스템은 세포병리적 질환의 치료의 치료적 유효성을 결정하기 위해 쉽게 이용될 수 있다. 예를 들면 HIV 또는 AIDS의 치료에서 유효성은 당해분야의 숙련가에게 공지된 유효성을 결정하는 다른 방법 중에서 바이러스 부하의 감소, CD4 수의 증가, CD3 수의 증가, IL-2 및 IFN 생산의 증가, IL-4 및 IL-10 생산의 감소, 및 AIDS의 증상 또는 제거에 의해 실증될 수 있다.

[0180] 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은, 예를 들면, HIV 항체, 바이러스 부하, CD4 수준, CD8 수, 및 CD3 수에 대한 혈액 검사를 통해 실증될 수 있다. CD4의 정상 수준은 보통 600 내지 1200 / 마이크로리터, 또는 림프구의 32-68%이다. 350 미만의 CD4 수를 갖는 개인은 약화된 면역계를 갖는다. 200 미만의 CD4 수를 갖는 개인은 AIDS를 갖는 것으로 간주된다. 건강한 개인에서 CD8 수준은 일반적으로 150 내지 1000 / 마이크로리터이다. 건강한 개인에서 CD3 수준은 일반적으로 약 885 내지 2270 / 마이크로리터이다. CD3, CD4 및 CD8 세포의 수준은, 예를 들면, 유세포측정을 사용하여 측정될 수 있다. 효과적인 양의 본 발명의 조성물은 CD3, CD4 및 CD8 양성 세포의 수준을 적어도 10%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과 감소, 최대 75-90%, 또는 95% 또는 그 초과까지 증가시킬 것이다. 효과적인 양은 각 유형의 당단백질에 대한 최적의 카테고리 쪽으로 개인의 CD3, CD4 및 CD8 프로파일을 또한 이동시킬 것이다.

[0181] 개인은 베타$_2$-마이크로글로불린 (beta$_2$-M) 검사를 사용하여 또한 평가될 수 있다. 베타$_2$-마이크로글로불린은, 세포가 사멸할 때 혈액으로 방출될 단백질이다. 상승하는 베타 $_2$ -M 혈액 수준은 AIDS의 진행을 측정하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물의 효과적인 양은 베타$_2$-M의 양의 증가의 감소 또는 중단으로 이어질 것이다.

[0182] 유효성은 일반 혈액 검사 (CBC)를 사용하여 추가로 실증될 수 있다. CBC에서 취해진 측정은 백혈구 수 (WBC), 적혈구 수 (RBC), 적혈구 분포 폭, 적혈구용적률, 및 헤모글로빈의 양을 포함한다. CBC에서의 특이적 AIDS-관련된 징후는 낮은 적혈구용적률, 혈소판의 수의 급격한 감소, 및 낮은 수준의 중성구를 포함한다. 효과적인 양의 본 발명의 조성물은 일반 혈액 검사에서의 측정된 수준을 10%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과 증가, 최대 75-90%, 또는 95% 또는 그 초과까지 증가시킬 것이다. 효과적인 양은 각 유형의 단백질에 대한 최적의 카테고리 쪽으로 개인의 혈액 단백질을 또한 이동시킬 것이다.

[0183] 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 하기를 비제한적으로 포함하는, HIV 또는 AIDS의 증상의 감소에 의해 또한 실증될 수 있다: 경구 병변, 피로, 피부 아구창, 열병, 식욕 결여, 설사, 아프타성 궤양, 흡수불량, 혈소판 감소증, 체중 감소, 빈혈, 및 림프절 확대.

[0184] 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 하기의 예와 같은 2차 또는 기회 병태에 대한 감수성 및 그것의 중증도의

증가에 의해 또한 실증될 수 있다: 미코박테리아 아비움 복합체, 살모넬라증, 매독, 신경매독, 결핵 (TB), 간균성 혈관종증, 아스페르길루스증, 캔디다증, 콕시디오이데스 진균증, 리스테리아증, 골반 염증성 질환, 버킷 림프종, 크립토코쿠스 수막염, 히스토플라마증, 카포시 육종, 림프종, 전신 비-호지킨 림프종 (NHL), 일차 CNS 림프종, 작은와포자충, 이소스포라증, 미포자충증, 주폐포자충 폐렴 (PCP), 톡소포자충증, 사이토메갈로바이러스 (CMV), 간염, 단순 포진, 대상포진, 인간 유두종 바이러스 (HPV, 성기 사마귀, 자궁경부암), 전염성 연속종, 구강모 백반증 (OHL), 및 진행 다초점 백색질뇌증 (PML).

[0185] 유효성은 HIV-감염된 대상체에서 검출가능한 HIV의 감소; 정상 T 세포수의 유지; 또는 정상 p24 항원 수준의 유지에 의해 추가로 실증될 수 있다.

[0186] 신생물성 질환의 치료에서의 유효성은 하기의 예와 같은 수많은 방법에 의해 또한 측정될 수 있다: 비제한적으로, ECOG 성능 척도, 카르노프스키 성능 척도, 현미경적 시험 of 혈구, 골수 흡인 및 생검, 세포유전적 분석, 생검, 면역표현형검사, 혈액 화학 연구, 일반 혈액 검사, 림프절 생검, 말초 혈액 도말표본, 종양 또는 병변의 시각적 분석, 또는 당해분야의 숙련가에게 공지된 악성종양 및 종양 진행을 평가 및/또는 측정하는 임의의 다른 방법.

[0187] 예를 들면, 혈액 악성종양/골수 장애의 치료에서의 본원의 조성물 및 방법의 유효성은 절대적인 중성구 수 (ANC)를 사용하여 평가될 수 있다. 정상 ANC는 1,500 내지 8,000/mm^3이다. 혈액 악성종양/골수 장애을 앓고 있는 개인은 빈번하게 1500/mm^3 미만의 ANC를 가지며, 심지어 500/mm^3 미만의 수준에 도달할 수 있다. 효과적인 양의 본원의 조성물 및 방법은 개인의 ANC를 10%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과 증가, 최대 75-90%, 또는 95% 또는 그 초과까지 증가시킬 것이다. 효과적인 양은 ANC 수준을 1500/mm^3 초과로 증가시킬 수 있다.

[0188] 혈액 악성종양/골수 장애의 치료에서의 본원의 조성물 및 방법의 유효성은, 예를 들면, 혈소판 수를 사용하여 추가로 평가될 수 있다. 혈소판 수는 정상적으로는 150,000 내지 450,000 혈소판 / 마이크로리터 (x 10-6/리터)이다. 혈액 악성종양/골수 장애를 앓고 있는 개인은 100,000 미만의 혈소판 수 / 마이크로리터를 가질 수 있다. 효과적인 양의 본원의 조성물 및 방법은 개인의 혈소판 수를 10%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과 증가, 최대 75-90%, 또는 95% 또는 그 초과까지 증가시킬 것이다. 효과적인 양은 혈소판 수준을 100,000 / 마이크로리터 초과로 증가시킬 수 있다.

[0189] 혈액 악성종양/골수 장애의 치료에서의 본원의 조성물 및 방법의 유효성은, 예를 들면, 골수아세포의 수를 증가시켜서 추가로 평가될 수 있다. 골수아세포는 증상적으로 골수에서 세포의 5% 미만을 대표하지만 순환 혈액에 존재해서는 안 된다. 효과적인 양의 본원의 조성물 및 방법은 골수아세포의 수를 10%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과까지 감소시킬 것이다. 효과적인 양은 골수아세포를 5% 미만으로 감소시킬 수 있다.

[0190] 혈액 악성종양/골수 장애의 치료에서의 본원의 조성물 및 방법의 유효성은 아우어 로드(auer rod)의 존재에서 골수아세포를 시험하여 추가로 평가될 수 잇다. 효과적인 양의 본 발명의 조성물은 가시적인 아우어의 수를 아우어 로드의 10%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과에서 최대 완전한 제거까지 감소시킬 것이다.

[0191] 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 하기를 비제한적으로 포함하는 신생물성 질환을 앓고 있는 대상체의 증상의 감소에 의해 또한 실증될 수 있다: 빈혈; 만성 피로; 과도한 또는 용이한 출혈, 예컨대 코, 잇몸, 및 피부 아래 출혈; 용이한 타박상, 특히 원인 불명의 타박상; 숨가쁨; 점상출혈; 회귀열; 팽윤된 잇몸; 느린 상처 치유; 골 및 관절 불편; 반복되는 감염; 체중 감소; 가려움; 식은땀; 림프절 팽윤; 열병; 복통 및 불편; 시력 방해; 기침; 식욕 상실; 가슴 통증; 삼키기 어려움; 얼굴, 목 및 손의 팽윤; 빈번한 방뇨 필요, 특히 야간에; 개시 배뇨 또는 소변 자제의 어려움; 약한 또는 단속된 소변 줄기; 고통스로운 또는 따가운 배뇨; 발기 어려움; 고통스로운 사정; 소변 또는 정액 중 혈액; 등 아래, 엉덩이, 또는 대퇴 상부의 빈번한 통증 또는 경직성; 및 약화.

[0192] 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 하기를 비제한적으로 포함하는 화학요법적 치료의 증상의 감소에 의해 또한 실증될 수 있다: 비제한적으로, 탈모증, 메스꺼움, 구토, 좋지 못한 식욕, 쓰라림, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 현기증, 피로, 변비, 경구 궤양, 가려운 피부, 박피, 신경 및 근육 나병, 청각 변화, 혈액 문제, 체중 감소, 설사, 면역억제, 타박상, 용이한 출혈 경향, 심장 손상, 간 손상, 신장 손상, 현기증 및 뇌병증.

[0193] 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 유사한 방사선요법 치료를 받았던 다른 사람과 비교하여 습성 박리, 쓰라림, 설사, 메스꺼움, 구토, 식욕 상실, 변비, 가려운 피부, 박피, 입 및 목 상처, 부종, 불임, 섬유증, 탈모, 및 점막 건조를 비제한적으로 포함하는 방사선 요법을 동반하는 증상의 감소에 의해 또한 실증될 수 있다.

[0194] 류마티스성 관절염의 치료에서의 유혀성은, 예를 들면, 이하의 실시예 30에서 기재된 콜라겐-유도된 관절염, 프리스탄 유도된 관절염, 아쥬반트 유도된 관절염, 연쇄상구균 세포벽 유도된 관절염, 난백알부민 유도된 관절염, 항원 유도된 관절염, 또는 모델을 포함하는 다양한 동물 모형의 사용을 통해 실증될 수 있다.

[0195] 류마티스성 관절염의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 하기를 비제한적으로 포함하는 류마티스성 관절염의 증상의 감소에 의해 또한 실증될 수 있다: 관절 통증, 경직성 - 특히 아침에 또는 장기간 동안 앉아있기, 관절 팽윤, 열병, 근육통, 관절의 염증, 및 류마티스성 결절 후에.

[0196] 류마티스성 관절염의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 적혈구 침강 속도의 변화에 의해 또한 실증될 수 있다. 류마티스성 관절염이 있는 개인은 빈번하게 상승된 수준의 적혈구 침강을 갖는다. 효과적인 양의 본 발명의 조성물은 적혈구 침강의 수준을 적혈구 침강의 초기 진단 수준에 대해 10%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과까지 감소시킨다. 유효성은 류마티스성 인자 및 항-사이클릭 시트룰린화된 항체의 수준의 변화에 의해 또한 실증될 수 있다.

[0197] 파킨슨병의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 하기를 비제한적으로 포함하는, 파킨슨병의 증상의 감소에 의해 실증될 수 있다: 떨림, 운동완서, 강성, 언어 장애, 자세 불안정 및 치매. 파킨슨병의 치료에서의 본 발명의 포르볼 에스테르 화합물의 유효성은 도파민 및/또는 노르에피네프린 수준의 증가에 의해 추가로 실증될 수 있다. 그와 같은 수준은 정상 수준의 10%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과 증가, 최대 75-90%, 또는 95% 또는 그 초과 증가시킬 수 있다.

[0198] 파킨슨병의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 루이체의 존재의 감소에 의해 추가로 실증될 수 있다. 유효성은 동물 모형, 예컨대 MPTP 유도된 파킨슨, 레테논 유도된 파킨슨, 수술로 유도된 파킨슨, 파라콰트 유도된 파킨슨, 6-OHDA 유도된 파킨슨, 또는 α-시누클레인 과발현 마우스의 사용을 통해 또한 실증될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법의 사용은 이들 모델에서 발현된 파킨슨병의 증상을 대조군 동물에 대해 0%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과 감소시킬 것이다.

[0199] 뇌졸증의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 실시예 22에서 보여진 일시적 중뇌동맥 폐색, 실시예 21에서 보여진 영구적 중뇌동맥 폐색, 혈관내 필라멘트 중뇌동맥 폐색, 실시예 20에서 보여진 색전성 중뇌동맥 폐색, 동맥 및 정맥의 엔도텔린-1 -유도된 수축, 또는 뇌피질 광혈전증을 포함하는 다양한 모델 시스템을 사용하여 실증될 수 있다. 본 발명의 포르볼 에스테르 조성물의 사용은 모델 시스템에 의해 드러난 증상을 대조군 동물에 대해 0%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과까지 감소시킬 것이다.

[0200] 뇌졸중의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 뇌졸중을 앓은 개신에서 드러난 증상의 감소에 의해 추가로 실증될 수 있다. 그와 같은 증상은 비제한적으로 하기를 포함한다: 마비, 공간 장애, 손상된 판단, 좌측 무시, 기억 상실, 언어상실증, 협응 및 균형 문제, 메스꺼움, 구토, 인지 손상, 지각 손상, 배향 손상, 동측반맹 및 충동성. 본 발명의 포르볼 에스테르 조성물의 사용은 개인에 의해 나타낸 증상을 초기 상태를 넘어서 0%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과 감소까지 감소시킬 것이다.

[0201] 전립선 비대증의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 하기를 비제한적으로 포함하는 전립선 비대증과 연관된 증상의 감소에 의해 실증될 수 있다: 주저하는, 단속된, 약한 스트림; 긴급 및 누설 또는 방울떨어짐; 더 빈번한 배뇨; 배뇨의 끝에서의 적하; 요폐; 방광의 불완전한 비우기; 실금; 소변 빈도; 배뇨 동반 통증; 피가 섞인 소변; 느려진 또는 지연된 배뇨; 또는 배뇨 압박감. 본 발명의 포르볼 에스테르 조성물의 사용은 개인에 의해 나타낸 증상을 초기 상태를 넘어서 0%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과 감소까지 감소시킬 것이다.

[0202] 전립선 비대증의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 다양한 시험 예컨대 잔뇨량 검사, 압력 유동 연구 또는 세포검사의 사용을 통해 추가로 실증될 수 있다. 본 발명의 포르볼 에스테르 조성물의 사용은 잔류 소변의 양을 감소시키거나, 압력 유동을 포르볼 에스테르 화합물에 의한 치료 전의 결과를 넘어서 0%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과까기 증가시킬 것이다.

[0203] 중증 근무력증의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 하기를 비제한적으로 포함하는, 중증 근무력증과 연관된 증상의 감소에 의해 실증될 수 있다: 하수증, 복시, 언어 장애, 피로도, 근육 약화, 연하곤란, 또

는 말더듬증. 본 발명의 포르볼 에스테르 조성물의 사용은 개인에 의해 나타낸 증상을 초기 상태를 넘어서 0%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과 감소까지 감소시킬 것이다.

[0204] 중증 근무력증의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 텐실론 검사 또는 빙(ice) 시험, 신경 전도 연구, 단일 섬유 EMG, 또는 혈청 항체의 아세틸콜린 수용체로의 검출을 사용하여 또한 측정될 수 있다. 유효성은 완전한 프로이트 아쥬반트에서 어뢰 칼리포르니카 아세틸콜린 수용체 (AChR)로 동물을 면역화하는 것과 같이 중증 근무력증의 동물 모형을 사용하여 추가로 측정될 수 있다. 본 발명의 포르볼 에스테르 조성물의 사용은 개인에 의해 나타낸 증상을 초기 상태 및/또는 대조군을 넘어서 0%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과 감소까지 감소시킬 것이다.

[0205] 손목골 증후군의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 팔을 방사상으로 흔들 때의 손 및 손목에서의 통증, 약화, 또는 저림을 비제한적으로 포함하는 손목골 증후군과 연관된 증상의 감소에 의해 실증될 수 있다. 본 발명의 포르볼 에스테르 조성물의 사용은 개인에 의해 나타낸 증상을 초기 상태를 넘어서 0%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과 감소까지 감소시킬 것이다.

[0206] 신장 질환의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 요실금, 증가된 소변 배출, 요독증, 또는 소변감소증을 비제한적으로 포함하는 신장 질환과 연관된 증상의 감소에 의해 실증될 수 있다. 본 발명의 포르볼 에스테르 조성물의 사용은 개인에 의해 나타낸 증상을 초기 상태를 넘어서 0%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과 감소까지 감소시킬 것이다.

[0207] 요실금의 치료에서의 본 발명의 조성물 및 방법의 유효성은 요실금과 연관된 증상의 감소에 의해 실증될 수 있다. 본 발명의 포르볼 에스테르 조성물의 사용은 개인에 의해 나타낸 증상을 초기 상태를 넘어서 0%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과, 최대 75-90%, 96% 또는 그 초과 감소까지 감소시킬 것이다.

[0208] 본원에서 기재된 각각의 명시된 병태에 대해, 시험 대상체는, 위약-치료된 또는 다른 적당한 대조군 대상체와 비교하여 대상체에서 질환, 또는 관련된 질환 또는 병태에 의해 야기되거나 그것과 연관된 하나 이상의 증상(들)에서 10%, 20%, 30%, 50% 또는 그 초과 감소, 최대 75-90%, 또는 96% 또는 그 초과, 감소를 보여줄 것이다.

[0209] 본 발명의 추가 측면 내에, 조합 질환 치료 ("AIDS 증가", "HIV 예방", "HIV 증가", "HIV 병원소 활성화", "Th1 사이토카인 증가", "ERK 인산화 유도", "세포자멸사 유도", "화학치료", "항종양", "암 증가", "차도 유도", "차도 유지", "화학보호", "항-염증성", "중성구 자극", "적혈구생성 자극", "뼈 흡수 억제", "골 보강", "항구토제", "통증 경감", "방사선 보호", "항-팽윤", "세포보호", "항-점막염", "상피 자극", "항-섬유증", "혈소판 자극", "뇌졸중 증가", "항-응고", "항콜레스테롤혈증", "혈관팽창", "항고혈압", "실금 증가", "파킨슨병 증가", "도파민 증가", "카테콜-O-메틸 전이효소 억제", "방향족 L-아미노산 탈탄산효소 억제", "도파민 작용제", "신경보호", "항콜린성", "전립선 비대증 치료", "제2형 5-알파 환원효소 억제제", "근육 이완제", "항-류마티스성", "항-염증성", "면역억제", "TNF 억제", "항생제", "칼시뉴린 억제제", "피리미딘 합성 억제제", "5-LO 억제제", "항엽산제", "IL-1 수용체 길항제", " T 세포 상호자극 억제제", "자가면역장애 증가", "중증 근무력증 증가", "항체 억제", "항콜린에스테라아제" "신장 질환 증가", "항우울제") 제형 및 협응 투여 방법이 제공되고, 이 제형 및 방법은 조합된, 다중-활성 질환 치료 조성물 또는 협응 치료 방법을 얻기 위해 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 함께 조합하여 제형되거나 그것이 대등하게 투여된 효과적인 양의 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 및 하나 이상의 2차 또는 부속 제제(들)를 이용한다.

[0210] 본 문맥에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 하나 이상의 2차 항-AIDS 제제(들)와 함께, 또는 선택된 조합 제형 또는 협응 치료 계획에서 표적화된 (또는 연관된) 질환, 상태 및/또는 증상(들)의 치료 또는 예방에서 유용한 하나 이상의 부속 치료제(들)와 함께 식 I의 포르볼 에스테르를 이용한다. 본 발명의 대부분의 조합 제형 및 협응 치료 방법에 대해, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물은 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제(들)과 함께 제형되거나, 대등하게 투여되어, 대상체에서 HIV/AIDS 및/또는 기회 또는 2차 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상(들)를 예방 또는 치료하는데 병용하여 효과적이거나 대등하게 유용한 조합된 제형 또는 협응 치료 방법을 산출한다. 본 문맥에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을, 예를 들면 하기로부터 선택된 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다: 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르, 넬피나비르, 아타자나비르, 다루나비르, 포삼프레나비르, 티프라나비르 및 암프레나비르를 비제한적으로 포함하는 프로테아제 억제제; 지도부딘, 디다노신, 스타부딘, 라미부딘, 잘시타빈, 엠트리시타빈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, AVX754 및 아바카비르를 비제한적으로 포함하는 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제; 네바리핀, 델라비르딘, 칼라놀라이드 A, TMC125 및 에파비렌즈를 비제한적으

로 포함하는 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제; 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 라미부딘/지도부딘, 아바카비르/라미부딘, 아바카비르/라미부딘/지도부딘, 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 설파메톡사졸/트리메토프림, 및 로피나비르/리토나비르를 비제한적으로 포함하는 복합약; 엔푸비르타이드, AMD070, BMS-488043, 포지부딘 티독실, GSK-873,140, PRO 140, PRO 542, 펩타이드 T, SCH-D, TNX-355, 및 UK-427,857를 비제한적으로 포함하는 유입 및 융합 억제제; 아사이클로비르, 아데포비르 디피복실, 알데스류킨, 암포테리신 b, 아지트로마이신, 칼슘 하이드록실인회석, 클라리트로마이신, 독소루비신, 드로나비놀, 엔테카비르, 에포에틴 알파, 에토포사이드, 플루코나졸, 강시클로비르, 면역글로불린, 인터페론 알파-2, 이소니아지드, 이트라코나졸, 메게스트롤, 파클리탁셀, 페그인터페론 알파-2, 펜타미딘, 폴리-l-락트산, 리바비린, 리파부틴, 리팜핀, 소마트로핀, 테스토스테론, 트리메트렉세이트, 및 발강시클로비르를 비제한적으로 포함하는, 기회 감염 및 AIDS 및 HIV와 연관된 다른 병태의 치료제; GS 9137, MK-0518을 비제한적으로 포함하는 인테그라제 억제제; BMS-378806, C31G, 카보폴 974P, 카라기난, 셀룰로오스 설페이트, 시아노비린-N, 덱스트란 설페이트, 하이드록시에틸 셀룰로오스, PRO 2000, SPL7013, 테노포비르, UC-781, 및 IL-2를 비제한적으로 포함하는 살균제.

[0211] 추가 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은, 선택된 조합 제형 또는 협응 치료 계획에서 식 I의 포르볼 에스테르를 하나 이상의 2차 항종양 제제(들)과 함께, 또는 표적화된 (또는 연관된) 질환, 상태 및/또는 증상(들)의 치료 또는 예방에 유용한 하나 이상의 부속 치료제(들)과 추가로 이용할 수 있다. 본 발명의 대부분의 조합 제형 및 협응 치료 방법에 대해, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물은 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제(들)과 함께 제형되거나, 대등하게 투여되어, 대상체에서 신생물성 질환 및 2차 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상(들)를 예방 또는 치료하는데 병용하여 효과적이거나 대등하게 유용한 조합된 제형 또는 협응 치료 방법을 산출한다. 본 문맥에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을, 예를 들면 하기로부터 선택된 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다: 화학요법제, 항-염증제, 독소루비신, 비타민 D3, 사이타라빈, 시토신 아라바이노사이드, 다우노루비신, 사이클로포스파마이드, 젬투주맙 오조가마이신, 아이다루비신, 머캅토퓨린, 미톡산트론, 티오구아닌, 알데스류킨, 아스파라기나제, 카보플라틴, 에토포사이드 포스페이트, 플루다라빈, 메토트렉세이트, 에토포사이드, 덱사메타존, 및 콜린 마그네슘 트리살리실레이트. 또한, 부속 또는 2차 치료제가 사용될 수 있고 그 예는 비제한적으로, 방사선 치료, 호르몬 요법 및 수술이다.

[0212] 화학요법으로부터의 부작용의 예방 또는 치료에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을, 표적화된 질환, 상태 및/또는 증상(들)의 치료 또는 예방에 유용한 하나 이상의 추가의, 화학보호 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 본 발명의 대부분의 조합 제형 및 협응 치료 방법에 대해, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물은 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제(들)과 함께 제형되거나, 대등하게 투여되어, 대상체에서 화학요법의 부작용을 예방 또는 치료하는데 병용하여 효과적이거나 대등하게 유용한 조합된 제형 또는 협응 치료 방법을 산출한다. 본 문맥에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하기로부터 선택된 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다: 페그필그라스팀, 에포에틴 알파, 다베포이에틴 알파, 알렌드로네이트 나트륨, 리센드로네이트, 이반드로네이트, G-CSF, 5-HT_3 수용체 길항제, NK_1 길항제, 올란자핀, 코르티코스테로이드, 도파민 길항제, 세로토닌 길항제, 벤조디아제핀, 아프레피탄트, 및 칸나비노이드.

[0213] 방사선 요법으로부터의 부작용의 예방 또는 치료에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을, 표적화된 병태 및/또는 증상(들)의 치료 또는 예방에 유용한 하나 이상의 추가의, 방사선보호 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 본 발명의 대부분의 조합 제형 및 협응 치료 방법에 대해, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물은 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제(들)과 함께 제형되거나, 대등하게 투여되어, 대상체에서 방사선 요법의 부작용을 예방 또는 치료하는데 병용하여 효과적이거나 대등하게 유용한 조합된 제형 또는 협응 치료 방법을 산출한다. 본 문맥에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을, 하기로부터 선택된 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다: 스테로이드, 아미포스틴, 클로르헥시딘, 벤자이다민, 수크랄페이트, 케라틴생성세포 성장 인자 (KGF), 팔리페르민, Cu/Zn 수퍼록사이드 디스무타제, 인터루킨 11, 또는 프로스타글란딘.

[0214] 뇌졸중의 예방 또는 치료에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을, 표적화된 질환, 상태 및/또는 증상(들)의 치료 또는 예방에 유용한 하나 이상의 추가의, 신경보호제 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 본 발명의 대부분의 조합 제형 및 협응 치료 방법에 대해, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물은 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제(들)과 함께

제형되거나, 대등하게 투여되어, 뇌졸중, 또는 뇌졸중의 영향을 예방 또는 치료하는데 병용하여 효과적이거나 대등하게 유용한 조합된 제형 또는 협응 치료 방법을 산출한다. 본 문맥에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을, 하기로부터 선택된 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다: 조직 플라스미노겐 활성제, 항응고제, 스타틴, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 안지오텐신-전환효소 억제제, 베타-차단제, 칼슘 통로 차단제, 또는 이뇨제.

[0215] 파킨슨병의 예방 또는 치료에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 표적화된 질환, 상태 및/또는 증상(들)의 치료 또는 예방에 유용한 하나 이상의 추가의, 신경보호제 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 본 발명의 대부분의 조합 제형 및 협응 치료 방법에 대해, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물은 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제(들)과 함께 제형되거나, 대등하게 투여되어, 파킨슨병을 예방 또는 치료하는데 병용하여 효과적이거나 대등하게 유용한 조합된 제형 또는 협응 치료 방법을 산출한다. 본 문맥에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을, 하기로부터 선택된 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다: MAO-B 억제제, 피리독신, 아만티딘, 피리독신, 셀레일린, 라사길린, 또는 항콜린제.

[0216] 전립선 비대증의 예방 또는 치료에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 표적화된 질환, 상태 및/또는 증상(들)의 치료 또는 예방에서 유용한 하나 이상의 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 본 발명의 대부분의 조합 제형 및 협응 치료 방법에 대해, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물은 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제(들)과 함께 제형되거나, 대등하게 투여되어, 전립선 비대증을 예방 또는 치료하는데 병용하여 효과적이거나 대등하게 유용한 조합된 제형 또는 협응 치료 방법을 산출한다. 본 문맥에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 피나스테라이드, 두타스테라이드, 테라조신, 독사조신, 탐설로신, 또는 알파 차단제로부터 선택된 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다.

[0217] 류마티스성 관절염의 예방 또는 치료에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 표적화된 질환, 상태 및/또는 증상(들)의 치료 또는 예방에 유용한, 하나 이상의 추가의, 항-류마티스성 또는 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 본 발명의 대부분의 조합 제형 및 협응 치료 방법에 대해, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물은 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제(들)과 함께 제형되거나, 대등하게 투여되어, 류마티스성 관절염을 예방 또는 치료하는데 병용하여 효과적이거나 대등하게 유용한 조합된 제형 또는 협응 치료 방법을 산출한다. 본 문맥에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하기로부터 선택된 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제 와 함께 이용한다: 비-스테로이드 항-염증제, 스테로이드, 질환-변경 항-류마티스성 약물, 면역억제제, TNF-α 억제제, 아나킨라, 아바타셉트, 아달리무맙, 아자티오프린, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 사이클로스포린, D-페니실라민, 에타네르셉트, 골리무맙, 금 염, 인플릭시맙, 레플루노마이드, 메토트렉세이트, 미노사이클린, 설파살라진, 리툭시맙, 또는 토실리주맙.

[0218] 중증 근무력증의 예방 또는 치료에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 표적화된 질환, 상태 및/또는 증상(들)의 치료 또는 예방에서 유용한 하나 이상의 명시된, 2차 또는 부속 치료제와 함께 이용한다. 본 발명의 대부분의 조합 제형 및 협응 치료 방법에 대해, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물은 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제(들)과 함께 제형되거나, 대등하게 투여되어, 중증 근무력증을 예방 또는 치료하는데 병용하여 효과적이거나 대등하게 유용한 조합된 제형 또는 협응 치료 방법을 산출한다. 본 문맥에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 하기로부터 선택된 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제 와 함께 이용한다: 항콜린에스테라아제, 코르티코스테로이드, 또는 면역억제제.

[0219] 신장 질환의 예방 또는 치료에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 1 이상 항-실금 또는 표적화된 질환, 상태 및/또는 증상(들)의 치료 또는 예방에 유용한 다른 명시된, 2차 또는 부속 치료제 와 함께 이용한다. 본 발명의 대부분의 조합 제형 및 협응 치료 방법에 대해, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물은 하나 이상의 2차 또는 부속 치료제(들)과 함께 제형되거나, 대등하게 투여되어, 신장 질환을 예방 또는 치료하는데 병용하여 효과적이거나 대등하게 유용한 조합된 제형 또는 협응 치료 방법을 산출한다. 본 문맥에서의 예시적인 조합 제형 및 협응 치료 방법은 항콜린성, 국소 에스트로겐, 이미프라민 또는 둘록세틴을 이용한다.

[0220] 어떤 구현예에서 본 발명은 조합 질환 치료 ("AIDS 증가", "HIV 예방", "HIV 증가", "HIV 병원소 활성화",

"Th1 사이토카인 증가", "ERK 인산화 유도", "세포자멸사 유도", "화학치료", "항종양", "암 증가", "차도 유도", "차도 유지", "화학보호", "항-염증성", "중성구 자극", "적혈구생성 자극", "뼈 흡수 억제", "골 보강", "항구토제", "통증 경감", "방사선 보호", "항-팽윤", "세포보호", "항-점막염", "상피 자극", "항-섬유증", "혈소판 자극", "뇌졸중 증가", "항-응고", "항콜레스테롤혈증", "혈관팽창", "항고혈압", "파킨슨병 증가", "도파민 증가", "카테콜-O-메틸 전이효소 억제", "방향족 L-아미노산 탈탄산효소 억제", "도파민 작용제", "신경보호", "항콜린성", "전립선 비대증 치료", "제2형 5-알파 환원효소 억제제", "근육 이완제", "항-류마티스성", "항-염증성", "면역억제", "TNF 억제", "항생제", "칼시뉴린 억제제", "피리미딘 합성 억제제", "5-LO 억제제", "항엽산제", "IL-1 수용체 길항제", " T 세포 상호자극 억제제", "자가면역 장애 증가", "중증 근무력증 증가", "면역억제성", "항체 억제", "항콜린에스테라아제" "신장 질환 증가", "항우울제") 제형을 제공하고, 이 제형은 질환 치료 활성을 갖는 포르볼 에스테르 및 하나 이상의 부속 제제(들)를 포함한다. 그와 같은 조합 제형 내에, 질환 치료 활성을 갖는 식 I의 포르볼 에스테르 및 부속 제제(들)은 질환 치료("AIDS 증가", "HIV 예방", "HIV 증가", "HIV 병원소 활성화", "Th1 사이토카인 증가", "ERK 인산화 유도", "세포자멸사 유도", "화학치료", "항종양", "암 증가", "차도 유도", "차도 유지", "화학보호", "항-염증성", "중성구 자극", "적혈구생성 자극", "뼈 흡수 억제", "골 보강", "항구토제", "통증 경감", "방사선 보호", "항-팽윤", "세포보호", "항-점막염", "상피 자극", "항-섬유증", "혈소판 자극", "뇌졸중 증가", "항-응고", "항콜레스테롤혈증", "혈관팽창", "항고혈압", "파킨슨병 증가", "도파민 증가", "카테콜-O-메틸 전이효소 억제", "방향족 L-아미노산 탈탄산효소 억제", "도파민 작용제", "신경보호", "항콜린성", "전립선 비대증 치료", "제2형 5-알파 환원효소 억제제", "근육 이완제", "항-류마티스성", "항-염증성", "면역억제", "TNF 억제", "항생제", "칼시뉴린 억제제", "피리미딘 합성 억제제", "5-LO 억제제", "항엽산제", "IL-1 수용체 길항제", " T 세포 상호자극 억제제", "자가면역 장애 증가", "중증 근무력증 증가", "절제 증가", "항체 억제", "항콜린에스테라아제" "신장 질환 증가", "항우울제")) 효과적인 양으로, 단독으로 또는 병용하여 조합된 제형에서 존재할 것이다. 예시적인 구현예에서, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 및 비-포르볼 에스테르 제제(들) 각각은 질환 치료/예방 양으로 (즉, 대상체에서 증상의 검출가능한 완화를 단독으로 유도할 단수 복용량으로) 존재할 것이다. 대안적으로, 조합 제형은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 및 비-포르볼 에스테르 제제의 하나 또는 둘 모두를 치료이하 단수 복용량(들)으로 포함할 수 있고, 여기서 둘 제제 모두를 포함하는 상기 조합 제형은 세포병리적 질환 또는 병태 증상 완화 반응를 유도하는데 총괄적으로 효과적인 둘 제제의 조합된 복용량을 특징으로 한다. 따라서, 식 I의 포르볼 에스테르 및 비-포르볼 에스테르 제제의 하나 또는 둘 모두는 제형에 존재할 수 있거나 협응 투여 프로토콜에서, 치료이하 용량으로 투여될 수 있지만, 총괄적으로 제형 또는 방법에서 대상체에서 세포병리적 질환의 증상에서 검출가능한 감소를 유도한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 조합 제형은 다른 조합 중에서 포르볼 에스테르과 함께, 고활성 항레트로바이러스 요법 프로토콜 (HAART 프로토콜)로부터 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 다른 조합 제형은, 예를 들면, AIDS의 기회 감염의 치료에 효과적인 포르볼 에스테르 및/또는 화합물뿐만 아니라 HAART 프로토콜로부터의 화합물을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 조합 제형은 하나 이상의 추가 화학요법제를 포함할 수 있다. 추가 구현예에서, 조합 제형은 하나 이상의 추가 화학보호제를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 조합 제형은 하나 이상의 방사선보호제를 포함할 수 있다. 또 하나의 구현예에서, 조합 제형은 하나 이상의 신경보호제를 포함할 수 있다. 추가 구현예에서, 조합 제형은 하나 이상의 항-염증제 또는 다른 2차 또는 추가 치료제를 본원에 기재된 바와 같이 포함할 수 있다.

[0221] 본 발명의 협응 투여 방법을 실시하기 위해, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 동시에 또는 순차적으로, 본원에서 고려된 2차 또는 부속 치료제의 하나 이상을 갖는 협응 치료 프로토콜로 투여될 수 있다. 따라서, 어떤 구현예에서 화합물은, 상기에서 기재된 바와 같은 별개의 제형 또는 조합 제형 (즉, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 또는 관련된 또는 유도체 화합물, 및 비-포르볼 에스테르 치료제 둘 모두를 포함함)을 사용하여 비-포르볼 에스테르 제제, 또는 본원에서 고려된 임의의 다른 2차 또는 부속 치료제와 함께 대등하게 투여된다. 이러한 협응 투여는 동시에 또는 순차적으로, 둘 중하나의 순서로 행해질 수 있고, 활성 치료제의 단지 하나 또는 둘 모두 (또는 모두)는 개별적으로 및/또는 총괄적으로 그의 생물학적 활성을 발휘하는 기간 동안일 수 있다.

[0222] 일 구현예에서, 그와 같은 협응 치료 방법은, 예를 들면, 다양한 고활성 항레트로바이러스 요법 프로토콜 (HAART 프로토콜)를 따르거나 그것으로부터 유도될 수 있고 다른 조합 중에서, 레지멘 예컨대, 비제한적으로, 2개의 뉴클레오사이드 유사체 역전사효소 억제제 플러스 하나 이상의 프로테아제 억제제 또는 비-뉴클레오사이드 유사체 역전사효소 억제제를 식 I의 포르볼 에스테르와 함께 포함한다. 다른 협응 치료 방법은, 예를 들면, 기회 감염용 포르볼 에스테르 및/또는 치료제뿐만 아니라 HAART 프로토콜로부터의 화합물을 포함할 수 있다. 모든 그와 같은 협응 치료 방법의 뚜렷한 측면은, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물이 하기와 함께, 호의적인 임상적 반응을 산출하는 적어도 일부 활성을 발휘한다는 것이다: 상보적 AIDS 증상 감소, 또는 2차 또는 부속 치료제에

의해 제공된 뚜렷이 다른, 임상적 반응. 종종, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 2차 또는 부속 치료제와의 협응 투여는 단독으로 투여된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 유발된 치료 효과를 넘어서 대상체에서 개선된 치료 또는 예방 결과를 낳을 것이다. 이러한 자격은 직접적인 효과, 뿐만 아니라 간접적인 효과 둘 모두를 고려한다.

[0223] 예시적인 구현예 내에, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 하기와 함께 (동시에 또는 순차적으로, 조합된 또는 별개의 제형(들)에서) 대등하게 투여될 것이다: 예를 들면, 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르, 넬피나비르, 아타자나비르, 다루나비르, 포삼프레나비르, 티프라나비르 및 암프레나비르를 비제한적으로 포함하는 프로테아제 억제제; 지도부딘, 디다노신, 스타부딘, 라미부딘, 잘시타빈, 엠트리시타빈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, AVX754 및 아바카비르를 비제한적으로 포함하는 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제; 네바리핀, 델라비르딘, 칼라놀라이드 A, TMC125 및 에파비렌즈를 비제한적으로 포함하는 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제; 비제한적으로, 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 라미부딘/지도부딘, 아바카비르/라미부딘, 아바카비르/라미부딘/지도부딘, 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 설파메톡사졸/트리메토프림, 및 로피나비르/리토나비르를 비제한적으로 포함하는 복합약; 엔푸비르타이드, AMD070, BMS-488043, 포지부딘 티독실, GSK-873,140, PRO 140, PRO 542, 펩타이드 T, SCH-D, TNX-355, 및 UK-427,857를 비제한적으로 포함하는 유입 및 융합 억제제; 아사이클로비르, 아데포비르 디피복실, 알데스류킨, 암포테리신 b, 아지트로마이신, 칼슘 하이드록실인회석, 클라리트로마이신, 독소루비신, 드로나비놀, 엔테카비르, 에포에틴 알파, 에토포사이드, 플루코나졸, 강시클로비르, 면역글로불린, 인터페론 알파-2, 이소니아지드, 이트라코나졸, 메게스트롤, 파클리탁셀, 페그인터페론 알파-2, 펜타미딘, 폴리-l-락트산, 리바비린, 리파부틴, 리팜핀, 소마트로핀, 테스토스테론, 트리메트렉세이트, 및 발강시클로비르를 비제한적으로 포함하는, 기회 감염 및 AIDS 및 HIV와 연관된 다른 병태를 위한 치료제; GS 9137, MK-0518를 비제한적으로 포함하는 인테그라제 억제제; BMS-378806, C31G, 카보폴 974P, 카라기난, 셀룰로오스 설페이트, 시아노비린-N, 덱스트란 설페이트, 하이드록시에틸 셀룰로오스, PRO 2000, SPL7013, 테노포비르, 및 UC-781, 및 IL-2를 비제한적으로 포함하는 살균제로부터 선택된 하나 이상의 2차 HIV 처리제, 또는 다른 명시된 또는 부속 치료제.

[0224] 또 하나의 구현예에서, 그와 같은 협응 치료 방법은, 예를 들면, 다양한 화학치료 프로토콜을 따르거나 그것으로부터 유도될 것이다. 다른 협응 치료 방법은, 예를 들면, 포르볼 에스테르 및/또는 신생물성 질환의 추가 증상용 치료제를 포함할 수 있다. 모든 그와 같은 협응 치료 방법의 뚜렷한 측면은, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물이 하기와 함께, 호의적인 임상적 반응을 산출하는 적어도 일부 활성을 발휘한다는 것이다: 상보적 신생물성 질환 증상 감소, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 제공된 뚜렷이 다른, 임상적 반응. 종종, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 2차 또는 부속 치료제와의 협응 투여는 단독으로 투여된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 유발된 치료 효과를 넘어서 대상체에서 개선된 치료 또는 예방 결과를 낳을 것이다. 이러한 자격은 직접적인 효과뿐만 아니라 간접적인 효과 둘 모두를 고려한다.

[0225] 예시적인 구현예 내에, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 하기와 함께 (동시에 또는 순차적으로, 조합된 또는 별개의 제형(들)에서) 대등하게 투여될 것이다: 하나 이상의 2차 암 처리제, 또는 다른 명시된 또는 부속 치료제, 예를 들면 독소루비신, 비타민 D3, 사이타라빈, 시토신 아라바이노사이드, 다우노루비신, 사이클로포스파마이드, 젬투주맙 오조가마이신, 아이다루비신, 머캅토퓨린, 미톡산트론, 티오구아닌, 알데스류킨, 아스파라기나제, 카보플라틴, 에토포사이드 포스페이트, 플루다라빈, 메토트렉세이트, 에토포사이드, 덱사메타존, 및 콜린 마그네슘 트리살리실레이트.

[0226] 또 하나의 구현예에서, 그와 같은 협응 치료 방법은, 예를 들면, 화학요법 환자를 위한 다양한 완화 프로토콜을 따르거나 그것으로부터 유도될 수 있다. 협응 치료 방법은, 예를 들면, 추가 화학요법의 부작용을 위해 포르볼 에스테르 및/또는 치료제를 포함할 수 있다. 모든 그와 같은 협응 치료 방법의 뚜렷한 측면은, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물이 하기와 함께, 호의적인 임상적 반응을 산출하는 적어도 일부 활성을 발휘한다는 것이다: 상보적 화학치료 부작용 완화, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 제공된 뚜렷이 다른, 임상적 반응. 종종, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 2차 또는 부속 치료제와의 협응 투여는 단독으로 투여된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 유발된 치료 효과를 넘어서 대상체에서 개선된 치료 또는 예방 결과를 낳을 것이다. 이러한 자격은 직접적인 효과뿐만 아니라 간접적인 효과 둘 모두를 고려한다.

[0227] 예시적인 구현예 내에, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 하기와 함께 (동시에 또는 순차적으로, 조합된 또는 별개의 제형(들)에서) 대등하게 투여될 것이다: 하나 이상의 2차 화학치료 부작용 완화 화합물 또는 다른 명시된 또는 부속 치료제, 예를 들면 페그필그라스팀, 에포에틴 알파, 다베포이에틴 알파, 알렌드로네이트 나트륨,

리센드로네이트, 이반드로네이트, G-CSF, 5-HT_3 수용체 길항제, NK_1 길항제, 올란자핀, 코르티코스테로이드, 도파민 길항제, 세로토닌 길항제, 벤조디아제핀, 아프레피탄트, 및 칸나비노이드.

[0228] 또 하나의 구현예에서, 그와 같은 협응 치료 방법은, 예를 들면, 방사선 요법 환자를 위한 다양한 완화 프로토콜을 따르거나 그것으로부터 유도될 수 있다. 협응 치료 방법은, 예를 들면, 추가 방사선 요법의 부작용을 위해 포르볼 에스테르 및/또는 치료제를 포함할 수 있다. 모든 그와 같은 협응 치료 방법의 뚜렷한 측면은, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물이 하기와 함께, 호의적인 임상적 반응을 산출하는 적어도 일부 활성을 발휘한다는 것이다: 상보적 방사선요법 부작용 완화, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 제공된 뚜렷이 다른, 임상적 반응. 종종, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 2차 또는 부속 치료제와의 협응 투여는 단독으로 투여된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 유발된 치료 효과를 넘어서 대상체에서 개선된 치료 또는 예방 결과를 낳을 것이다. 이러한 자격은 직접적인 효과뿐만 아니라 간접적인 효과 둘 모두를 고려한다.

[0229] 예시적인 구현예 내에, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 하기와 함께 (동시에 또는 순차적으로, 조합된 또는 별개의 제형(들)에서) 대등하게 투여될 것이다: 하나 이상의 2차 방사선요법 부작용 완화 화합물 또는 다른 명시된 또는 부속 치료제, 예를 들면 스테로이드, 아미포스틴, 클로르헥시딘, 벤자이다민, 수크랄페이트, 케라틴생성세포 성장 인자 (KGF), 팔리페르민, Cu/Zn 수퍼록사이드 디스무타제, 인터루킨 11, 또는 프로스타글란딘.

[0230] 또 하나의 구현예에서, 그와 같은 협응 치료 방법은, 예를 들면, 뇌졸중의 치료를 위한 다양한 프로토콜을 따르거나 그것으로부터 유도될 수 있다. 협응 치료 방법은, 예를 들면, 뇌졸중에 의해 야기된 손상의 예방 또는 치료를 위한 포르볼 에스테르 및/또는 치료제를 포함할 수 있다. 모든 그와 같은 협응 치료 방법의 뚜렷한 측면은, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물이 하기와 함께, 호의적인 임상적 반응을 산출하는 적어도 일부 활성을 발휘한다는 것이다: 상보적 뇌졸중 예방 또는 치료 제제, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 제공된 뚜렷이 다른, 임상적 반응. 종종, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 2차 또는 부속 치료제와의 협응 투여는 단독으로 투여된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 유발된 치료 효과를 넘어서 대상체에서 개선된 치료 또는 예방 결과를 낳을 것이다. 이러한 자격은 직접적인 효과뿐만 아니라 간접적인 효과 둘 모두를 고려한다.

[0231] 예시적인 구현예 내에, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 하기와 함께 (동시에 또는 순차적으로, 조합된 또는 별개의 제형(들)에서) 대등하게 투여될 것이다: 하나 이상의 2차 뇌졸중 치료 화합물 또는 다른 명시된 또는 부속 치료제, 예를 들면 조직 플라스미노겐 활성제, 항응고제, 스타틴, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 안지오텐신-전환효소 억제제, 베타-차단제, 칼슘 통로 차단제, 또는 이뇨제. 또한, 부속 또는 2차 치료제는 뇌졸중의 치료 또는 뇌졸중의 영향 예컨대, 비제한적으로, 경동맥 내막절제술, 혈관성형술, 스텐트 설치, 개두술, 혈관내 코일 색전증, 또는 열린 타원 구멍 폐쇄 에서 사용될 수 있다.

[0232] 또 하나의 구현예에서, 그와 같은 협응 치료 방법은, 예를 들면, 파킨슨병의 치료를 위한 다양한 프로토콜을 따르거나 그것으로부터 유도될 수 있다. 협응 치료 방법은, 예를 들면, 파킨슨병의 예방 또는 치료를 위한 포르볼 에스테르 및/또는 치료제를 포함할 수 있다. 모든 그와 같은 협응 치료 방법의 뚜렷한 측면은, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물이 하기와 함께, 호의적인 임상적 반응을 산출하는 적어도 일부 활성을 발휘한다는 것이다: 상보적 파킨슨병 예방 또는 치료 제제, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 제공된 뚜렷이 다른, 임상적 반응. 종종, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 2차 또는 부속 치료제와의 협응 투여는 단독으로 투여된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 유발된 치료 효과를 넘어서 대상체에서 개선된 치료 또는 예방 결과를 낳을 것이다. 이러한 자격은 직접적인 효과뿐만 아니라 간접적인 효과 둘 모두를 고려한다.

[0233] 예시적인 구현예 내에, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 하기와 함께 (동시에 또는 순차적으로, 조합된 또는 별개의 제형(들)에서) 대등하게 투여될 것이다: 하나 이상의 2차 파킨슨병 치료 화합물 또는 다른 명시된 또는 부속 치료제, 예를 들면 레보도파, 톨카폰, 카비도파, 도파민 작용제, MAO-B 억제제, 피리독신, 아만티딘, 피리독신, 셀레일린, 라사길린, 또는 항콜린제. 또한, 부속 또는 2차 치료제는 파킨슨병의 치료 예컨대, 비제한적으로, 깊은 뇌 자극 또는 병변 형성 에서 사용될 수 있다.

[0234] 또 하나의 구현예에서, 그와 같은 협응 치료 방법은, 예를 들면, 전립선 비대증의 치료를 위한 다양한 프로토콜을 따르거나 그것으로부터 유도될 수 있다. 협응 치료 방법은, 예를 들면, 전립선 비대증의 예방 또는 치료를 위한 포르볼 에스테르 및/또는 치료제를 포함할 수 있다. 모든 그와 같은 협응 치료 방법의 뚜렷한 측면은, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물이 하기와 함께, 호의적인 임상적 반응을 산출하는 적어도 일부 활성을 발휘한다는 것이다: 상보적 전립선 비대증 예방 또는 치료 제제, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 제공된 뚜렷이 다른, 임상적 반응. 종종, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 2차 또는 부속 치료제와의 협응 투여는 단독으로 투여된

식 I의 포르볼 에스테르 화합물, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 유발된 치료 효과를 넘어서 대상체에서 개선된 치료 또는 예방 결과를 낳을 것이다. 이러한 자격은 직접적인 효과뿐만 아니라 간접적인 효과 둘 모두를 고려한다.

[0235] 예시적인 구현예 내에, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 하기와 함께 (동시에 또는 순차적으로, 조합된 또는 별개의 제형(들)에서) 대등하게 투여될 것이다: 하나 이상의 2차 전립선 비대증 치료 화합물 또는 다른 명시된 또는 부속 치료제, 예를 들면 피나스테라이드, 두타스테라이드, 테라조신, 독사조신, 탐설로신, 또는 알파 차단제. 또한, 부속 또는 2차 치료제는 전립선 비대증의 치료 예컨대, 비제한적으로, 전립선의 경요도 절제, 전립선의 경요도 절개, 레이저 수술, 또는 전립선절제에서 사용될 수 있다.

[0236] 또 하나의 구현예에서, 그와 같은 협응 치료 방법은, 예를 들면, 류마티스성 관절염의 치료를 위한 다양한 프로토콜을 따르거나 그것으로부터 유도될 수 있다. 협응 치료 방법은, 예를 들면, 류마티스성 관절염의 예방 또는 치료를 위한 포르볼 에스테르 및/또는 치료제를 포함할 수 있다. 모든 그와 같은 협응 치료 방법의 뚜렷한 측면은, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물이 하기와 함께, 호의적인 임상적 반응을 산출하는 적어도 일부 활성을 발휘한다는 것이다: 상보적 류마티스성 관절염 예방 또는 치료 제제, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 제공된 뚜렷이 다른, 임상적 반응. 종종, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 2차 또는 부속 치료제와의 협응 투여는 단독으로 투여된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 유발된 치료 효과를 넘어서 대상체에서 개선된 치료 또는 예방 결과를 낳을 것이다. 이러한 자격은 직접적인 효과뿐만 아니라 간접적인 효과 둘 모두를 고려한다.

[0237] 예시적인 구현예 내에, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 하기와 함께 (동시에 또는 순차적으로, 조합된 또는 별개의 제형(들)에서) 대등하게 투여될 것이다: 하나 이상의 2차 류마티스성 관절염 치료 화합물 또는 다른 명시된 또는 부속 치료제, 예를 들면 비-스테로이드 항-염증제, 스테로이드, 질환-변경 항-류마티스성 약물, 면역억제제, TNF-α 억제제, 아나킨라, 아바타셉트, 아달리무맙, 아자티오프린, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 사이클로스포린, D-페니실라민, 에타네르셉트, 골리무맙, 금 염, 인플릭시맙, 레플루노마이드, 메토트렉세이트, 미노사이클린, 설파살라진, 리툭시맙, 또는 토실리주맙.

[0238] 또 하나의 구현예에서, 그와 같은 협응 치료 방법은, 예를 들면, 자가면역의 치료를 위한 다양한 프로토콜을 따르거나 그것으로부터 유도될 수 있다. 협응 치료 방법은, 예를 들면, 중증 근무력증의 예방 또는 치료를 위한 포르볼 에스테르 및/또는 치료제를 포함할 수 있다. 모든 그와 같은 협응 치료 방법의 뚜렷한 측면은, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물이 하기와 함께, 호의적인 임상적 반응을 산출하는 적어도 일부 활성을 발휘한다는 것이다: 상보적 중증 근무력증 예방 또는 치료 제제, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 제공된 뚜렷이 다른, 임상적 반응. 종종, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 2차 또는 부속 치료제와의 협응 투여는 단독으로 투여된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 유발된 치료 효과를 넘어서 대상체에서 개선된 치료 또는 예방 결과를 낳을 것이다. 이러한 자격은 직접적인 효과뿐만 아니라 간접적인 효과 둘 모두를 고려한다.

[0239] 예시적인 구현예 내에, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 하기와 함께 (동시에 또는 순차적으로, 조합된 또는 별개의 제형(들)에서) 대등하게 투여될 것이다: 하나 이상의 2차 중증 근무력증 치료 화합물 또는 다른 명시된 또는 부속 치료제, 예를 들면 항콜린에스테라아제, 코르티코스테로이드, 또는 면역억제제.

[0240] 또 하나의 구현예에서, 그와 같은 협응 치료 방법은, 예를 들면, 신장 질환의 치료를 위한 포르볼 에스테르 및/또는 치료제를 포함할 수 있다. 협응 치료 방법은, 예를 들면, 신장 질환 및 신장 질환의 증상의 예방 또는 치료를 위한 포르볼 에스테르 및/또는 치료제를 포함할 수 있다. 모든 그와 같은 협응 치료 방법의 뚜렷한 측면은, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물이 하기와 함께, 호의적인 임상적 반응을 산출하는 적어도 일부 활성을 발휘한다는 것이다: 상보적 신장 질환 예방 또는 치료 제제, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 제공된 뚜렷이 다른, 임상적 반응. 종종, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 2차 또는 부속 치료제와의 협응 투여는 단독으로 투여된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 유발된 치료 효과를 넘어서 대상체에서 개선된 치료 또는 예방 결과를 낳을 것이다. 이러한 자격은 직접적인 효과뿐만 아니라 간접적인 효과 둘 모두를 고려한다.

[0241] 예시적인 구현예 내에, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 하기와 함께 (동시에 또는 순차적으로, 조합된 또는 별개의 제형(들)에서) 대등하게 투여될 것이다: 하나 이상의 2차 신장 질환 치료 화합물 또는 다른 명시된 또는 부속 치료제, 예를 들면 항콜린성, 국소 에스트로겐, 이미프라민 또는 둘록세틴.

[0242] 또 하나의 구현예에서, 그와 같은 협응 치료 방법은, 예를 들면, 요실금의 치료를 위한 다양한 프로토콜을 따르거나 그것으로부터 유도될 수 있다. 협응 치료 방법은, 예를 들면, 요실금의 예방 또는 치료를 위한 포르볼 에스테르 및/또는 치료제를 포함할 수 있다. 모든 그와 같은 협응 치료 방법의 뚜렷한 측면은, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물이 하기와 함께, 호의적인 임상적 반응을 산출하는 적어도 일부 활성을 발휘한다는 것이다: 상보적 요실금 예방 또는 치료 제제, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 제공된 뚜렷이 다른, 임상적 반응. 종종, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물과 2차 또는 부속 치료제와의 협응 투여는 단독으로 투여된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물, 또는 2차 또는 부속 치료제에 의해 유발된 치료 효과를 넘어서 대상체에서 개선된 치료 또는 예방 결과를 낳을 것이다. 이러한 자격은 직접적인 효과뿐만 아니라 간접적인 효과 둘 모두를 고려한다.

[0243] 예시적인 구현예 내에, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 하기와 함께 (동시에 또는 순차적으로, 조합된 또는 별개의 제형(들)에서) 대등하게 투여될 것이다: 하나 이상의 2차 요실금 치료 화합물 또는 다른 명시된 또는 부속 치료제, 예를 들면 항콜린성, 국소 에스트로겐, 이미프라민 또는 둘록세틴.

[0244] 상기에서 언급 바와 같이, 본원에서 고려된 발명의 모든 다양한 구현예에서, 질환 치료 방법 및 제형은 대상 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 이성질체, 거울상이성질체, 다형체, 용매화물, 수화물, 및/또는 전구약물의 임의의 하나 또는 조합을 포함하는, 임의의 다양한 형태로 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 이용할 수 있다. 본 발명의 예시적인 구현예에서, TPA는 예시적인 목적을 위한 치료적 제형 및 방법 내에서 이용된다.

[0245] 본 발명의 약제학적 조성물은 그의 의도된 치료 또는 예방 목적을 달성하는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물의 적당한 투여 경로는 비제한적으로 하기를 포함한다: 종래의 전달 경로, 주사가능 방법 예컨대, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 복강내, 척수내, 척추강내, 뇌심실내, 동맥내, 피하 및 비강내 경로를 포함하는 장치 및 방법.

[0246] 본 발명의 조성물은 이용될 특정한 투여 방식에 적절한 약제학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물의 복용 형태는 상기에서 논의된 바와 같은 복용량 단위의 제조에 적당한 바와 같이 약제학적 화합의 기술에서 인식된 부형제를 포함한다. 그와 같은 부형제는, 의도된 한계 없이, 결합제, 충전제, 윤활유, 유화제, 현탁화제, 감미제, 풍미제, 보존제, 완충제, 습윤제, 붕해제, 발포제 및 다른 종래의 부형제 및 첨가물을 포함한다.

[0247] 원한다면, 본 발명의 조성물은 느린 방출 담체, 예컨대 친수성, 느린 방출 폴리머의 사용에 의한 제어 방출 형태로 투여될 수 있다. 이 문맥에서의 예시적인 제어 방출 제제는, 비제한적으로, 약 100 cps 내지 약 100,000 cps 점도 범위를 갖는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 또는 다른 생체적합성 매트릭스 예컨대 콜레스테롤을 포함한다.

[0248] 본 발명의 식 I의 일부 포르볼 에스테르 조성물은 비경구 투여를 위해, 예를 들면 정맥내로, 근육내로, 피하로 또는 복강내로 투여되도록 설계되고, 상기 조성물은, 본 발명의 많은 다른 고려된 조성물과 마찬가리로, 포유동물 대상체의 혈액과 등장인 제형을 제공하는 항산화제, 완충제, 정균제 및/또는 용질; 및 현탁화제 및/또는 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균한 서스펜션을 임의로 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균한 주사가능 용액을 포함한다. 제형은 단위 투여량 또는 다중-용량 용기에서 제공될 수 있다. 본 발명의 추가 조성물 및 제형은 비경구 투여 다음에 서방출을 위한 폴리머를 포함할 수 있다. 비경구 제제는 그와 같은 투여에 적당한 용액, 분산 또는 에멀젼일 수 있다. 본 제제는 비경구 투여 다음에 서방출을 위해 폴리머로 또한 제형될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 제형 및 성분은 전형적으로 멸균한 또는 쉽게 멸균가능한, 생물학적으로 불활성이고, 쉽게 투여될 것이다. 그와 같은 폴리머 물질은 약제학적 조제 기술에서 당해분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 비경구 제제는 전형적으로 완충제 및 보존제, 및 주사가능 유체를 함유하고, 이들은 약제학적으로 및 생리적으로 허용가능한 예컨대 물, 생리적 염수, 평형 염액, 수성 덱스트로오스, 글리세롤 등이다. 즉석 주사 용액, 에멀젼 및 서스펜션은 이전에 기재된 종류의 멸균한 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 바람직한 단위 복용 제형은 본원에 기재된 바와 같은, 활성 성분(들)의 1일 용량 또는 단위, 매일 아-용량, 또는 그것의 적절한 분획을 함유하는 것이다.

[0249] 더 상세한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 예를 들면, 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해, 예를 들면, 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리(메틸메타실레이트) 마이크로캡슐, 각각에 의해; 콜로이드 약물 전달 시스템 (예를 들면, 리포좀, 알부민 마이크로구형체, 마이크로에멀젼, 나노-입자 및 나노캡슐)에서; 또는 매크로에멀젼 내에서 제조된, 마이크로캡슐, 마이크로입자, 또는 마이크로구형체로 전달하기 위해 캡슐화된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 포함할 수 있다.

[0250] 상기에서 언급 바와 같이, 어떤 구현예에서 본 발명의 방법 및 조성물은 약제학적으로 허용가능한 염, 예를 들면, 상기-기재된 식 I의 포르볼 에스테르 화합물 및/또는 관련된 또는 유도체 화합물의 산 부가 또는 염기성 염을 이용할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부가 염의 예는 무기 및 유기 산 부가 염을 포함한다. 적당한 산 부가 염은 비-독성 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 설페이트, 수소 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 및 수소 포스페이트 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 추가 약제학적으로 허용가능한 염은 비제한적으로 하기를 포함한다: 금속 염 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등; 알칼리토 금속 예컨대 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 유기 아민 염 예컨대 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디사이클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등; 유기산 염 예컨대 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 석시네이트, 타르트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 만델레이트, 아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 및 포르메이트 염; 설포네이트 예컨대 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 및 p-톨루엔설포네이트 염; 및 아미노산 염 예컨대 아르기네이트, 아스파르기네이트, 글루타메이트, 타르트레이트, 및 글루코네이트 염. 적당한 염기성 염은 비-독성 염, 예를 들면 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 및 디에탄올아민 염을 형성하는 염기로부터 형성된다.

[0251] 다른 상세한 구현예, 본 발명의 방법 및 조성물은 식 I의 포르볼 에스테르의 전구약물을 이용한다. 전구약물은 활성 모 약물을 생체 내에서 방출하는 임의의 공유 결합된 담체인 것으로 간주된다. 본 발명 내에서 유용한 전구약물의 예는 치환체로서 하이드록시알킬 또는 아미노알킬과의 에스테르 또는 아마이드를 포함하고, 이들은 상기에서 기재된 바와 같은 그와 같은 화합물을 무수물 예컨대 석신산 무수물과 접촉시켜서 제조될 수 있다.

[0252] 본원에서 개시된 방법은 상기 화합물 (대상체 전구체 화합물의 투여 후에 생체 내에서 산출되거나, 대사 생성물 자체의 형태에 직접적으로 투여된) 상기 화합물의 생체내 대사 생성물을 사용하여 식 I의 포르볼 에스테르를 포함하는 방법 및 조성물을 포함하는 것으로 또한 이해될 것이다. 그와 같은 생성물은 예를 들면 효소 과정에서 주로 기인하는, 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 에스테르화 등으로부터 생길 수 있다. 따라서, 본 발명은 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을 포유동물 대상체와 충분한 기간 동안 접촉시켜 그의 대사 생성물를 얻는 것을 포함하는 과정으로 생산된 화합물을 이용하는 본 발명의 방법 및 조성물을 포함한다. 그와 같은 생성물은 본 발명의 방사선표지된 화합물을 제조하고, 이 화합물을 비경구로 검출가능한 용량으로 동물 예컨대 랫트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이, 또는 인간에게 투여하여, 대사가 일어나는 충분한 시간을 허용하고 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플으로부터의 전환 생성물을 단리하여 전형적으로 확인된다.

[0253] 본원에서 개시된 발명은 위험 수준, 존재, 중증도, 또는 치료 증상을 진단하거나, 달리 포유동물 대상체에서 악성 신생물성 질환 예컨대 백혈병, 뇌졸중, 파킨슨병, 중증 근무력증, 류마티스성 관절염, 신장 질환, 전립선 비대증, 및 AIDS 또는 관련된 질환 또는 병태를 포함하는 신생물성 질환을 비제한적으로 포함하는 질환을 관리하는 진달 조성물을 포함하는 것으로 또한 이해될 것이고, 상기 발명은 라벨링된 (예를 들면, 동위원소로 라벨링된, 형광 라벨링된 또는 달리 종래의 방법을 사용하는 라벨링된 화합물의 검출을 허용하기 위해 라벨링된) 식 I의 포르볼 에스테르 화합물을, 암, 뇌졸중, 파킨슨병, 중증 근무력증, 류마티스성 관절염, 신장 질환, 전립선 비대증, 및/또는 AIDS의 하나 이상의 증상(들)의 위험이 있거나 그것을 제공하는 포유동물 대상체에 (예를 들면, 세포, 조직, 장기, 또는 개인에) 접촉시키고, 그 후에 임의의 넓은 어레이의 공지된 검정 및 라벨링/검출 방법을 사용하여 라벨링된 화합물의 존재, 위치, 대사, 및/또는 결합 상태 (예를 들면, HIV 수용체 생리학/대사 또는 악성 세포 수용체 생리학/대사에 연루된 비라벨링된 결합 파트너에 대한 결합을 검출함)를 검출하는 것을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 식 I의 포르볼 에스테르 화합물은 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 하나 이상의 원자에 의해 동위원소로-라벨링된다. 개시된 화합물에 통합될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl, 각각을 포함한다. 그 다음 동위원소로-라벨링된 화합물은 개인 또는 다른 대상체에게 투여되고 차후에 상기에서 기재된 바와 같이 검출되어, 종래의 기술에 따라 유용한 진단 및/또는 치료적 관리 데이터를 얻는다.

[0254] 실시예

[0255] 하기 기술된 실험은 AIDS의 증상을 효과적으로 감소시킬 수 있는 HIV 치료 약물로서 포르볼 에스테르 및 유도체 화합물들에 대한 신규하고 강력한 용도를 입증한다. 예시적인 임상시험에서, HIV 및 AIDS에 대한 전통적인 치료법에 반응이 없었던 개인들이 TPA 치료에 반응을 보였다. TPA 치료는 "특별 배려(compassionate)"로서 허용되었고 일부 환자의 회복은 주치의에 따라 구명법으로 여겨졌다. 하기 기술된 실험은 화학적보호제, 방사선보호제로서 신생물성 질환의 치료에서, 뇌졸중, 파킨슨병, 전립선 비대, 류마티스성 관절염, 신장 질환, 요실금 및 중증

근무력증의 치료에서 포르볼 에스테르 및 유도체 화합물의 유용성을 추가 입증한다. 포르볼 에스테르는 다크 서클의 출현을 감소시키고 피부의 젊음을 증가시키는 상태의 예기치 못한 미용적 결과를 추가 제공하였다. 이들 및 추가 조사결과들은 하기 실시예 범위 내에서 더 확장되고 설명된다.

[0256] 실시예 I

[0257] S180 세포-주입된 마우스에서 말초 백혈구(WBC) 및 헤모글로빈(Hb) 수에 대한 TPA의 효과:

[0258] 육종 180(S180) 세포를 ◎-밍(Kwen-Ming) 마우스 내로 주입하였다. 3일째에, 마우스에게 복막간으로(i.p.) 7일간 50, 100 또는 200 μg/kg/일의 TPA를 제공하였다. 치료가 완료된 후 2일째에, WBC 및 Hb 분석을 위해 상기 치료된 마우스의 꼬리로부터 혈액 샘플을 채혈하였다. 치료 그룹(7일간 50, 100, 또는 200 ug/kg/일)에 대한 WBC 수는 각각 16.1ㅁ7.4, 18.7ㅁ.3.0 및 20.7ㅁ.3.4 $x10^9$/L였고, 대조군 그룹에 대한 WBC 수는 13.6ㅁ1.8$x10^9$/L였다. 치료 그룹의 Hb는 136ㅁ11, 149ㅁ12 및 149ㅁ10 g/L였고, 대조군의 Hb는 134ㅁ15 g/L였다. 상기 결과는 TPA의 i.p. 주사가 용량-의존 방식으로 마우스 내의 말초 WBC 수를 증가시킬 수 있는 반면, Hb 수준은 대조군 마우스와 비교하여 TPA 치료된 마우스에서 크게 영향을 받지 않았음을 보여준다.

[0259] 실시예 II

[0260] 용량 범위 연구.

[0261] TPA 적용에 의해 야기된 강한 국소 자극으로 인해, TPA를 환자에게 정맥내(i.v.) 주입에 의해 제공하였다. 멸균 주사기 내의 TPA 용액을 200 ml의 멸균 염수 내로 주사하고 i.v. 주입을 위해 잘 혼합하였다.

[0262] 임상적으로 투여된 상이한 TPA 용량의 독성 및 부작용:

[0263] (1) 1 mg/환자/주로 제공된 TPA:

[0264] 16 μg/분의 속도로 1시간 내에 완료되는 정맥내 주입을 위해 용액 중의 1 mg TPA를 200 ml의 멸균 염수와 잘 혼합하였다. TPA 투여 1시간 후, 환자는 오한이 생기기 시작해 약 30분간 지속된 다음, 약하거나 심한 발한과 함께 열(환자의 체온이 37.5-39.5℃에 도달하여 3-5시간 동안 지속된 다음, 정상으로 돌아옴)이 나기 시작했다. 상기 증상은 환자에게 글루코코르티코이드를 제공함으로써 완화될 수 있었다. 이 용량의 TPA는 소수의 환자에게 출혈을 야기하였고, 몇 명의 환자들은 짧은 기간 동안 호흡 곤란을 겪었고, 소변에서 Hb가 검출되었다. 그러나, 이들 부작용은 오래가지 못하였고 원상회복이 가능하였다. 심장, 간, 신장 및 폐 기능은 모두 정상인 것으로 확인되었다.

[0265] (2) 0.5 mg/환자로 제공된 TPA x 2/주: (매주 2 용량)

[0266] 8 μg/분의 속도로 1시간 내에 완료되는 정맥내 주입을 위해 용액 중의 0.5 mg의 TPA를 200 ml의 염수와 잘 혼합하였다. 투여 후 반응은 1 mg TPA 복용량과 비슷하였지만, 1 mg 용량보다 덜했다. 환자들은 낮은 용량을 더 쉽게 견뎌내었다. 가끔, 환자의 소변에서 Hb가 검출되었다. 호흡 곤란은 관찰되지 않았다. 심장, 간, 신장 및 폐 기능은 모두 정상이었다.

[0267] (3) 0.25 mg/환자로 제공된 TPA x 4/주:

[0268] 4 μg/분의 속도로 1시간 내에 완료되는 정맥내 주입을 위해 용액 중의 0.25 mg의 TPA를 200 ml의 염수와 잘 혼합하였다. 투여 후, 오한 및 열과 같은 증상들이 역시 관찰되었으나, 높은 복용량보다 훨씬 덜했다. 소변에서 Hb가 검출되지 않았고, 환자는 호흡 곤란을 겪지 않았다. 심장, 간, 신장 및 폐 기능은 모두 정상이었다.

[0269] 실시예 III

[0270] HIV의 1차 임상 연구 + TPA로 치료된 환자

[0271] 수혈을 통해 1995년에 HIV에 감염되고 HIV를 위한 표준 치료법에 대해 난치인 35세 내지 52세 사이의 12명의 증상을 보이는 환자(5명 남성 및 7명 여성)를 TPA로 치료하였다. 각 환자에게 1시간에 걸쳐 i.v.에 의해 200 ml의 멸균 염수 중의 중량 조정된 TPA 복용량(75μg/sq m)을 투여하였다. 이 용량을 최초 3일간의 치료 동안 매일 1회 투여하였다. 그리고 나서, 각 환자에게 이 용량을 4일 내지 18일간 격일마다 제공한 다음, 동일한 프로토콜에 따른 2차 치료 코스에 앞서 6개월의 휴지기를 가졌다.

[0272] TPA의 1차 용량의 투여에 앞서 그리고 치료 주기의 4일 및 40일에 혈액 샘플을 수집하였다. 말초 혈액 내의 CD3, CD4 및 CD8 수준을 모노클로날 항체(Becton Dickson Scientific Co., Franklin Lakes, NJ) 및 유세포분석

기(B.D. Bioscience, San Diego, CA)를 이용하여 측정하였다.

[0273] 표 1에서 볼 수 있는 바와 같이, CD3, CD4, 또는 CD8 수준에서 일관된 변화 또는 상관관계가 관찰되지 않았다.

표 1

12 명의 HIV 환자의 CD_4 CD_8 CD_3 시험 결과

환자 번호	시험 시간	CD_4	CD_8	CD_3
01-1	TPA 전	3	196	341
01-2	TPA 후 4 일	3	180	299
01-3	TPA 후 42 일	2	111	203
02-1	TPA 전	26	614	687
02-2	TPA 후 4 일	105	<2000	2616
02-3	TPA 후 42 일	54	700	799
03-1	TPA 전	32	524	543
03-2	TPA 후 4 일	36	366	427
03-3	TPA 후 42 일	33	374	424
04-1	TPA 전	173	735	975
04-2	TPA 후 4 일	123	770	941
04-3	TPA 후 42 일	44	493	581
05-1	TPA 전	106	1556	1646
05-2	TPA 후 4 일	119	1330	1282
05-3	TPA 후 42 일	191	1429	1643
06-1	TPA 전	232	865	1221
06-2	TPA 후 4 일	179	570	808
06-3	TPA 후 42 일	49	429	537
07-1	TPA 전	10	988	1022
07-2	TPA 후 4 일	7	570	598
07-3	TPA 후 42 일	1	139	146
08-1	TPA 전	524	725	1332
08-2	TPA 후 4 일	318	355	739
08-3	TPA 후 42 일	241	527	858
09-1	TPA 전	442	1021	1479
09-2	TPA 후	663	<2000	2920
10-1	TPA 전	407	328	778
10-2	TPA 후	445	591	1077
11-1	TPA 전	40	322	373
11-2	TPA 후	131	724	874
12-1	TPA 전	84	256	375
12-2	TPA 후	78	268	362

[0274]

[0275] 하기 표 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 바이러스량의 변화에서 유사하게 일관되지 않은 결과가 있었고, 5명의 환자는 HIV가 증가하였고 다른 7명은 변화나 감소가 없었다.

표 2

TPA 치료 전, 동안 및 후 12 명의 환자의 혈액 HIV 수

환자 번호	시험 시간	결과 (카피/ml)	LOG 값	각주
01-1	TPA 전 3 일	3.36×10^5	5.526	
01-2	초기 TPA 후 4 일	1.41×10^4	6.151	
01-3	초기 TPA 후 15 일	2.02×10^4	4.306	
01-4	초기 TPA 후 25 일	2.60×10^4	4.416	
02-1	TPA 전 3 일	9.97×10^4	4.999	
02-2	초기 TPA 후 4 일	7.92×10^6	6.899	
02-3	초기 TPA 후 15 일	6.33×10^6	6.801	
02-4	초기 TPA 후 25 일	8.72×10^6	6.941	
03-1	TPA 전 3 일	3.77×10^5	5.577	
03-2	초기 TPA 후 4 일	8.13×10^4	4.910	
03-3	초기 TPA 후 15 일	6.11×10^3	3.786	
03-4	초기 TPA 후 25 일	8.59×10^5	5.934	
04-1	TPA 전 3 일	1.11×10^6	6.045	
04-2	초기 TPA 후 4 일	1.75×10^7	7.243	
04-3	초기 TPA 후 15 일	1.11×10^6	6.614	
04-4	초기 TPA 후 25 일	1.21×10^4	4.084	
05-1	TPA 전 3 일	2.49×10^4	6.637	
05-2	초기 TPA 후 4 일	9.42×10^5	5.974	
05-3	초기 TPA 후 15 일	2.34×10^7	7.369	
05-4	초기 TPA 후 25 일	5.56×10^6	6.745	
06-1	TPA 전 3 일	4.57×10^5	5.660	
06-2	초기 TPA 후 4 일	1.44×10^4	4.160	
06-3	초기 TPA 후 15 일	1.88×10^5	5.274	
06-4	TPA 후 7 일	2.28×10^6	6.357	
07-1	TPA 전 3 일	2.40×10^5	5.623	
07-2	초기 TPA 후 4 일	1.51×10^5	5.179	
07-3	TPA 동안 15 번째 일	9.74×10^4	4.988	
07-4	초기 TPA 후 25 일	5.30×10^3	3.724	
08-1	TPA 전 3 일	8.02×10^5	5.904	
08-2	초기 TPA 후 4 일	9.09×10^5	5.959	
08-3	초기 TPA 후 15 일	5.46×10^6	6.737	
08-4	초기 TPA 후 25 일	7.77×10^6	6.890	
09-1	TPA 전 3 일	검출불가능		

[0276]

09-2	25 일 TPA 후	검출불가능		
10-1	TPA 전 3 일	1.51×10^4	4.180	2 차 주기 치료로부터
10-2	초기 TPA 후 25 일	2.79×10^4	4.446	얻은 샘플
11-1	TPA 전 3 일	1.59×10^5	5.201	2 차 주기 치료로부터
11-2	초기 TPA 후 25 일	1.25×10^5	5.096	얻은 샘플
12-1	TPA 전 3 일	1.32×10^4	4.122	2 차 주기 치료로부터
12-2	초기 TPA 후 25 일	6.27×10^3	3.798	얻은 샘플

[0277]

[0278] 바이러스와 CD3, CD4 및 CD9 수준과의 상관관계의 부족에도 불구하고, 환자 중 11명은 치료 후 유의미한 개선을 나타내었다. 8명의 환자들은 증상이 없어졌고 이들 중 5명은 6 내지 12개월 동안 차도를 보였다. 3명의 추가 환자들은 증상이 감소하였다.

[0279] 실시예 IV

[0280] HIV의 2차 임상 연구 + TPA로 치료된 환자

[0281] 실시예 III에서의 환자 중 9명에게 TPA의 2차 치료를 제공하였다. 이들 9명 중에서, 7명은 2차 시험 개시 시점에 증상이 없었다. 증상을 보이며 앞서 TPA로 치료받지 않은 10번째 환자(환자 #2a)를 연구에 추가하였다. 각

환자에게 1시간 동안 정맥내로 200 ml의 멸균 염수 중의 중량 조정된 TPA 복용량(75㎍/sq m)을 투여하였다. 이 복용량을 각 환자에게 연속 10일간 매주 1회씩 제공한 다음, 3주기 동안 10일의 휴지기를 거치고 총 30 용량의 TPA를 제공하였다. 환자 5a, 6a, 및 8a는 TPA 치료를 시작하기에 앞서 1개월 및 3차 주기 후 1개월에 다시 시작하기에 앞서 1개월에 항-AIDS 약물을 복용하는 것을 중지하였다. 환자 1-4a, 7a, 및 9a-10a는 치료 내내 항-AIDS 약물을 계속 복용하였다.

[0282] TPA 주입의 1차 10일 주기를 완료한 후 그리고 다시 마지막 TPA 주입 후, 치료 개시 3일 전에 혈액 샘플을 채혈하고, CD3, CD4, CD8, WBC, RBC, HGB 및 혈소판을 측정하였다.

[0283] 표 3에 나타낸 바와 같이, 2명의 환자(5a & 10a)를 제외하고, TPA의 1차 및 3차 주입 후 모든 환자에서 CD3이 증가하였고, 최고값은 3차 주기 후 발생하였다. CD8 및 CD4가 증가하는 경향이 있었다. 이들 결과는 TPA 치료로 면역계를 강화시킬 수 있음을 제시한다. HIV 수에서 다양한 결과들이 얻어졌다(표 4). 일부 환자에서 HIV 측정은 상기 방법의 검출의 한계 미만(200 미만)인 반면 다른 환자에서는 어느 정도 증가하였다. WBC, RBC, HGB 및 혈소판의 측정에서 정상적인 변화가 있었다 (표 5).

표 3

10명의 HIV 환자의 CD_4 CD_8 CD_3 시험 결과

환자 번호	시험 시간	CD_4	CD_8	CD_3
01-1	TPA 전	5	576	1071
01-2	첫 번째 10일 TPA 주입 주기 후	7	907	1323
01-3	세 번째 10일 TPA 주입 주기 후	19	1129	2037
02a-1	TPA 전	26	307	339
02a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 주기 후	76	335	476
02a-3	세번째 10일 TPA 주입 주기 후	137	543	625
03a-1	TPA 전	295	571	870
03a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 주기 후	460	729	1200
03a-3	세 번째 10일 TPA 주입 주기 후	1002	980	2033
04a-1	TPA 전	152	672	896
04a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 주기 후	189	584	823
04a-3	세 번째 10일 TPA 주입 주기 후	205	916	1193
05a-1	TPA 전	92	1097	1175
05a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 주기 후	91	1507	1598
05a-3	세 번째 10일 TPA 주입 주기 후	94	1127	1257
06a-1	TPA 전	230	378	669
06a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 주기 후	285	429	758
06a-3	세 번째 10일 TPA 주입 주기 후	276	466	938
07a-1	TPA 전	567	1736	2258
07a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 주기 후	729	>2000	3148
07a-3	세 번째 10일 TPA 주입 주기 후	786	>2000	3347
08a-1	TPA 전	361	569	1023
08a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 주기 후	519	547	1143
08a-3	세 번째 10일 TPA 주입 주기 후	495	733	1295
09a-1	TPA 전	101	533	672
09a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 주기 후	136	574	712
09a-3	세 번째 10일 TPA 주입 주기 후	100	1221	1317
10a-1	TPA 전	49	178	240
10a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 주기 후	74	261	333
10a-3	세 번째 10일 TPA 주입 주기 후	63	208	308

[0284]

표 4

3 번의 10 일 TPA 주입 전, 동안 및 후 10 명의 환자의 혈액 HIV 수

환자 번호	시험 시간	결과 S (카피/ml)	LOG 값
01-1	TPA 전 3 일	4.57 X 10^6	6.660
01-2	첫 번째 주기 TPA 주입 후	2.99 X 10^5	5.475
01-3	세 번째 주기 TPA 주입 후	9.41X 10^5	5.973
02a-1	TPA 전 3 일	2.71X 10^5	5.433
02a-2	첫 번째 주기 TPA 주입 후	3.09 X 10^5	5.490
02a-3	세 번째 주기 TPA 주입 후	9.24 X 10^5	5.966
03a-1	TPA 전 3 일	검출불가능한	-
03a-2	첫 번째 주기 TPA 주입 후	500 미만	2.371
03a-3	세 번째 주기 TPA 주입 후	9.55 X 10^3	3.980
04a-1	TPA 전 3 일	500 미만	2.312
04a-2	첫 번째 주기 TPA 주입 후	검출불가능	-
04a-3	세 번째 주기 TPA 주입 후	2.38 X 10^3	3.376
05a-1	TPA 전 3 일	검출불가능	-
05a-2	첫 번째 주기 TPA 주입 후	검출불가능	-
05a-3	세 번째 주기 TPA 주입 후	검출불가능	-
06a-1	TPA 전 3 일	검출불가능	-
06a-2	첫 번째 주기 TPA 주입 후	검출불가능	-
06a-3	세 번째 주기 TPA 주입 후	검출불가능	-
07a-1	TPA 전 3 일	검출불가능	-
07a-2	첫 번째 주기 TPA 주입 후	검출불가능	-
07a-3	세 번째 주기 TPA 주입 후	검출불가능	-
08a-1	TPA 전 3 일	1.13 X 10^4	4.054
08a-2	첫 번째 주기 TPA 주입 후	6.68 x 10^4	4.825
08a-3	세 번째 주기 TPA 주입 후	6.20 x 10^4	4.792
09a-1	TPA 전 3 일	1.38 x 10^5	5.139
09a-2	첫 번째 주기 TPA 주입 후	1.65 x 10^5	5.217
09a-3	세 번째 주기 TPA 주입 후	2.35 x 10^5	5.371
10a-1	TPA 전 3 일	7.20 x 10^5	5.857
10a-2	첫 번째 주기 TPA 주입 후	2.82 x 10^5	5.450
10a-3	세 번째 주기 TPA 주입 후	1.86 x 10^5	5.270

[0285]

표 5

TPA 3번의 10일 치료 전 및 후 10명의 환자의 말초 혈액 수

환자 번호	시험 시간	WBC ($X10^9$/L)	RBC ($X10^{12}$/L)	HGB (g/L)	PLt ($X10^9$/L)
01-1	TPA 전	2.3	2.55	92	199
01-2	첫 번째 10일 TPA 주입 후	4.4	2.61	99	325
01-3	세 번째 10일 TPA 주입 후	6.1	2.91	102	182
02a-1	TPA 전	5.7	2.44	114	227
02a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 후	3.7	2.14	88	238
02a-3	세 번째 10일 TPA 주입 후	11.1	2.52	100	124
03a-1	TPA 전	7.8	4.04	147	309
03a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 후	9.8	3.83	1.38	338
03a-3	세 번째 10일 TPA 주입 후	13.6	4.54	140	549
04a-1	TPA 전	3.9	3.34	127	232
04a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 후	3.6	2.92	107	306
04a-3	세 번째 10일 TPA 주입 후	9.2	2.85	105	105
05a-1	TPA 전	5.1	3.54	146	243
05a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 후	5.7	3.46	1.35	315
05a-3	세 번째 10일 TPA 주입 후	10.1	3.61	144	130
06a-1	TPA 전	5.0	4.21	171	198
06a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 후	4.2	3.48	142	256
06a-3	세 번째 10일 TPA 주입 후	6.5	3.66	154	169
07a-1	TPA 전	6.6	3.62	102	306
07a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 후	6.0	3.76	143	258
07a-3	세 번째 10일 TPA 주입 후	6.0	3.92	123	293
08a-1	TPA 전	3.1	4.03	125	116
08a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 후	4.3	3.86	128	221
08a-3	세 번째 10일 TPA 주입 후	6.8	4.19	128	138
09a-1	TPA 전	3.5	1.43	41	114
09a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 후	2.6	1.99	57	214
09a-3	세 번째 10일 TPA 주입 후	4.0	2.33	67	170
10a-1	TPA 전	2.6	2.65	78	297
10a-2	첫 번째 10일 TPA 주입 후	2.9	2.58	92	187
10a-3	세 번째 10일 TPA 주입 후	7.0	4.31	130	138

[0286]

[0287] 1차 임상 연구에서 TPA로 미리 치료된 9명의 환자 중에서, 1명(#9a)만이 2차 임상 연구의 개시 전에 약간의 AIDS 증상을 나타내었다. 2차 연구에서 TPA의 3주기 치료 후, 이 환자와 TPA로 치료되지 않은 또 다른 환자(#2a)가 AIDS 증상이 사라졌고 둘은 충분히 회복되어 그들의 정상적인 활동을 재개하였다. 다른 8명의 환자들은 AIDS 증상 없이 연구를 시작하였고 연구 말기에 증상이 없었다. 모든 환자들은 관찰 하에 유지된다. 항-AIDS 약물 치료는 계속 중단되지 않는다.

[0288] 표 4에서 볼 수 있는 바와 같이, 모든 환자에서 CD 3, 4 및 8 수준이 증가하였고 CD3 수준이 가장 두드러지고 일관되게 증가하였다. HIV의 바이러스량은 다양하였다. 3명의 환자(<200)에서 검출불가능하였고, 다른 6명에서 어느 정도 증가하였고 1명에서 감소하였다.

[0289] 실시예 V

[0290] HIV의 3차 임상 연구 + TPA로 치료된 환자

[0291] 37세 내지 52세 사이의 6명의 환자(남성 3명 및 여성 4명)(환자 # 13-18)를 TPA로 치료하였다. 이들 환자 중 4명은 2번의 이전 임상 연구에서 항-HIV 약물과 조합된 TPA 치료를 미리 받았다. 2명의 나머지 환자들은 TPA로 치료받지 않았으나, 항-HIV 약물 요법을 미리 받았다. 모든 치료는 3차 임상 연구 개시 3일 전에 중지하였고

TPA 치료 완료 후 60일까지 재개하지 않았다. 표준 HIV 치료의 재개가 지방 보건 당국에 의해 요구되었다.

[0292] 상기 연구에서 각 환자에게 9.0mg의 총 투여 용량에 대해 60일간 매일 1.5 내지 2시간 동안 정맥내 주입에 의해 200ml의 멸균 염수 중의 150㎍의 TPA를 투여하였다. 60일의 TPA 요법의 완료 후, 이들 환자들은 추가 치료를 받지 않았음에도 불구하고 추가 60일간 계속 관찰하였다.

[0293] 치료 개시 전, 그리고 다시 30 및 60일에 유세포측정법과 B.D. Bioscience, San Diego, CA로부터 수득한 적절한 항체를 이용하여 말초 혈액 내의 CD3, CD4 및 CD8 수준을 정량화하였다. 바이러스량을 쿠앙 안 멘 병원(Kuang Ann men Hospital, Beijing, China)에서의 종래의 방법을 이용하여 결정하였다. 또한 환자 RBC, WBC, 혈소판 및 헤모글로빈 수준을 측정하였다.

[0294] 표 6에서 볼 수 있는 바와 같이, 6명의 환자에서의 바이러스량은 시험 개시 시점에 낮거나 검출불가능하였고 전통적인 항레트로바이러스 요법의 중지에도 불구하고 임상시험 기간 내내 낮게 유지되었다. 또한, 50 HIV 카피/mL 미만의 혈장 바이러스량을 갖는 환자에서 발견되는 것으로 이전에 보고된 항레트로바이러스 치료를 중지한 후 6 내지 15일까지 바이러스 수준이 회복되지 않았다(Harrigan 등, AIDS 13, F59-F62 (1999)). CD3, CD4 및 CD8 수준은 변동이 심했고 결론에 이르지 못했다.

표 6
연구 3

6명의 환자의 CD4 CD8 CD3 및 HIV량 결과

환자 번호	*시험 시간	CD3	CD4	CD8	**HIV(카피/ml)
13	1.	3500	1135	>2000	검출불가능
	2.	2771	735	1938	0.533
	3.	2689	721	1897	0.133
14	1.	1415	677	664	0.374
	2.	1522	613	796	0.353
	3.	902	369	485	0.038
15	1.	759	9	542	0.533
	2.	1865	8	1408	1.99
	3.	2099	11	1507	검출불가능
16	1.	1368	128	1166	검출불가능
	2.	1477	105	1318	1.28
	3.	1305	46	1220	0.012
17	1.	428	95	297	0.002
	2.	594	112	424	0.152
	3.	317	31	246	0.056
18	1.	1041	392	457	검출불가능
	2.	703	229	343	0.174
	3.	579	165	290	검출불가능

*시험 시간:

1. TPA 전
2. TPA 후 30일
3. TPA 후 60일

[0295] ** 모든 숫자는 백만 단위임

[0296] 백혈구(WBC), 적혈구(RBC), 헤모글로빈(Rb) 및 혈소판(PLt)을 TPA 치료 개시전, TPA 치료 개시 후 15, 30, 45 및 60일, 및 TPA 치료를 중지한 후 30일에 측정하였다. 표 7에서 볼 수 있는 바와 같이, 대부분의 값은 정상 범위 내였다.

[0297] 3차 임상 연구에 참여한 환자들은 항레트로바이러스 치료가 중지될 때 전형적으로 관찰되는 바이러스량 회복을 경험하지 않았다. 이들은 또한 120일 관찰 및 치료 기간 동안 AIDS 증상이 재발되지 않았고, 정상적으로 느꼈고, 그들의 일상 생활 활동을 수행할 수 있었다.

표 7
연구 3

6명의 환자의 말초 혈액 프로파일

환자 번호	*시험 시간	WBC($x10^9$/L)	RBC($x10^{12}$/L)	Rb(g/L)	PLt($x10^9$/L)
13	1.	9	3.75	139	246
	2.	9	3.88	140	240
	3.	8.9	4.35	148	275
	4.	4.6	3.9	125	304
	5.	8.8	4.55	126	221
	6.	7.5	4.55	130	272
14	1.	4.2	4.16	111	188
	2.	4.1	4.03	114	169
	3.	5.9	4.48	116	232
	4.	3.9	4.44	109	152
	5.	4.4	4.31	96	227
	6.	6.5	4.4	104	193
15	1.	5.9	3.67	110	397
	2.	5	3.41	101	219
	3.	5.2	3.83	113	247
	4.	6.2	4.13	110	262
	5.	6.2	4.04	99	239
	6.	8.4	3.9	110	278
16	1.	6	3.62	144	297
	2.	8.1	3.65	142	415
	3.	4.3	4.03	145	345
	4.	4.6	3.86	124	291
	5.	5.1	4.1	123	276
	6.	3.8	4.71	144	224
17	1.	5.5	3.06	124	242
	2.	6.4	2.98	118	151
	3.	4	3.2	121	177
	4.	3.9	3.49	116	131
	5.	7.7	3.34	99	121
	6.	4.8	3.42	100	178
18	1.	7.4	3.91	156	240
	2.	8.1	3.69	141	208
	3.	4.5	4.32	154	228
	4.	4.9	4.14	131	149
	5.	3.5	4.56	136	222

[0298]

	6.	NA	NA	NA	NA

*시험 시간:

1. TPA 전
2. TPA 후 15일
3. TPA 후 30일
4. TPA 후 40일
5. TPA 후 60일
6. TPA를 중지한 후 30일

[0299]

[0300] 실시예 VI

[0301] 사례 연구

[0302] 실시예 III, IV, 및 V의 프로토콜에 따라 TPA로 치료된 초기 증상을 보이는 AIDS 환자들의 치료 결과. 다중 연구에 참여한 환자들은 일부 경우 1을 초과하는 환자 번호에 의해 식별된다. 모든 환자 식별 번호는 표 1-7에서의 환자 번호에 해당한다.

[0303] **환자 #1 및 15:** 세 번의 모든 연구에 참여하였고, AIDS로 진단되었고 2003년에 이 질환의 명확한 증상이 있었던 35세의 여성 H.L.Y. 1차 연구가 시작될 시점에, 그녀는 잦은 열, 설사, 경구 병변, 식욕 부진, 체중 감소, 좌안 시력 손실(다핵질 형성) 및 기침(결핵)이 있었다. 상기 환자는 2004년에 항바이러스 약물인 스타부딘(D_4T), 라미부딘(3TC), 네비라핀(NVP) 및 지도부딘(AZT)을 받기 시작하였다. 항-AIDS 약물에도 불구하고, 그녀는 CD4 수가 3이었고, 어떤 육체적 일도 수행할 수 없었다.

[0304] 상기 실시예 III의 프로토콜에 따른 1차 연구 동안, 그녀는 4번의 상이한 때에 38-39℃의 체온 증가를 경험하였고 이는 2 내지 4시간 동안 지속되었다. TPA의 치료 후, 증상이 점진적으로 개선되었다. 그녀의 식욕은 개선되었고, 설사, 경구 병변, 및 피로는 사라졌지만 그녀의 시력은 여전히 손상된 상태였다. 그녀는 체중이 약간 증가하였고, 가사일을 재개할 수 있는 것으로 보고되었다. 그녀는 계속 항바이러스 요법을 받는다. 증상의 개선과 그녀의 CD 3, 4, 8 수준 및 바이러스 수의 변화에 상관관계가 없는 것으로 보인다.

[0305] H. L. Y.가 상기 실시예 IV에 기재된 2차 연구에 참여하였다. 2차 연구의 개시 시점에 그녀는 AIDS 증상이 없다. 이 후속 TPA 치료 동안 그녀는 부작용을 경험하지 않았다. TPA 치료의 1차 및 3차 주기 후, 그녀의 CD3, CD4, 및 CD8 수준은 그녀의 백혈구 수와 마찬가지로 증가하였다. 그녀의 HIV 수는 다소 높았으나, 그녀는 정상으로 기능할 수 있고 계속 AIDS 증상이 없다.

[0306] H.L.Y.가 상기 실시예 V에 기재된 3차 연구에 참여하였다. 3차 연구의 개시 시점에, 그녀는 여전히 그녀의 눈에 문제가 있었다. 3차 연구 중, 그녀는 TPA 주입 3일 및 4일 동안 38-38.5℃의 열을 경험하였다. 연구 또는 60일 관찰 기간 동안 AIDS 증상이 되돌아오지 않았다. 그녀의 시력을 제외하면, 그녀는 여전히 증상이 없고 정상적으로 느끼며, 정상적인 활동을 수행할 수 있다. 그녀는 60일의 관찰 기간의 완료 후 항바이러스 요법을 다시 개시하고 의사의 보호 하에 유지된다.

[0307] **환자 #2:** 1차 임상 연구에 참여하였고, AIDS로 진단되었으며 2004년에 이 질환의 명확한 증상이 있던 49세의 여성 C.X. 그녀는 경증 경구 병변, 피로, 피부 아구창, 열 및 식욕 부진이 있었다. 이들 증상 중 일부는 헤르페스 바이러스로 인한 것이었다. 그녀는 AZT, DDI 및 NVP로 치료받았지만 약물 치료는 부작용으로 인해 종료하였다. 그녀는 TPA 치료에 앞서 3개월간 약물을 투여받지 않았다. 그녀는 자주 병원에 입원하였고 일을 할 수 없었다. 치료 전 그녀의 CD4 수는 26이었다.

[0308] 실시예 III의 프로토콜에 따른 TPA 치료 동안, 그녀는 3번의 상이한 때에 37.5 내지 38℃의 체온 상승을 경험하였고 이는 1-2시간 동안 지속되었다. TPA 치료 후, 그녀의 경구 병변, 피부 아구창 및 열이 사라졌다. 그녀의 식욕은 충분히 개선되어 그녀는 체중이 늘었고 가사일을 재개할 충분한 기운이 있었다. 그녀는 5개월 동안 계속 증상이 없었고 이 기간 동안 어떤 항-AIDS 약물도 받지 않았다. 증상의 개선 및 그녀의 CD 3, 4, 8 수준 및 바이러스 수 사이에 상관관계가 없는 것으로 보였다.

[0309] **환자 #2a** 48세의 남성 M.S.는 2차 임상 연구에만 참여하였고, 잦은 열, 설사, 체중 감소, 약한 면역계, 심각한 우울증이 있었고 일을 할 수 없었다.

[0310] 실시예 IV의 프로토콜에 따른 TPA 치료 동안, 그의 체온은 2 내지 4 시간 동안 5번 38.5 내지 39℃로 상승하였다.

[0311] TPA 치료의 3차 주기 후, 열과 설사는 더 이상 문제가 아니였다. 그의 CD3, CD4 및 CD8 수는 WBC 및 HIV 수와 마찬가지로 상승하는 경향을 나타냈다. 그의 육체적 그리고 정신적 상태는 정상으로 되돌아왔고, 그는 일을 할 수 있다.

[0312] **환자 #3:** 1차 임상 연구에만 참여하였고, AIDS로 진단받았으며, 2004년 이 질환의 명확한 증상이 있었던 51세의 남성 Y.P. 그의 주요 증상은 설사, 피로, 체중 감소, 빈혈 및 양쪽 다리의 피부에 자주색 자국이었고, 그는 단지 가벼운 일만 할 수 있었다. 그는 AZT, DDI 및 NVP로 치료받고 있었지만 심각한 빈혈이 TPA를 받기 4개월 전 약물 치료를 종료하게 하였다. 그의 초기 CD4 수는 32였다.

[0313] 실시예 III에 기재된 프로토콜에 따른 TPA 치료 동안, 그는 3번 38 내지 39℃의 체온 상승을 경험하였고, 이는 1 내지 2 시간 동안 지속되었다. TPA 치료 후, 그의 증상은 뚜렷이 개선되었고 그는 힘든 노동을 수반하는 일에 복귀할 수 있었고 정상적인 생활을 영위하고 있다. 그는 TPA 요법 후 5개월간 증상이 없었고 이 기간 동안 항바이러스 약물로 치료받지 않았다. CD 3, 4, 및 8 수준과 증상의 개선 사이에 상관 관계가 없는 것으로 보였지만 바이러스 수에 상당히 증가하였다.

[0314] **환자 #4:** 1차 임상 연구에만 참여하였고, HIV에 대해 양성반응을 보였으며, 2004년에 이 질환의 명확한 증상이 있었던 34세의 남성 L.W. 그의 주요 증상은 설사, 열, 체중 감소, 기침(결핵), 우측 목 림프절 확대였고, 그는 일을 할 수 없었다. 그의 치료에 대한 초기 반응은 좋지 못하였다. 3TC, DDI 및 NVP의 항바이러스 약물치료의 계획은 불규칙하였고, TPA 요법 동안 중지되었다. 그의 초기 CD4 수는 173이었다.

[0315] 실시예 III의 프로토콜에 따른 TPA의 치료 동안, 그는 5번 38 내지 39℃의 체온 증가를 경험하였고, 이는 0.5 내지 1 시간 동안 지속되었다. 치료 후, 설사의 가끔의 병치레는 항-설사 약물을 이용하여 성공적으로 치료되었

다. 식욕의 개선은 체중 및 에너지 상승을 야기하였고 이는 그가 정규직 계획으로 되돌아오게 하였다. 림프절은 정상 크기로 되돌아왔다. 그는 항-바이러스 약물로 계속 치료받는다. 증상의 개선, CD3, 4, 8 수준 및 바이러스 수 사이에 상관관계가 없는 것으로 보였다.

[0316] **환자 #5 및 3a:** 1차 2번의 임상 연구에 참여하였고, HIV 양성 반응을 나타내었으며 2004년 상기 질환의 명확한 증상이 있었던 37세의 여성 H.S. 1차 연구가 시작되는 시점에, 그녀의 주요 증상은 피부 아구창, 모발 손실, 입 감염, 체중 감소 및 피로였다. 그녀는 D_4T, DDI, 및 NVP로 치료받고 있었지만 신장 기능의 손실로 인해 치료가 중지되었다. 그녀는 초기 CD4 수는 106이었으나, 정규 노동 작업을 다룰 수 있었다.

[0317] 실시예 III의 프로토콜에 따른 TPA 치료 동안, 그녀는 5번 37.5 내지 38℃의 체온 증가를 경험하였고, 이는 0.5 내지 1.0 시간 동안 지속되었다. TPA 치료 후, 증상은 개선되지 않았다. 항-바이러스 약물 치료는 이전의 부작용의 복귀 없이 재개되었고, 증상의 강도는 1개월 후 줄어들었다. 이 치료는 계속되고 있으며 그녀는 일에 복귀하였다. 증상의 개선 및 CD 3, 4, 및 8 수준 또는 HIV 수의 변화 사이에 상관관계가 없는 것으로 보였다.

[0318] 2차 연구 시점에, 그녀는 AIDS 증상이 없었고 실시예 IV에 기재된 치료 과정에 대해 어떠한 부작용을 겪지 않았다. 2차 연구 후, 그녀의 CD3, CD4 및 CD8 수준은 백혈구 수 및 혈소판 수준과 마찬가지로 상승하는 경향을 나타내었다. 그녀의 HIV 수는 처음에는 검출불가능하였으나, 치료 3차 주기 후에 증가하였다. 그녀는 현재 일을 할 수 있다.

[0319] **환자 # 6, #4a, 및 #17:** 3번의 모든 임상 연구에 참여하였고, HIV 양성 반응을 나타내었으며, 2004년에 명확하나 경증의 증상이 있었던 36세의 남성 H.S.C. 1차 연구가 시작되는 시점에, 그는 현기증, 두통, 식욕 부진 및 상기도 감염에 대한 감수성 증가를 겪었지만 노동자로서 규칙적으로 일을 할 수 있었다. 그는 항바이러스 약물 AZT, DDI 및 NVP로 치료받고 있었으나 부작용으로 인해 그 사용이 중지되었다. 그의 초기 CD4 수준은 232였다.

[0320] 실시예 III의 프로토콜에 따른 TPA 치료 동안, 그는 체온 증가나 어떤 다른 부작용을 경험하지 않았다. 치료 후, 그의 증상은 여전히 변함이 없었고 혈소판 감소는 TPA 치료와 관련없는 것으로 보였다. 그는 계속해서 항바이러스 약물로 치료ㅂ받았고, 예전과 마찬가지로 일을 할 수 있다. 증상의 개선 및 CD 3, 4, 및 8 수준 및 바이러스량 사이에 상관관계가 없는 것으로 보였다.

[0321] 2차 연구 시점에, 그는 증상이 없었고 그의 면역계는 정상적으로 기능하는 것으로 보였다. 실시예 IV에 따른 2차 연구 동안, 그는 다시 TPA 치료로부터 어떠한 부작용도 겪지 않았다. 그의 CD3, CD4, 및 CD8 수는 그의 백혈구 수와 마찬가지로 다소 증가하였다. 바이러스량은 초기에는 검출불가능하였으나, 치료 3차 주기 후 증가하였다. 그러나, 그는 어떤 AIDS 증상이 없었고 일에 복귀하였다.

[0322] 3차 임상 연구의 개시 시점에, 그는 증상이 없었다. 실시예 V의 프로토콜에 따른 TPA 치료 동안, 그는 32일에 리킹(leaking) 바늘로 인한 국소 자극의 사건을 경험하였지만 이는 3일 내에 성공적으로 치료되었다. 그는 계속 증상이 없으며, 정상적으로 느끼고 힘든 노동을 할 수 있다. 그는 60일 관찰 기간의 완료 후 항바이러스 요법을 시작하였고 의사의 보호 하에 유지된다.

[0323] **환자 # 7, #5a 및 #16:** 3번의 모든 임상 연구에 참여하였고, HIV 양성 반응을 나타내었으며, 2004년에 상기 질환의 명확한 증상이 있었던, 49세의 남성 H. C. L. 1차 연구 시점에 그의 주요 증상은 체중 감소, 피부 아구창, 피로, 식욕 부진 및 기침(결핵)이었으나 그는 가벼운 일을 할 수 있었다. 그는 D_4T, DDI, NVP 및 항결핵 약물치료로 동시에 치료받았다. 그의 초기 CD4 수는 10이었다.

[0324] 실시예 III에 나와 있는 프로토콜에 따른 TPA 치료 동안, 그는 경증 현기증 및 두통이 동반된 2번의 38℃로의 체온 상승을 경험하였다. 치료 후, 그의 증상은 계속 변함이 없었고 1개월 후 항바이러스 요법을 재개하였다. 시간이 흐름에 따라, 그의 기침, 식욕 및 에너지 수준은 개선되었고 그는 일을 할 수 있다. 그는 항바이러스 및 항-결핵 약물치료를 계속하였다. 증상의 개선 및 그의 CD3, 4, 및 8 수준 또는 바이러스량 사이에 상관관계가 없는 것으로 보였다.

[0325] 2차 임상 조사 시점에, 그는 AIDS 증상이 없었고 그의 면역계는 정상적으로 기능하는 것으로 보였다. 그는 2차 임상 조사 동안 TPA 치료로부터 부작용을 겪지 않았다. 치료 후, 그의 CD4 수준은 변하지 않았으나, 그의 CD3 및 CD8 수준은 그의 백혈구 수와 마찬가지로 증가하는 경향을 나타내었다. 그의 바이러스량은 검출불가능하였다. 그는 어떤 AIDS 증상이 없었고 일에 복귀하였다.

[0326] 3차 임상 조사 개시 시점에, 그는 AIDS 증상을 경험하고 있지 않았다. 실시예 V에 나와 있는 프로토콜에 따른 치료 동안, 그는 한번 열을 경험하였다. 그는 계속 증상이 없으며, 정상적으로 느끼고, 힘든 노동을 할 수

있다. 그는 60일 관찰 기간의 완료 후 항바이러스 약물을 다시 시작하였고 의사의 보호 하에 유지된다.

[0327] **환자 #8, #6a, 및 18:** 3번의 모든 임상 연구에 참여하였고, 2004년에 HIV 양성반응을 나타낸 36세의 여성 Y.X.O. 1차 연구 시점에 그녀의 주요 증상은 상기도 감염에 대한 감수성 증가였다. 그녀는 AZT, DDI 및 NVP로 치료받았다. 연구 개시 시점에, 그녀의 CD4 수준은 524였고 그녀는 정규 노동 작업을 다룰 수 있었다.

[0328] 실시예 III에 따른 프로토콜에 따른 TPA 치료 동안, 그녀는 1번 38.5℃로의 체온 상승을 경험하였고, 이는 4시간 동안 지속되었다. 치료 후, 그녀의 감기 빈도는 줄어들었고 그녀는 다른 증상이 없었다. 그녀는 계속 항바이러스 약물로 치료받았고 일을 할 수 있다. 증상의 개선 및 그녀의 CD 3, 4, 또는 8 수준 또는 바이러스 부하 사이에 상관관계가 없는 것으로 보였다.

[0329] 2차 임상 조사 시점에, 그녀는 AIDS 증상이 없었고 그녀의 면역계는 정상적으로 기능하는 것으로 보였다. 실시예 IV의 프로토콜에 따른 2차 연구 동안, 그녀의 체온은 1번 2시간 동안 다시 38.5℃로 상승하였다. 치료 후, 그녀의 CD3 및 CD8 수준은 다소 증가한 반면, 그녀의 CD4 및 백혈구 수는 계속 변하지 않았다. 그녀의 바이러스량은 검출불가능하다. 그녀는 정상적인 것으로 보이며 육체적으로 힘든 작업을 할 수 있다.

[0330] 3차 임상적 조사 시점에, 그녀는 증상이 없었다. 실시예 V의 프로토콜에 따른 치료로부터의 유일한 부작용은 치료 2일에 2시간 동안 지속된 38-39℃의 열 및 2일 내에 사라진 36일에 리킹 바늘로부터의 피부 자극이었다. 그녀는 계속 증상이 없으며, 정상적으로 느끼고, 힘든 노동을 할 수 있다. 그녀는 60일 관찰 기간 완료 후 항바이러스 요법을 다시 시작하였고, 의사의 보호 하에 유지된다.

[0331] **환자 # 9 및 #7a:** 1차 2번의 임상 연구에 참여하였고, HIV 양성 반응을 나타내었으며, 2004년에 상기 질환의 명확한 증상이 있었던 44세의 남성 C.T.F. 1차 연구의 개시 시점에 그의 증상은 지속적 설사, 현기증, 두통, 식욕부진, 체중 감소 및 피로를 포함하였다. 그는 AZT, DDI 및 NVP 치료에 대해 양성 반응을 나타내었고, 혈액 HIV 수는 최저 한계 근처였다. 양성 반응에도 불구하고, 그의 증상은 지속되었고 그는 20일간 지속된 설사로 인해 병원에 입원하였다. 그는 매우 우울해 하였고 어떤 일도 할 수 없었다.

[0332] 실시예 III의 프로토콜에 따른 TPA의 치료 동안, 그는 6번 37.5 내지 38℃로의 체온 상승을 경험하였고, 이는 2 내지 4시간 동안 지속되었다. TPA의 1회 투여 동안 리킹 바늘은 심각한 피부 자극을 야기하였지만 성공적으로 치료되었다. TPA를 이용한 8번의 치료 후, 경증 현기증 및 두통은 지속되었지만 설사의 발생빈도는 줄어들기 시작하였고 그의 식욕은 개선되었다. 1주 후, 그의 설사는 완전히 사라졌고, 그는 정상적인 식욕을 가지고 있었다. 그는 일에 복귀할 수 있었고 항바이러스 약물 요법을 받고 있다. CD3, 4, 8 수준은 상승하는 경향을 나타내는 것으로 보였고 HIV 수는 검출불가능하였다.

[0333] 2차 임상적 조사 시점에, 그는 AIDS 증상이 없었고 그의 면역계는 정상적으로 기능하는 것으로 보였다. 실시예 IV의 프로토콜에 따른 TPA 치료 동안, 그는 부작용을 겪지 않았다. 치료 후, 그의 CD3, CD4 및 CD8 수준은 다소 증가한 반면, 그의 백혈구 수는 계속 변하지 않았다. 그의 HIV 수는 계속 검출불가능하다. 그는 힘든 일을 할 수 있다.

[0334] **환자 # 10 및 #8a:** 1차 2번의 연구에 참여하였고, HIV 양성 반응을 나타내었으며, 2003년에 상기 질환의 명확한 증상이 있었던 47세의 여성 W.F.W. 1차 연구의 개시 시점에 그녀의 증상은 저 체온, 설사, 낮은 혈소판 수, 피를 토하는 기침, 혈액성 장운동, 현기증, 두통, 식욕 부진, 체중 감소, 경증 피부 아구창을 갖는 피로 및 심한 우울증을 포함하였다. 그녀는 혈액성 장운동 때문에 2개월간 1번 병원에 입원하였다. 그녀는 매우 우울하였고 일을 할 수 없었다. 그녀는 AZT, DDI 및 NVP 치료에 양성으로 반응하지 않았고 그녀의 증상은 제어되지 않았다.

[0335] 실시예 III의 프로토콜에 따른 TPA를 이용한 그녀의 1차 치료 동안, 그녀는 1번 38.5℃로의 체온 상승을 경험하였고, 이는 4시간 동안 지속되었다. TPA 치료 후, 그녀의 현기증, 두통 및 설사는 점차 줄어들었다. 결국, 그녀의 식욕은 체중 증가 및 그녀의 에너지 수준의 개선을 야기하였다. 그녀의 혈소판 수는 마이크로리터당 30,000에서 110,000로 상승하였고, 피부 아구창 및 설사는 제거되었다. 그녀는 일을 다시 할 수 있었고 항바이러스 약물로 치료받았다. 그녀는 가끔 열 및 설사가 있었고 이는 약물로 제어할 수 있었다.

[0336] 6개월 후 그녀는 경증 두통 및 현기증을 겪었고 TPA를 이용한 2차 치료를 겪었다. TPA를 이용한 그녀의 2차 치료 동안, 그녀는 5번 37.5 내지 38℃로의 체온 상승을 경험하였고, 이는 2 내지 4시간 동안 지속되었다. TPA의 13번째 주사 후 20시간에, 그녀의 체온은 40.5℃에 도달하였고 몇 시간 동안 지속되었다. 상기 체온 상승은 TPA 요법과 관련이 없는 것으로 결론내려졌다.

[0337] TPA를 이용한 그녀의 2차 치료 후, 그녀의 증상은 사라졌고, 그녀의 식욕은 개선되었으며, 그녀는 체중이 늘었

으며, 이는 그녀가 원기를 다시 회복하고, 일에 복귀하고, 정상적인 생활을 영위하게 하였다. 그녀는 1년간 증상이 없었고 2차 TPA 치료 후 처음 5개월간 감기에 걸리지 않았다. CD 3, 4, 및 8 수준 및 HIV 수가 증가하는 경향을 나타내는 것으로 보인다.

[0338] 실시예 IV의 프로토콜에 따른 2차 임상시험 시점에, 이 환자는 계속해서 AIDS 증상을 나타내지 않았고 그녀의 면역계는 정상적으로 기능하는 것으로 보였다. 그녀는 치료 동안 부작용을 겪지 않았다. 치료 후, 그녀의 CD3, CD4 및 CD8 수는 WBC와 마찬가지로 다소 증가하였다. 그녀의 HIV 수는 다소 증가하였다. 연구 이래, 그녀는 건강하였고 힘든 일에 종사하였다.

[0339] **환자 # 11 및 9a:** 1차 2번 연구에 참여하였고, AIDS로 진단받았으며, 2003년 이 질환의 명확한 증상이 있었던 40세의 여성 C.T.L. 1차 연구의 개시 시점에, 그녀는 지속적 설사, 저 체온, 경구 병변, 심각한 피부 아구창, 가려움, 그녀의 얼굴 및 입술에 자주색 반점, 현기증, 두통, 식욕 부진, 및 피로 및 우울증이 있었다. 그녀는 AZT, 3TC 및 NVP 치료에 잘 반응하지 못했다. 그녀의 증상은 제어되지 않았고 그녀는 일을 할 수 없었다. 그녀의 초기 CD4 수는 40이었다.

[0340] TPA를 이용한 그녀의 1차 치료 동안, 그녀는 4번 38 내지 39℃로의 체온 상승을 경험하였고, 이는 2 내지 4시간 동안 지속되었다. 그녀는 2번 숨가쁨이 있었고, 이는 각각 20 내지 30분간 지속되었다.

[0341] TPA의 6번째 용량 후, 그녀의 피부 아구창은 사라지기 시작했고, TPA 치료의 완료시, 현기증, 두통, 열병 및 피부 아구창은 개선되고 점차 사라졌다. 그녀의 식욕, 신체 컨디션 및 우울증은 그녀가 일에 복귀할 정도로 충분히 개선되었다.

[0342] 이 환자는 경증 피부 아구창, 설사 및 현기증을 포함하는 증상의 복귀로 인해 18개월 후 TPA로 2차 치료받았다. 이 2차 치료 동안, 그녀는 3번 37.5 내지 38℃로의 체온 상승을 경험하였고, 이는 2 내지 4시간 동안 지속되었다. 다른 부작용은 없었다. TPA 치료 후, 그녀의 증상은 완전히 사라졌고, 그녀의 신체 컨디션은 다시 일에 복귀할 정도로 충분히 개선되었다. 그녀는 1년간 증상이 없었고 감기에 거의 걸리지 않았다. CD 3, 4, 및 8 수준이 상승하는 경향을 나타내는 것으로 보이지만, 그녀의 HIV 수는 변하지 않았다.

[0343] 실시예 IV의 프로토콜에 따른 2차 임상 연구의 시점에, 이 환자는 두통, 현기증, 식욕 부진 및 약한 면역 기능을 포함하는 AIDS의 증상을 나타내었다. 그녀는 치료 동안 부작용을 겪지 않았다. 치료 후, 그녀의 CD3 및 CD8 수준은 증가한 반면 그녀의 CD4 수는 변하지 않았다. 그녀의 HIV 수는 약간 증가하였으나, 다른 변화는 관찰되지 않았다. 그녀의 정신 및 신체 컨디션은 상당히 개선되었고 그녀는 힘든 육체적 일을 하고 있다.

[0344] **환자 # 12 및 #10a:** 1차 2번 연구에 참여하였고, AIDS로 진단받았으며 2003년에 이 질환의 명확한 증상이 있었던 39세의 여성 C.C.L. 1차 연구의 개시 시점에, 그녀는 지속적인 저 체온, 피부 아구창, 현기증, 두통, 식욕 부진, 경구 병변, 피로 및 심한 우울증이 있었다. 그녀는 AZT, 3TC 및 NVP로 치료받았지만 결과가 좋지 못했고 일을 할 수 없었다. 그녀의 초기 CD4 수는 84였다.

[0345] 이 환자는 2005년 3월부터 2006년 3월까지 2번 TPA로 치료받았다. TPA를 이용한 1차 치료 동안, 그녀는 8번 38 내지 38.5℃로의 체온 상승을 경험하였고, 이는 2 내지 4시간 동안 지속되었다. 그녀는 1번 15분간 숨가쁨을 경험하였고 리킹 바늘로 인한 피부 자극을 겪었다.

[0346] 7번째 주사 후, 그녀의 경구 병변은 사라졌다. 모든 주사의 완료시, 모든 증상은 사라졌고 그녀의 신체 조건은 일에 복귀할 정도로 충분히 개선되었다.

[0347] 6개월 후, 이 환자는 가벼운 설사 및 현기증의 복귀로 인해 TPA로 다시 치료받았다. 그녀는 TPA와 연관된 6번의 경우에 37.5 내지 38℃로의 체온 상승을 경험하였고, 이는 2 내지 6시간 동안 지속되었다. 8번째 주사부터 시작하여, 용량이 대략 150㎍에서 250㎍ TPA로 증가하였다. 부작용은 발생하지 않았다. TPA 요법의 완료시, 그녀의 모든 증상은 사라졌다. 그녀의 신체 컨디션은 정상으로 회복되었고 그녀는 일에 복귀하였고, 정상적인 생활을 영위하였다. 그녀는 1년간 증상이 없었고 감기도 거의 걸리지 않았다. CD 3, 4, 또는 8 수준에서 변화가 없었지만, 그녀의 HIV 수는 증가하였다.

[0348] 2차 임상 연구 시점에, 이 환자는 약화된 면역계에도 불구하고 AIDS 증상이 없었다. 그녀는 실시예 IV의 프로토콜에 따라 치료받았고 부작용을 겪지 않았다. 치료 후, 그녀의 CD3, CD4 및 CD8은 약간 증가하였고, WBC, RBC 및 HGB는 보통으로 증가한 반면 혈소판은 감소하는 것으로 보였다. HIV 수는 다소 감소하였다. 치료 이래 그녀는 건강하였고 힘든 육체적 일에 종사하였다.

[0349] **환자 #13:** 2004년에 AIDS로 진단받았고, 3차 임상 연구에만 참여하였던 53세의 여성 L.F.L. 그녀는 식욕 부진

및 체중 감소의 경증 증상을 나타내었다. 장기간 항바이러스 약물은 효과적이었고 그녀의 바이러스 수를 검출가능한 수준 미만으로 감소시켰으며 CD3, CD4 및 CD8 수를 높은 수준으로 증가시켰다. 그녀는 TPA 치료 전에 증상이 없었고 그 투여로부터 부작용이 없었다. 그녀는 계속 증상이 없고, 정상적으로 느끼고, 정상적인 활동을 할 수 있다. 그녀는 60일 관찰 기간 완료 후 항바이러스 약물 요법을 다시 시작하였다.

[0350] **특허 #14:** 2004년에 AIDS로 진단받았고, 3차 임상 연구에만 참여하였던 45세의 여성 K.S.M. 그녀의 증상은 경증이었고 식욕 부진 및 잦은 감기로 이뤄졌다. 그녀는 항바이러스 약물로 치료받았지만, 중증 간독성으로 인해 중지되었다. 그녀는 TPA 치료 전에 증상이 없었고 유일한 TPA 부작용은 43일에 리킹 바늘로 인한 자극이었으며 이는 쉽게 치료되었다. 전체 치료 및 관찰 기간 동안 AIDS 증상이 발생하지 않았다. 그녀는 정상적으로 느끼고 그녀의 일상적인 활동을 할 수 있다. 60일 관찰 기간의 완료 후, 그녀는 연구에 신경을 쓰지 않았고 항바이러스 요법을 재개하지 않았다.

[0351] 실시예 VII

[0352] TPA를 이용한 재발성/난치성 악성종양의 치료

[0353] 조직학적으로 문서로 기록된 재발성/난치성 혈액 악성종양/골수 장애를 갖는 환자를 TPA(Xichuan Pharmaceuticals, Nan Yang, Henan, China), 덱사메타존 및 콜린 마그네슘 트리살리실레이트의 조합으로 치료한다. 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료에서의 TPA의 치료 용도를 입증하기 위해 아래에서 제시된 바와 같은 비교 방법이 다른 신생물성 상태 및 악성종양을 치료하기 위한 TPA의 용도를 입증하는데 적용될 것이다. 본 발명의 방법 및 조성물을 이용한 치료로 처리할 수 있는 다른 신생물성 상태 및 악성 장애는 혈액 및 골 악성종양 및 다양한 유형의 고형 종양을 포함하는, 다양한 형태의 암을 포함한다. 본원에서의 특정 프로토콜 외에도, 성공적인 치료 및/또는 차도는 잘 알려진 다양한 암 검출 및 평가 방법 중 어느 하나, 예를 들면 고형 종양의 크기 감소를 결정함에 의해, 종양 성장, 단계, 전이 가능성, 조직학적 암 마커의 존재/발현 수준 등을 평가하는 조직 병리학적 연구 중 어느 하나를 이용하여 상이한 표적화된 신생물성 및 악성 상태에 대해 결정될 것이다.

[0354] AML은 일반적으로 긴급하고 집중적인 요법을 보장하는 공격성 질환이다. AML 진단받은 평균환자 연령은 64-68세이며, 표준 화학요법으로 치료된 60세가 넘는 환자들은 당시의 <20%까지 그의 질환이 치료된다. 앞선 혈액 장애 후 또는 백혈병유발성 화학요법/방사선 요법 전 AML이 생긴 환자는, 질환이 특정 부정적인 세포유전적 및 임상적 특징과 연관된 환자와 마찬가지로, 유사하게 좋지 못한 결과를 갖는다. 그러므로, AML로 진단된 대부분의 환자들은 매우 좋지 못한 예후과 연관된 환자 및/또는 질환-관련된 특징을 갖는다. 재발된 질환을 갖는 환자의 경우, 표준 비-이식 요법이 치료 능력을 입증하지 못했다. 이들 환자의 경우, AML은 종종 치명적인 질환이다. AML의 요법에 대한 새로운 접근법이 필요하다.

[0355] 본 발명의 방법 및 조성물을 이용하여, TPA는, TPA의 세포내 신호전달 경로를 조절하는 신규 역할, 세포주 내 분화 및/또는 세포자멸사를 유도하는 그 능력, 및 골수 악성종양을 포함하는 신생물성 및 악성 장애를 치료하는데 있어서 TPA의 유효성을 보여주는 임상적 데이타에 기초하여, AML을 갖는 환자를 치료하기 위한 치료제로서 개발되고 있다.

[0356] TPA의 지금까지의 임상적 평가는, 세포 생존력 및 세포자멸사 분석에서 측정된 바와 같이, TPA가 AML 사례 중 적어도 하나의 서브셋에서 직접적인 치료적 세포독성 효과를 나타내는 것으로 입증하였다. 웨스턴 분석에서 분석된 모든 일차 배양에서, TPA는 배양 1시간까지 ERK 인산화를 강하게 유도하였다. 일차 AML 세포에 대한 TPA의 세포독성 효과는 24시간 생체외 노출 후 포스포-ERK 프로-생존 신호의 차후의 손실과 연관된다. 이 관찰은, PD98059, U0126 및 PD 184352와 같은 MEK 억제제에 의한 ERK 신호전달의 약리적 방해 후 감소된 일차 AML 생존을 보고한 다른 연구와 상당히 일치한다. 본 연구에서, ERK 신호전달의 손실은 ERK 포스파타제의 유도와 연관되었다.

[0357] 단백질 키나아제 C 및 ERK 활성화 외에, TPA는 AML 아세포 및 백혈병 줄기세포에서 종종 항시적으로 활성인 프로-생존 전사 인자인 NF-κB의 공지된 유도물질이다. 본 실험실에서의 최근 연구는 AML 세포 NF-κB가 덱사메타존 + 콜린 마그네슘 트리살리실레이트(CMT)의 48시간 치료로 생체내에서 억제될 수 있다는 것을 입증하였다. 또한, 본 발명자들은 덱사메타존이 MKP-1 ERK 포스파타제 발현을 유도할 수 있고 일차 AML 샘플에 대한 TPA 세포독성을 향상시킬 수 있음을 보여왔다. 이 문맥에서, 본 발명자들은 TPA를 이용한 24시간 전- 및 24시간 후 치료에 사용될 보조 약물로서 덱사메타존 및 CMT를 사용하는 하기 예시적인 구현예를 선택하였다. 이들 약물은 잘 용인되고 ERK 포스파타제 발현을 증가시키며 NF-κB를 억제함으로써 치료의 염증성 부작용을 감소시키고 TPA 세포독성을 향상시킬 것으로 기대된다. 또한, 덱사메타존 및 CMT는 항-염증성이기 때문에 보조 약물로서 사용될

것이고, 부작용을 개선할 수 있으며, 신호전달 경로 활성을 감소시키는 포스파타아제의 항시적 NF-κB 발현 및 유도의 항-세포자멸적 효과의 억제에 의해 항-백혈병 활성을 향상시킬 수 있다.

[0358] 초기 TPA 1상 연구는 35명의 환자를 병적에 넣었다 [재발성/난치성 AML을 갖는 23명, 다른 골수 악성종양(CML-아세포 위기, 과잉 아세포를 갖는 골수이형성증)을 갖는 2명, 호지킨 질환을 갖는 3명, 비-호지킨 림프종을 갖는 3명 및 고형 종양을 갖는 4명]. 대다수의 환자는 재발성/난치성 AML을 가지고 있었다. 본 임상 결과는 8번의 TPA 주입을 받은, >5개월 동안 안정적인 질환을 갖는 1명의 AML 환자를 포함한다. 두 번째 AML 환자에서, TPA 투여 후 순환하는 아세포의 수의 확연한(5-배) 감소가 관찰되었다. 이러한 백혈병 아세포의 감소는 4주간 지속되었고, 상기 환자는 결국 진균 감염으로 사망하였다. 마지막으로, 자가조직 줄기세포 치료를 이용한 고용량 화학요법에도 불구하고 재발성 및 난치성 호지킨 질환을 갖는 환자는 TPA 후 투여 후 흉부 벽 종양에 일부 차도가 있었다. TPA 용량 단계적 확대가 III 등급 비-혈액 용량 제한 독성(DLT)을 경험했던 0.188mg/m2 d1-5, 8-12의 용량으로 치료된 3명의 환자 중 마지막 집단 2에서 완료되었고, 이는 d1-5 및 8-12에서 0.125mg/m2/d의 단일 제제로서 최대 용인된 TPA 용량을 확립한다.

[0359] AML 및 다른 혈액 악성종양의 사례에서, 환자에게 6시간 동안 연속적/간헐적 맥박 산소측정법으로 투여된 1 mg/주 x 3 주(1일, 8일, 15일)의 TPA의 초기 용량을 제공한다. TPA 요법의 개시 24시간 전, 환자에게 6시간마다 10mg의 덱사메타존과 8시간마다 1500mg의 콜린 마그네슘 트리살리실레이트(CMT)를 제공하고, TPA 투여 후 24시간까지 계속한다. TPA의 초기 용량의 투여 후, 환자는 2주 휴지기를 가진 다음 재평가될 수 있다. TPA의 초기 용량으로부터 질환 반응 또는 안정화를 갖는 환자들은 하기 프로토콜에 따라 28일의 최대 6주기 동안 치료된다.

[0360] 2주 휴지기 후, 환자에게 TPA 투여 30분 전 타이레놀 650 mg 및 베나드릴 25-50 mg(환자의 크기 및 연령에 좌우됨)을 미리 투여한다. 그리고 나서, 이들에게 연속된 2주간 매주 5일간 매일 중추 정맥 카테터를 통해 TPA의 정맥내 주입을 ㅈ제공한다. TPA는 1시간에 걸쳐 200 ml의 정상 식염수 중의 1 mg의 용량으로 투여된다. TPA 요법의 개시 24시간 전, 환자에게 TPA의 투여 후 24시간까지 6시간마다 10 mg의 덱사메타존 및 연속적인 8시간마다 1500 mg의 콜린 마그네슘 트리살리실레이트를 제공한다.

[0361] TPA의 혈액 수준을 유기 용매로 추출가능한 분화 활성을 측정하는 생물검정을 이용하여 주입 전과 후에 측정한다. 1ml의 혈액을 5 ml의 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 추출 잔사를 50 μL의 에탄올에 재용해시키고 분취량의 HL60 세포를 부가한다. 48시간 후, 부착 세포를 측정한다.

[0362] 백혈구, 혈소판, 및 중성구의 수준을 결정하기 위해, TPA 주입 전과 후에 채혈한 혈액 샘플에 대해 시험을 또한 수행한다. 상기 샘플을 대상으로 골수아세포 및 아우어 로드(Auer rod)의 존재를 추가 분석한다. 이들 및 계속되는 실험은 TPA가 AML에서의 신생물성 세포 및 다른 신생물성 및 악성 상태를 유발하는 치료적 세포독성 및 다른 효과를 추가로 설명할 것이다.

[0363] 실시예 VIII

[0364] ERK 활성화의 조절의 측정

[0365] 백혈병 환자 내의 순환하는 악성 세포에서 그리고 림프종/고형 종양 환자의 말초혈액 단핵구에서 포스포-ERK 수준을 측정한다. TPA의 투여 전과 후에 실시예 VII의 프로토콜에 따라 치료된 환자로부터 혈액 샘플을 취한다.

[0366] μL 당 WBC≥1000인 백혈병 환자에서, 형광단(BD Biosciences, San Jose, CA)에 직접 콘주게이트된 세포 표면 항원-특이적 및 포스포-ERK 특이적 항체를 이용하여 혈액 샘플 상에서 유세포측정을 수행한다. TPA의 투여전과 실시예 VII의 프로토콜에 따른 초기 치료에서 1, 2, 및 11일에 TPA의 주입 1시간 후 그리고 차후의 주기에서 1일 및 11일에 샘플을 취한다. μL 당 ≥2500의 절대 백혈병 아세포 수를 갖는 백혈병 환자 및 다른 비-백혈병 환자에서, 주입 전 실시예 VII의 프로토콜에 따라 초기 주기의 1, 8 및 15일에 그리고 주입 후 1 및 4시간에 말초 혈액 샘플을 취한다. 샘플을 또한 포스포-ERK, 및 총 ERK1/2 수준을 위해 웨스턴 블롯 분석을 이용하여 분석하여 유세포측정법으로부터 얻어지고 임상 반응과 상관관계가 있는 결과들을 확인한다.

[0367] 상기 전술된 분석은 일차 AML 세포에 의해 예시된, 악성 세포에 대한 TPA의 세포 독성 효과, 및 포스포-ERK 프로-생존 신호의 TPA에 의한 연관된 감소를 포함하는, 신생물성 및 악성 상태의 치료에서의 TPA의 역할을 추가로 설명할 것이다.

[0368] 실시예 IX

[0369] NF-κB 조절의 측정

[0370] 이전 연구에서, 본 발명자들은 NF-κB 활성이 덱사메타존과 TPA의 투여 후 환자에서 조절될 수 있다는 것을 보여왔다. 또한, 덱사메타존은 MKP-1 ERK 포스파타제 발현을 유도하고 TPA 세포독성을 향상시키는 것으로 나타났다. 하기 연구는 NF-κB 활성이 TPA 및 덱사메타존으로 치료받은 환자에서 어떻게 치료적으로 조절되는지를 추가로 설명하기 위해 고안된다.

[0371] NF-κB 결합을 ELISA-기반 검정(BD Bioscience, San Jose, USA)을 이용하여 실시예 VII에 따라 TPA로 치료된 환자로부터 기준선과 주입 전 및 후에 환자 말초 혈액 샘플에서 측정한다. NF-κB 수준은 96-웰 포맷을 이용하여 세포 추출물의 제한적인 양에서의 결합을 검출하는 화학발광 세기를 이용하여 정량화한다. 또한, 전기영동 이동 변화 분석을 수행하여, μL 당 ≥2500의 절대 백혈병 아세포 수를 갖는 백혈병 환자 및 정상 백혈구 수를 갖는 다른 비-백혈병 환자 유래의 말초 혈액 샘플에서 NF-κB 결합을 측정한다.

[0372] 전술한 연구들은 PA가 NF-κB의 유도물질이라는 것을 입증하지만, 이들 실험들은 AML 세포 NF-κB가 덱사메타존 및 콜린 마그네슘 트리살리실레이트를 이용한 치료로 억제될 수 있음을 입증한다.

[0373] 실시예 X

[0374] 백혈병 유전자 발현에서의 변화의 결정

[0375] TPA는 프로-생존 ERK 경로 신호전달을 종결할 수 있는 몇 가지 이중 특이성 포스파타제의 RNA 수준을 유도한다. 실시예 VII에 따라 TPA로 치료된 AML 환자로부터 주입 전과 후에 얻어진 혈액 샘플을 사용하여 정량적 실시간 RT-PCR 및 올리고뉴클레오타이드 마이크로어레이 분석을 이용한 MAPK-특이적 DUSP와 같은 AML 신호전달 요소들의 RNA 발현을 연구한다.

[0376] 전술된 발명이 이해의 명확성을 위해 예로써 상세히 기술되었음에도 불구하고, 비제한적인 예시의 방법으로 제공된 첨부된 청구항들의 범위 내에서 소정의 변화 및 변형이 실행될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 이 문맥에서, 다양한 공보 및 다른 참조문헌들이 설명의 경제성을 위해 전술된 개시내용을 이용하여 인용되었다. 이들 참조문헌 각각은 모든 목적을 위해 그 전체로서 참고로써 본원에 통합된다. 그러나, 본원에 논의된 다양한 공보들은 본원의 출원일 이전에 그의 개시내용을 위해 단독으로 통합되며, 본 발명자들은 선행 발명에 의해 상기 개시내용에 선행할 권리를 보유한다.

[0377] 실시예 XI

[0378] 림프종의 치료

[0379] 60세의 남성 환자 M.J.는 림프종 및 3.5cm 직경 종양의 재발로 진단받았다. 상기 환자에게 30일간 격일로 0.19mg의 TPA(0.125mg/m^2)의 15회 주사를 제공하였고, 종양은 사라졌다. 2011년 현재, 그는 3년간 차도를 보여왔다.

[0380] 실시예 XII

[0381] 유방암의 치료

[0382] 50세의 여성 환자 M.L.은 종말 유방암으로 진단받았다. 그녀는 방사선 또는 화학요법에 반응하지 않았고 암은 골 내로 전이되어 그녀는 휠체어 신세를 지게 되었다. 그녀는 매주 3 내지 4회, 0.18 mg의 TPA(1 x 0.125 mg/m^2)로부터 0.26mg의 TPA(1.5 x 0.125mg/m^2)까지의 진행되는 용량으로 TPA의 35회 주사를 받았고, 현재 차도를 보이고, 정상적으로 걸을 수 있다.

[0383] 실시예 XIII

[0384] 폐암의 치료

[0385] 56세의 남성 환자 J.L.은 화학요법에 난치성인 종말 폐암으로 진단받았다. 암이 그의 골 내로 전이되어 그는 걷을 수 없었다. 매주 3 내지 4회, 0.19 mg의 TPA(1 x 0.125 mg/m^2)로부터 0.26 mg의 TPA(1.5 x 0.125mg/m^2)까지의 진행되는 용량으로 TPA의 35회 주사 후, 그는 차도를 보이고, 정상적으로 걸을 수 있다.

[0386] 실시예 XIV

[0387] 간암의 치료

[0388] ?세의 남성 환자 X는 전이성 간암으로 진단받았다. 그의 초기 알파 태아단백 수준은 48,813이었다. 그는 화학요

법 및 방사선 치료를 받았지만 그의 알파 태아단백 수준은 50,000+에서 상승된 채로 유지되었다. 그 후, 그는 0.19 mg의 TPA(0.125mg/m^2)의 3회 주사를 받았고 그의 알파 태아단백 수준은 떨어지기 시작했으며 4개월 이내에 정상수준으로 되돌아왔다.

[0389] 실시예 XV

[0390] 전통적 신생물 치료에 대한 보조제로서 TPA

[0391] 54세의 여성 환자 N.K.는 종말 전이된 췌장암으로 진단받았다. 그녀는 화학요법 외에 12주 동안 주마다 0.18 mg TPA(0.125mg/m^2)의 5회 주사를 받았다. 그녀의 치료는 췌장 내 종양을 6.3cm에서 2.4cm로 감소시켰다. 환자는 식욕을 유지하였고, 그녀의 머리카락을 잃지 않았으며 TPA 없는 이전 화학요법 치료보다 구토 및 메스꺼움이 유의미하게 적었다.

[0392] 42세의 남성 환자 P.T.는 비-소세포 폐암으로 진단받았다. 상기 암은 전이되었고 Tarceva (에를로티닙) 및 Iressa™(게피티닙)에 난치성이었다. 상기 환자는 8주 동안 평일마다 0.19mg의 TPA(0.125mg/m^2)의 주사를 동반하는 표준 프로토콜에 따라 젬시타빈 및 시스플라틴의 조합으로 치료받았다. 상기 조합된 화학요법 및 TPA 치료 동안, 그는 머리카락을 잃지 않았고, 앞선 화학요법 치료 동안 경험한 것보다 유의미하게 메스꺼움이 적었다. 그는 2010년 6월 30일이래 차도를 보여왔다.

[0393] 59세의 남성 환자 B.L.은 종말 비인두 암종으로 진단받았고 화학요법 및 방사선요법으로 치료받았다. 그는 방사선요법을 시작하기에 앞서 5일간 매일 0.19mg의 TPA(0.125mg/m^2)의 주사 및 그 다음으로 격일로 0.19mg의 TPA (0.125mg/m^2)를 총 20회 주사로 받았다. 그는 2년 반 동안 차도를 보여왔고 방사선 치료로부터 어떠한 분명한 피부 손상을 겪지 않았다.

[0394] 실시예 XVI

[0395] TPA의 화학적 보호 효과

[0396] DMEM 및 0.5% 한천을 이용하여 제형화된 반-고체 배지를 포함하는 콜로니 형성 분석을 사용한다. 이들 배양을 위해, 단핵 세포를 약 2.5x 10^5 세포/mL의 농도로 도말하고 GM-CSF 및 G-CSF를 약 100 U/mL의 농도로 첨가한다. 세포를 37℃에서 100% 습도로, 5% CO_2 배양기에서 14일간 배양한다. 배양 말기에, 50 이상의 세포의 콜로니를 2명의 독립적인 관찰자에 의해 도립 현미경을 이용하여 계수한다. (Hamburger, 1977)

[0397] 말초 줄기세포를 10% 태아소 혈청이 보강된 DMEM에서 5x10^5 세포/mL의 농도로 4개의 그룹으로 무작위분류한다. 그룹 1 및 4는 치료되지 않은 대조군이고 그룹 2 및 3은 0.05 μg/mL의 TPA와 함께 24시간 동안 배양한다. 24시간 후, 세포를 DMEM 10% 태아소 혈청으로 세척한다. 그리고 나서, 그룹 3 및 4를 플루오로우라실의 대사물인 25 μg/mL의 5-플루오로데옥시우리딘 일인산과 함께 20시간 동안 배양한다. 이후, 모든 그룹을 2회 세척하고 세포를 반-고체 한천 배지에 도말한다. 콜로니를 14일에 계수한다.

[0398] 실시예 XVII

[0399] 방사선 손상을 보호하는 TPA의 용도

[0400] 3개의 세포주를 사용하여 방사선 손상에 대한 TPA의 효과를 결정한다: 인터루킨-3 의존적 쥣과 조혈 전구 세포주, 인간 골수 기질 세포주 KM101, 및 기관지 상피(IB3) 세포. 32D cl 3 인터루킨-3(IL-3) 의존적 쥣과 조혈 전구 세포주는 문헌[Epperly, 2008]에 기재된 C3H/HeJ 마우스의 장기간 골수 배양으로부터 유도된다. 세포를 15% WEHI-3 세포 조절 배지(IL-3의 공급원으로서), 10% 우태혈청(FBS)(Hyclone Laboratories, Logan, UT), 및 맥코이 보강 배지에서 계대배양한다. 인간 골수 기질 세포주 KM101 세포는 10% FBS(Hyclone Laboratories, Logan, UT)가 보강된 맥코이 5A 변형 배지(GIBCO BRL, Gaithersburg, MD)에서 24 cm^3 팔콘(Falcon) 플라스틱 플라스크 내에서 매주 계대배양한다. IB3 세포는 문헌[Rwigema, 2011]에 기재된 대로 80% 컨플루언시까지 도달하도록 37℃에서 48-72 시간 동안 5% CO_2 배양기 내의 코팅되지 않은 75 cm^3 조직 배양 팔콘 플라스크 상에서 10% FBS(Hyclone Laboratories, Logan, UT), 1% L-글루타민(GIBCO BRL, Gaithersburg, MD) 및 1% 페니실린-스트렙토마이신(GIBCO BRL, Gaithersburg, MD)으로 보강된, 표준 둘베코 변형 이글 배지(DMEM)(Lonza, Allendale, NJ)에서 매주 2회 계대배양한다.

[0401] 각 세포주 유래의 세포를 1 ㅅ 10^5 세포/mL로 현탁하고 0 내지 8 Gy로 조사한다. 조사 10분 뒤 상기 조사된 세포에 TPA를 첨가한다. 그리고 나서, 상기 세포를 4반복하여 도말하고 7일간 95% 공기/5% CO2로 37℃에서 고-습도 배양기 내에서 배양하고, 그 시점에 세포를 크리스탈 바이올렛을 이용하여 염색하고 50 세포를 초과하는 콜로니를 계수한다. 각 실험을 개별 3일에 개별 3번 수행한다. 데이터를 선형 2차 및 단일-히트, 다중-타겟 모델을 이용하여 분석한다(Epperley, 2001 참고). TPA에 대한 용량 감소 인자(DRF)를 치료 그룹 내에서 50% 세포 생존을 제공하는 용량을 대조군 세포 그룹 내에서 50% 생존시의 용량으로 나눈 비율로써 계산한다.

[0402] 실시예 XVIII

[0403] 마우스에서 방사선으로부터의 손상에 대한 TPA의 보호 효과

[0404] 성체 암컷 C57BL/6 NHsd 마우스(20 내지 22 g, Harlan Sprague Dawley, Chicago, IL)(그룹당 n=15)에 9.5 Gy TBI를 조사하여 감마 베타 조사 선량률(74 cGy/분)을 이용하여 (LD 50/30) 용량을 달성하고 10분 후 0.125 mg/m^2의 TPA의 복강내 주사를 투여한다. 마우스의 생존을 관찰한다(Rigwema, 2011).

[0405] 실시예 XIX

[0406] 뇌졸중을 겪었던 개체의 치료.

[0407] 68세의 남성 환자 N.C.는 TPA 치료 18개월 전에 뇌졸중을 겪었다. TPA 치료가 개시된 시점에, 그는 지팡이 없이 걸을 수 없었고, 좌측 손과 좌측 다리를 사용하기 곤란하였고, 피곤하고 심약하였다. 그는 4주 동안 격일로 0.19mg의 TPA(0.125mg/m^2) 및 그 다음으로 2주 동안 격일로 0.24 mg의 TPA(1.25 x 0.125mg/m^2), 및 그 다음으로 추가 3주 동안 격일로 0.26 mg의 TPA(1.5 x 0.125mg/m^2)를 함유하는 1개의 앰플의 주사를 받았다. 환자는 완전히 회복되었다.

[0408] 65세의 남성 환자 M.C.는 TPA의 치료를 시작하기 7년 전에 뇌졸증을 겪었다. 그는 10주 동안 주마다 0.19 mg의 TPA(0.125mg/m^2)의 3-4회 주사로 총 35회 주사를 받았다. 그는 그의 얼굴에서 이동성을 회복하였고 그의 우측면의 이동성이 80% 개선되었다.

[0409] 실시예 XX

[0410] TPA를 이용한 색전성 뇌졸중 모델의 치료

[0411] 각각 280-350 g의 체중을 갖는 수컷 스프래그-다우리 랫트(Charles River Japan)를 사용한다. 문헌[Kudo, 등(1982)]의 방법의 변형에 따라 색전성 뇌졸중을 유도한다. 혈액의 수집을 위해 사용된 랫트를 동시 호흡 하에 1.0% 할로탄(Fluorothane™; Takeda, Osaka, Japan)으로 마취시킨다. 24-게이지 서플로(Surflo)™(Terumo Medical Products, Elkton, MD)를 넓적다리 동맥에서 고정시키고, 주사용 1-mL 주사기(Terumo Medical Products, Elkton, MD)를 이용하여 0.1 mL의 동맥 혈액을 채혈한다. 주사기 내의 동맥 혈액을 30℃에서 2일간 배양하여 혈전을 형성한다. 이후, 주사용 주사기에 0.1 mL의 생리적 염수를 첨가하고 26-게이지 주사 바늘(Terumo Medical Products, Elkton, MD)을 2회 통과시켜 혈전을 분쇄한다.

[0412] 뇌 색전성 뇌졸중이 유도된 랫트를 동시 호흡 하에 1.0% 할로탄으로 마취시킨다. 랫트의 목을 정중선 절개 및 외부 경동맥, 우수한 갑상선 동맥, 후두 동맥 및 익구개(pterygopalatine) 동맥을 쌍극 응고장치(T-45; Keisei Medical Industrial Co. Ltd, Tokyo, Japan)를 이용하여 지진다. 상기 분쇄된 혈전 0.1 mL을 내부 경동맥 내로 주입하여 뇌 색전증을 유도한다.

[0413] 뇌 색전증의 형성의 평가를 레이저 도플러 유세포측정법(FloC1; Omegawave, Tokyo, Japan)을 이용하여 수행한다. 30% 이하의 수준으로의 뇌 혈류 감소를 색전증 형성의 양성 증거로서 간주한다. 혈전의 주입 후 뇌 혈류를 30분간 관찰하고, 혈전의 주사 전 혈류의 50% 이하에서 유지되는 것으로서 혈류를 관찰한다 이후, 약제의 투여를 위한 캐뉼라(PE50)를 경정맥 내에 고정시키고 동물을 깨운다.

[0414] 뇌 색전증이 성공적으로 형성된 랫트를 4 그룹으로 나눈다. 랫트의 1 그룹에 염수 주사를 격일로 제공한다. 그룹 2-4에게는 4주간 격일로 0.125mg/m^2 주사를 제공한다. 그리고 나서 그룹 2를 희생시킨다. 그룹 3-4에게 2주간 격일로 추가 0.156 mg/m^2를 제공한 다음, 그룹 3을 희생시킨다. 그룹 4에게 3주간 격일로 0.18775 mg/m^2를 제공한 다음, 희생시킨다.

[0415] 동물을 희생시킨 후 뇌를 절개하여 맥이와인(McIwain) 조직 찹퍼(Mickle Laboratory Engineering, U.K.)를 이용하여 1 mm 간격으로 10개 절편으로 자르고 37℃에서 2% TTC(2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드; Tokyo Kasei)에서 20분간 담궈 염색한다. TTC-염색된 조각의 이미지를 디지털 카메라(HC-2500; Fuji PhotoFilm) 및 Phatograb-2500(Fuji Photo Film)을 이용하여 컴퓨터에 업로드하고 맥 스코프(Mac Scope; Mitani, Japan)를 이용하여 경색 부피를 계산한다. 경색 부피를 평균 값 ㅁ 표준 오차로 제공한다. 경색 부피 결과의 통계 검정과 관련하여, 대조군에 대해 그리고 대조군과 비교하여 TPA-투여된 그룹에 대해 던넷 검정을 수행한 다음, TPA-투여된 그룹에 대해 t-검정을 수행함으로써 평가를 완료한다.

[0416] 희생시까지 신경학적 증상을 매일 관찰하고 랫트를 3가지 시험에 따라 평가한다: (1) 랫트의 꼬리를 천천히 들어올려 바닥 위 1m에 매달고 앞다리 구부리기를 관찰한다; (2) 랫트를 발톱으로 견고하게 움켜쥘 수 있는 부드러운 플라스틱 코팅된 커다란 종이 시트 위에 놓는다. 손으로 꼬리를 들어올리고 앞다리가 몇 인치 미끄러질 때까지 랫트의 어깨 뒤에 가벼운 측면 압력을 가한다; (3) 랫트를 자유롭게 움직이게 하고 제자리 돌기 거동(circling behavior)을 관찰한다. 하기와 같은 Bederson 등(1986)에 의해 개발된 척도에 따라 신경학적 증상의 평점을 매긴다: 0: 관찰가능한 결손이 없음; 1: 앞다리 구부리기; 2: 제자리에서 돌지 않고 측면 밀기에 대한 저항성 감소; 3: 제자리 돌면서 등급 2와 같은 거동.

[0417] 대조군에 대해 그리고 대조군과 비교하여 TPA-투여된 그룹에 대해 스틸 검정(Steel's test)을 수행한 다음, TPA-투여된 그룹에 대해 윌콕손 검정(Wilcoxon test)을 수행함으로써 평가를 완료한다. 상기 검정 중 어느 것에서, $p<0.05$인 값은 통계적으로 유의미한 것으로 정의된다.

[0418] 실시예 XXI

[0419] 영구적 중대뇌동맥 폐색 모델을 이용한 뇌졸중의 치료에서의 TPA의 효과

[0420] 수컷 위스타 랫트(250-320 g)를 이 연구에 사용한다. 동물을 이소플루란(3% 유도, 1-2% 유지)을 이용하여 마취시킨다. 마취를 토우 핀치(toe pinch)에 의해 관찰한다. 이 연구 동안 모든 절차에 대해 무균 기술을 사용한다. 수술 부위를 절개하고 알코올 및 수술 스크럽으로 세척한다. 동물을 체온을 유지하기 위해 온수 가열 패드 위에 둔다. 경동맥에 대해 목 위에 방중앙 절개(paramedian incision)를 수행한다. 조직을 해부하여 경동맥 및 분기(bifurcation)를 드러낸다. 봉합사를 근위부 또는 총경동맥(common carotid) 및 외부 경동맥의 주위에 둔다. 이들 봉합사를 묶는다. 결찰 원위부의 총경동맥에서 절개를 수행한다. 미리 준비된 필라멘트(4-0 모노필라멘트 봉합사 또는 유사 물질)를 경동맥에 두고 내부 경동맥으로 전진시킨다. 필라멘트가 중뇌동맥에 고정되는 것과 같이 약간의 저항이 느껴질 때까지 필라멘트를 경동맥 분기를 지나 약 20 mm 전진시킨다. 필라멘트의 삽입시 동맥을 파열시키지 않도록 주의해야한다. 필라멘트를 제자리에서 묶고 피부 절개를 폐쇄한다. 동물을 이전에 기재된 대로 베데르손 척도(Bederson scale)를 이용하여 성공적인 폐색을 위해 깨어날 때 평가한다(Bederson 등, (1986) Stroke, 17:1304-1308 참고). 정상체온을 유지하기 위해 체온을 15분마다 잰다. 중뇌동맥 폐색 절차를 겪은 동물은 수술 후 몇 시간 동안 체온조절이 어려울 수 있다. 동물을 그 체온에 의해 결정된 대로 냉각 또는 가열 박스에 둔다. 체온을 37.5℃로 유지한다. 동물을 중뇌동맥 후 6시간 동안 관찰한 다음 밤새 우리 안에 둔다.

[0421] 랫트를 4 그룹으로 나눈다. 랫트의 1 그룹에게 염수 주사를 격일로 제공한다. 그룹 2-4에게는 0.125mg/m^2 주사를 4주 동안 격일로 제공한다. 그리고 나서 그룹 2를 희생시킨다. 그룹 3-4에게는 추가 0.156mg/m^2을 격일로 2주간 제공한 다음, 그룹 3을 희생시킨다. 그룹 4에게 0.18775mg/m^2을 격일로 3주간 제공한 다음 희생시킨다.

[0422] 동물을 희생시킨 후 뇌를 절개하여 맥이와인(McIwain) 조직 찹퍼(Mickle Laboratory Engineering, U.K.)를 이용하여 1 mm 간격으로 10개 절편으로 자르고 37℃에서 2% TTC(2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드; Tokyo Kasei)에서 20분간 담궈 염색한다. TTC-염색된 조각의 이미지를 디지털 카메라(HC-2500; Fuji PhotoFilm) 및 Phatograb-2500(Fuji Photo Film)을 이용하여 컴퓨터에 업로드한다. 뇌 조각을 촬영하고 경색 크기, 경색 부피, 반그림자(penumbra), 및 부종을 분석한다.

[0423] 신경학적 증상을 희생 때까지 매일 관찰한다. 신경학적 증상을 희생 때까지 매일 관찰하고 랫트를 3가지 시험에 따라 평가한다. (1) 랫트의 꼬리를 천천히 들어올려 바닥 위 1m에 매달고 앞다리 구부리기를 관찰한다; (2) 랫트를 발톱으로 견고하게 움켜쥘 수 있는 부드러운 플라스틱 코팅된 커다란 종이 시트 위에 놓는다. 손으로 꼬리를 들어올리고 앞다리가 몇 인치 미끄러질 때까지 랫트의 어깨 뒤에 가벼운 측면 압력을 가한다; (3) 랫트를 자유롭게 움직이게 하고 제자리 돌기 거동(circling behavior)을 관찰한다. 하기와 같은 Bederson 등(1986)에 의

해 개발된 척도에 따라 신경학적 증상의 평점을 매긴다: 0: 관찰가능한 결손이 없음; 1: 앞다리 구부리기; 2: 제자리에서 돌지 않고 측면 밀기에 대한 저항성 감소; 3: 제자리 돌면서 등급 2와 같은 거동.

[0424] 대조군에 대해 그리고 대조군과 비교하여 TPA-투여된 그룹에 대해 스틸 검정(Steel's test)을 수행한 다음, TPA-투여된 그룹에 대해 윌콕손 검정(Wilcoxon test)을 수행함으로써 신경학적 증상을 평가한다. 상기 검정 중 어느 것에서, $p<0.05$인 값은 통계적으로 유의미한 것으로 정의된다.

[0425] 실시예 XXII

[0426] 일시적 중뇌동맥 폐색 모델을 이용한 뇌졸증의 치료에서의 TPA의 효과

[0427] 수컷 C57B16 마우스(25-30 g)를 본 연구에 사용한다. 마우스를 이소플루란(3% 유도, 1-2% 유지)으로 마취시킨다. 수술 부위를 절개하고 알코올 및 수술 스크럽으로 세척한다. 경동맥에 대해 중간 목 절개를 하고 동맥을 그 분기까지 해부한다. 내부 경동맥 내로 모노필라멘트 봉합사를 도입하고 그것이 중뇌동맥 안에 박힐 때까지 전진시킨다. 상기 봉합사를 제자리에서 묶고 절개를 폐쇄한다. 폐색 2시간 후, 마우스를 다시 마취시키고 MCA로부터 봉합사를 제거할 것이다. 체온은 수술 동안과 수술 후 가열 패드를 사용하여 유지시킨다, 동물을 중뇌동맥 폐색 후 4시간 동안 관찰한다.

[0428] 랫트를 4 그룹으로 나눈다. 랫트의 제 1 그룹에게 염수 주사를 격일로 제공한다. 그룹 2-4에게는 0.125mg/m^2 주사를 4주 동안 격일로 제공한다. 그리고 나서 그룹 2를 희생시킨다. 그룹 3-4에게는 추가 0.156mg/m^2을 격일로 2 주간 제공한 다음, 그룹 3을 희생시킨다. 그룹 4에게 0.18775mg/m^2을 격일로 3 주간 제공한 다음 희생시킨다.

[0429] 동물을 희생시킨 후 뇌를 절개하여 맥이와인(McIwain) 조직 찹퍼(Mickle Laboratory Engineering, U.K.)를 이용하여 1 mm 간격으로 10개 절편으로 자르고 37℃에서 2% TTC(2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드; Tokyo Kasei)에서 20분간 담궈 염색한다. TTC-염색된 조각의 이미지를 디지털 카메라(HC-2500; Fuji PhotoFilm) 및 Phatograb-2500(Fuji Photo Film)을 이용하여 컴퓨터에 업로드한다. 뇌 조각을 촬영하고 경색 크기, 경색 부피, 반그림자(penumbra), 및 부종을 분석한다.

[0430] 신경학적 증상을 희생 때까지 매일 관찰한다. 신경학적 증상을 희생 때까지 매일 관찰하고 랫트를 3가지 시험에 따라 평가한다. (1) 랫트의 꼬리를 천천히 들어올려 바닥 위 1m에 매달고 앞다리 구부리기를 관찰한다; (2) 랫트를 발톱으로 견고하게 움켜쥘 수 있는 부드러운 플라스틱 코팅된 커다란 종이 시트 위에 놓는다. 손으로 꼬리를 들어올리고 앞다리가 몇 인치 미끄러질 때까지 랫트의 어깨 뒤에 가벼운 측면 압력을 가한다; (3) 랫트를 자유롭게 움직이게 하고 제자리 돌기 거동(circling behavior)을 관찰한다. 하기와 같은 Bederson 등(1986)에 의해 개발된 척도에 따라 신경학적 증상의 평점을 매긴다: 0: 관찰가능한 결손이 없음; 1: 앞다리 구부리기; 2: 제자리에서 돌지 않고 측면 밀기에 대한 저항성 감소; 3: 제자리 돌면서 등급 2와 같은 거동.

[0431] 대조군에 대해 그리고 대조군과 비교하여 TPA-투여된 그룹에 대해 스틸 검정(Steel's test)을 수행한 다음, TPA-투여된 그룹에 대해 윌콕손 검정(Wilcoxon test)을 수행함으로써 신경학적 증상을 평가한다. 상기 검정 중 어느 것에서, $p<0.05$인 값은 통계적으로 유의미한 것으로 정의된다.

[0432] 실시예 XXIII

[0433] 뇌졸중을 치료하는 TPA의 용도의 임상적 효과

[0434] 앞서 1개월 이내에 뇌졸중을 겪은 30-72세의 남성 및 여성을 TPA의 10주 시험에 참여하도록 모집한다.

[0435] 모집된 개인은 고지에 의한 동의서에 서명하고 전산화단층촬영법(CT), 시신체 검사와 신경학적 검사, 신경학적 확인, 진정상태 수준, 보건원 뇌졸중 척도(National Institute of Health Stroke Survey(NIHSS)), 12-납 심전도, 심전도의 원격측정법(telemetry of electrocardiogram), 맥박 산소 측정, 활력 징후, 체중, 환자의 배경, 임신 시험, 소변 내 약물의 측정, 혈액 시험, 응고 패널, 일반적인 임상적 시험, 소변 시험을 이용하여 평가한다. 임상 실험실 시험(Clinical Laboratory Testing)은 완전한 대사 패널(Complete Metabolic Panel)(Na, K, Cl, CO2, Glu, BUN, Cr, Ca, TP, Alb, TBili, AP, AST, ALT), 혈액학 CBC(Hgb, Hct, RBC, WBC, Plt, Diff), 및 모든 여성에 대한 혈청 hCG를 포함한다.

[0436] 개인에게 0.125mg/m^2의 TPA 또는 위약을 4주간 격일로, 그리고 나서 1.25 x 0.125mg/m^2 또는 위약을 5주 및 6주간 격일로 그리고 1.5 x 0.125mg/m^2 또는 위약을 7 내지 9주간 격일로 투여한다. TPA 또는 위약의 투여 동안 그

리고 투여 후 2시간 동안 개인을 관찰한다.

[0437] 5주 및 10주에, 대상을 NIHSS(NIH Stroke Scale), 바르텔 ADL 지수(Barthel ADL index(Granger, 1979)), 및 변형된 랭킨 척도(Rankin scale)(Farrell, 1991)를 이용하여 평가한다.

[0438] 위약과 비교하여 TPA로 치료된 개인에서 NIHSS에서의 기준선으로부터의 변화를 측정함으로써 효능을 결정한다. 2차 효능 변수는 바르텔 ADL 지수 및 변형된 랭킨 척도이다. 안전성 측정값을 수집하고 시험을 통해 평가하며, 구체적으로 초기 방문으로부터 5주까지의 변화를 측정한다. 이들 측정값은 부작용 보고, 신체 조사, 활력 징후, 중량 측정, ECG, 임상 실험실 시험 결과, 및 자살 행동 및/또는 사고에 대한 활력 징후 뿐만 아니라 점수를 포함한다. 부작용은 그것이 연구 약물과 인과 관계가 있는지 여부와 관계없이, 연구 약물로 투여된 대상에서 일어나는 어떤 유해한 의료 사건이다. 따라서, 부작용은, 연구 약물과 관련되는 것으로 간주되는지 여부에 관계없이, 호의적이지 않거나 의도되지 않은 징후(예를 들면, 비정상 실험실 조사결과를 포함함), 증상, 또는 연구 약물과 일시적으로 연관된 장애일 수 있다.

[0439] 대상은 이들이 모든 방문을 완료하면 연구를 완료한 것으로 간주된다. 이들은 이들이 포함/배제 기준을 충족시키지 못하거나; 부작용을 겪거나, 충분치 못한 치료 반응을 갖거나, 그의 동의를 철회하거나, 프로토콜을 어기거나, 방문을 중지하거나 사망하면 연구로부터 종료될 수 있다.

[0440] 실시예 XXIV

[0441] 안와주위 과색소침착의 감소

[0442] 과도한 안와주위 과색소침착을 갖는 6명의 여성 및 1명의 남성이 TPA로 치료받았다. 상기 치료는 안와주위 영역에서 염증 및 과색소침착을 감소시켰다.

[0443] 실시예 XXV

[0444] 손목굴 증후군의 치료

[0445] 손에 화끈거림, 따끔거림, 통증 및 저림이 있는 50세의 여성 환자. 그녀는 TPA로 치료받아 손의 완전한 사용을 회복하였다.

[0446] 실시예 XXVI

[0447] TPA의 노화방지 특성

[0448] 82세의 남성 환자 W.L은 전립선 비대를 위해 2개월 동안 격일로 0.125mg/m^2의 1.25 앰풀로 치료받고 있었다. TPA 치료 후, 그의 피부는 부드러워졌고 주름이 적어졌다.

[0449] 실시예 XXVII

[0450] 파킨슨병의 치료

[0451] 55세의 환자 S. K.가 파킨슨병으로 진단받았다. 그에게 0.19mg의 TPA(0.125mg/m^2)를 함유하는 1개의 앰플을 4주간 격일로, 그리고 나서 0.24 mg의 TPA(1.25 x 0.125mg/m^2)를 2주 동안 격일로, 그리고 0.26 mg의 TPA(1.5 x 0.125mg/m^2)를 추가 3주 동안 격일로 주사하였다. 상기 환자는 더 이상 떨림을 나타내지 않는다.

[0452] 실시예 XXVIII

[0453] 전립선 비대의 치료

[0454] 전립선 비대로 진단된, 82세의 남성 환자 W. L. 그에게 0.19mg의 TPA(0.125mg/m^2)를 함유하는 1개의 앰플을 4주간 격일로, 그리고 나서 0.24 mg의 TPA(1.25 x 0.125mg/m^2)를 2주 동안 격일로, 그리고 0.26 mg의 TPA(1.5 x 0.125mg/m^2)를 추가 3주 동안 격일로 주입하였다. 그의 PSA 지수는 이제 3.0 미만이다. 또한 상기 환자는 더 젊은 외관을 나타내었다.

[0455] 실시예 XXIX

[0456] 류마티스성 관절염의 치료

[0457] 환자에게 TPA의 다중 주사를 투여하였고 관절에서의 경직성 감소 및 그의 손 기능 증가를 관찰하였다.

[0458] 실시예 XXX

[0459] TPA를 이용한 콜라겐 유도된 관절염의 치료

[0460] 앞서 기재된 것을 약간 변형하여 콜라겐 유도된 관절염(CIA)을 유도하였다(Rosloniec 2001). 요약하면, 수컷 DBA/1J 마우스에게 프로인트 완전 아쥬반트(Difco, Detroit, MI)에 유화된 0.05*M* 아세트산 중의 100 μg의 닭 제II형 콜라겐(Chondrex, Redmond, WA)을 꼬리의 아래 부분에 진피 내로 주입하였다. 일차 면역화 후 21일에, 마우스에게 동일한 투여 수준으로 제II형 콜라겐의 부스터 주사를 투여한다.

[0461] 마우스를 대상으로 첫 번째 콜라겐 주사 후 18일부터 날마다 말초 관절에서 관절염의 시각적 모습을 주의깊게 조사한다. 관절염의 임상적 중증도를 하기와 같이 점수 매겼다: 엄지발가락을 제외한 각각 팽윤된 발가락에 대해 1점(최대, 4), 족근 또는 수근 관절에 대해 1점, 및 중족골 또는 중수골 관절에 대해 1점(최대 점수: 뒷발에 대해 6점 및 앞발에 대해 5점). 각 발을 개별적으로 등급을 매겼고 마우스 당 누적 임상적 관절염 스코어는 최대 22점에 도달하였다.

[0462] 두 번째 예방 주사를 받은 후, 마우스를 2 그룹으로 나누고 0, 2, 4, 6, 및 8일에 복강내로 비히클 또는 0.125 mg/m^2의 TPA를 투여하였다. 초기 주사 후 30일에, 마우스를 희생시키고 무릎을 해부하여 7일간 10% 완충된 포르말린에 고정시켰다. 고정된 조직을 15% EDTA에서 3주간 탈석회화하고, 탈수하고, 및 파라핀에 포매하였다. 전체 무릎 관절의 시상 절편(Sagittal section)(8 μm)을 사프라닌-O(Safranin-O)로 염색하고 및 패스트 그린/철 헤마톡실린으로 대조염색하였다. 조직학적 절편을 활막 과다형성(0(과다형성 없음)에서부터 3(가장 심각한 과다형성)) 및 활막 내의 염증 세포(0(염증 없음)에서부터 3(심각하게 염증이 생긴 관절))에 대해 확립된 평점 체계를 이용하여 동물 치료를 모르는 2명의 관찰자에 의해 독립적으로 등급을 매긴다. 연골 손상을 문헌[Marty, 2001]에 기재된 대로 사프라닌-O 염색(0(정상적인 비관절염 무릎 관절, 완전히 염색된 연골로부터 변화 없음)에서부터 3(사프라닌-O 염색의 총 손실)에 의해 결정한다.

[0463] 실시예 XXXI

[0464] 중증 근무력증의 치료

[0465] 40년 이상 중증 근무력증을 겪은 63세의 남성 환자 C.L. 그는 동시에 덱사메타존을 복용하고 있었고, 그에게 0.19mg의 TPA(0.125mg/m^2)를 함유하는 1개의 앰플을 4주간 격일로, 그리고 나서 0.24 mg의 TPA(1.25 x 0.125mg/m^2)를 2주 동안 격일로, 그리고 0.26 mg의 TPA(1.5 x 0.125mg/m^2)를, PTA의 총 35회 주사를 위해 추가 3주 동안 격일로 주사하였다. 그는 더 이상 덱사메타존을 필요로 하지 않으며, 이제 증상이 없다.

[0466] 실시예 XXXII

[0467] 요실금의 치료

[0468] 61세의 여성 환자 W. C는 30년 이상 요실금을 겪었다. 그녀는 0.18mg의 TPA(0.125mg/m^2)의 6회 주사를 받았고 정상적인 소변 빈도를 회복하였다.

[0469] 48세의 여성 환자 L.J.는 15년간 요실금을 겪었다. 그녀는 0.18mg의 TPA (0.125mg/m^2)의 9회 주사를 받았고 정상적인 소변 빈도를 회복하였다.

[0470] 참고문헌

Abrahm J. L., Gerson S. L., Hoxie J. A., Tannenbaum s. h., Cassileth p. A., Cooper R. A. Differential effects of phorbol esters on normal myeloid precursors and leukemic cells. Cancer Res. 46, 3711-3716 (1986).

Altuwaijri S, Lin H K, Chuang K H, Lin W J, Yeh S, Hanchett L A, Rahman M M, Kang H Y, Tsai M Y, Zhang Y, Yang L, and Chang C. Interruption of nuclear factor kappaB signaling by the androgen receptor facilitates 12-O-tetradecanoylphorbolacetate-induced apoptosis in androgen-sensitive prostate cancer LNCaP cells. Cancer Res 2003; 63: 7106-12.

Ando I., Crawfor D. H. *et al.* Phorbol ester-induced expression and function of the interleukin 2 receptor in human B lymphocytes. Eur J Immunol. 15(4), 341-4 (1985).

Aye M. T., Dunne J.V. Opposing effects of 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate on human myeloid and lymphoid cell proliferation. J Cell Physiol. 114(2), 209-14 (1983).

Bauer I., Al Sarraj J. *et al.* Interleukin-I beta and tetradecanoylphorbol acetate-induced biosynthesis of tumor necrosis factor alpha in human hepatoma cells involved the transcription factors ATF2 and c-Jun and stress-activated protein kinases. J Cell Biochem. 100(1), 242-255 (Epub ahead of print), (2006).

Beaupre D M and Kurzrock R. RAS and leukemia: from basic mechanisms to gene-directed therapy. J Clin Oncol 1999; 17: 1071-9.

Becker Y. The changes in the T helper I (TH1) and T helper (TH2) cytokine balance during HIV infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by TH2 cytokine inhibitors and immune response modifiers -a review and hypothesis. Virus Genes 28(1). 5-18 (2004).

Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke.* 1986; 17: 472–476.

Beetz A., Messer G. *et al.* Induction of interldukin 6 by ionizing radiation in a human epethelial cell line: controlk by corticosteroids. Int j Radiat Biol 72(1), 33-43 (1997).

Berenblum I. A re-evaluation of the concept of co-carcinogenesis. Prog. Exp. Tumor Res. 11, 21-30 (1969).

[0471]

Blockland S. *et al.* Activation of latent HIV-1 expression by the potent anti-tumor promoter 12-dexyphorbol-13-phenylacetate. Antiviral Res. 59, 89-98 (2003).

Blumberg PM., Protein kinase C as the receptor for the phorbol ester tumor promoters: sixth Rhoads memorial award lecture. Cancer Res. 1988 Jan 1;48(1):1-8.

Boutwell R.K. Biochemical mechanism of tumor promotion, in mechanisms of tumor promotion and co-carcinogenesis. Eds. Slaga, T.J., Sivak, A.J. and Boutwell, R.K. Raven, New York, 49-58 (1978).

Boutwell R.K. The function and mechanism of promoters of carcinogensis. CRC Crit. Rev. Toxicol 2, 419-443 (1974).

Brose N, Rosenmund C. Move over protein kinase C, you've got company: alternative effectors of diacylglycerol and phorbol esters. JCell Sci;115:4399–411 (2002).

Cancer Chemother Pharmacol. Jun;57(6):789-95 (2006).

Cheson B D, Cassileth P A, Head D R, Schiffer C A, Bennett J M, Bloomfield C D, Brunning R, Gale R P, Grever M R, Keating M J, and et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 1990; 8: 813-9.

Chun T.W., Siliciano R. F. *et al.* Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. Nature 387 (8), 183-188 (1997).

Clerici M., Sheare G. M. A TH1→TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. Immunol. Today 14(3), 107-110 (1993).

Cui X X, Chang R L, Zheng X, Woodward D, Strair R, and Conney A H. A sensitive bioassay for measuring blood levels of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in patients: preliminary pharmacokinetic studies. Oncol Res 2002; 13: 169-74.

Deegan M. J., Maeda k. Differentiation of chronic lymphocytic leukemia cells after in vitro treatment with Epstein-Barr virus or phorbol ester. Immunologic and morphologic studies. Am J Hermatol. 17(4), 335-47 (1984).

Epperly MW, Gretton JE, Sikora CA, et al. Mitochondrial localization of superoxide dismutase is required for decreasing radiation-induced cellular damage. *Radiat Res.* 2003;160:568–578.

[0472]

Epperly MW, Gretton JA, DeFilippi SJ, et al. Modulation of radiation-induced cytokine elevation associated with esophagitis and esophageal stricture by manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (*SOD2*-PL) gene therapy. *Radiat Res.* 2001;155:2–14.

Falcioni F., Rautmann A. *et al.* Influence of TPA (12-O-tetradodecanoyl-phorbol-13-acetate) on human B lymphocte function. Clin Exp Immunol. 62(3), 163-2 (1985).

Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C, *et al.* (1991). "The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **54** (12): 1044–1054.

Forbes I. J., Zalewski P. D., Letarte M. Human B-lymphocyte maturation sequence revealed by TPA-induced differentiation of leukaemi cells. Immunobiology 163(1), 1-6 (1982).

Fujisawa K., Nasu K. *et al.* Production of interleukin (IL)-6 and IL-8 by a chorio-carcinama cell line, BeWo. Placenta 21(4), 354-60 (2000).

Gunjan Goel, Harinder P. S. Makkar, George Francis, and Klaus Becker. Phorbol Esters: Structure, Biological Activity, and Toxicity in Animals. International Journal of Toxicology, 26:279–288, 2007.Gogusev J., Barbey S., Nezelof C. Regulation of TNF-alpha and IL-1 gene expression during TPA-induced differentiation of "Malignant histiocyosis" DEL cell line t(5:6) (q35:P21). Anticancer Res. 16(1), 455-60 (1996).

Granger CV, Devis LS, Peters MC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel Index measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 1979;60:14–17.

Gulakowski R. J., McMahon J. B., Bukheit Jr., *et al.* Antireplicative and anti-cytopathic activities of prostratin, a non-tumor-promoting phorbol ester against human immunodefeciency virus (HIV). Antiviral Research 33, 87-97 (1997).

Hamburger, A. W., and Salmon, S. E. Primary bioassay of human tumor stem cells. Science (Wash. DC), 797: 461-463,1977.

Han Z T, Zhu X X, Yang R Y, Sun J Z, Tian G F, Liu X J, Cao G S, Newmark H L, Conney A H, and Chang R L. Effect of intravenous infusions of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in patients with myelocytic leukemia: preliminary studies on therapeutic efficacy and toxicity. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 5357-61.

[0473]

Han Z. T., Tong Y. K., He L. M., Zhang Y., Sun J. Z., Wang T. Y., Zhang H., Cui Y. L., Newmark H. L., Conney A. H., Chang R. L. 12-O-Tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) -induced increase in depressed white blood cell counts in patients treated with cytotoxic cancer chemotherapeutic drugs. Proc. Natl. Acad. Sci. 95, 5363-5365 (1998).

Han Z.T., Zhu X. X., Yang R. Y., Sun J. Z., Tian G. F., Liu X. J., Cao G. S., NewMark H. L., Conney A. H., and Chang R. L. Effect of intravenous infusion of 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) in patients with myelocytic leukemia: preliminary studies on therapeutic efficacy and toxicity. Pro. Natl. Acad. Sci. 95, 5357-5361 (1998).

Harada S. *et al.*: Tumor Promoter, TPA, Enhances Replication of HTLV-III/LAV. Virology 154, 249-258 (1986).

Harrigan, P.R., Whaley, M., Montaner, J.S.G. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. AIDS 13, F59-F62 (1999).

Hecker E. In handbuch der allgemeinen patholgie, ed. Grundmann, E. (Springer-Verlag, Berlin-Heideiberg, Vol. IV 16, 651-676 (1975).

Hecker E. Structure -activity relationships in deterpene esters irritant and co-carcinogenic to mouse skin, in mechanisms of tumor promotion and co-carcinogenesis. Eds. Slaga, T. J., Sevak, A. j. and Boutwell, R.K. Raven, New York, 11-49 (1978).

Hofmann J. The potential for isoenzyme-selective modulation of protein kinase C. FASEB J. 11, 649-669 (1997).

Huberman E., Callaham M. F. Induction of terminal differentiation in human promyelocytic leukemia cells by tumor-promoting agents. Proc. Natl. Acad. Sci.76, 1293-1297 (1979).

Hunter T. Signaling 2000 and beyond. Cell 100, 113-117 (2000).

Jordan C T. Unique molecular and cellular features of acute myelogenous leukemia stem cells. Leukemia 2002; 16: 559-62.

Kassel O, Sancono A, Kratzschmar J, Kreft B, Stassen M, and Cato A C. Glucocorticoids inhibit MAP kinase via increased expression and decreased degradation of MKP-1. Embo J 2001; 20: 7108-16.

Kawakami A., Eguchi K. *et al.* Inhibitory effects of interleukin-10 on synovial cells of rheumatoid arthritis. Immumonolgy 81(2), 252-9 (1997).

[0474]

Kazanietz M.G. Eyes Wide Shut: protein kinase C isoenzymes are not the only receptors for the phorbol ester tumor promoters. Mol. Carcinog. 28, 5-12 (2000).

Keoffler H. P., Bar-Eli M., Territo M. C. Phorbol ester effect on differentiation of human myeloid leukemia cells lines blocked at different stages of maturation. Cancer Res. 41, 919-926 (1981).

Kim S C, Hahn J S, Min Y H, Yoo N C, Ko Y W, and Lee W J. Constitutive activation of extracellular signal-regulated kinase in human acute leukemias: combined role of activation of MEK, hyperexpression of extracellular signal-regulated kinase, and downregulation of a phosphatase, PAC1. Blood 1999; 93: 3893-9.

Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, Yokota S, Minami S, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Jinnai I, Shimazaki C, Akiyama H, Saito K, Oh H, Motoji T, Omoto E, Saito H, Ohno R, and Ueda R. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. Blood 1999; 93: 3074-80.

Kobayashi M., Okada N. *et al.* Intracellular interleukin-1 alpha production in human gingival fibroblasts is differentially regulated by various cytokines. J Dent Res. 78(4), 840-9 (1999).

Koeffler H. P. Phorbol diester-induced macrophge differentiation of leukemic blasts from patients with human myelogenous leukemia. J. Clin. Invest. 66, 1101-1108 (1980).

Kulkosky J., Merantz R. J. *et al.* Prostratin: activation of latent HIV-1 expression suggested a potential inductive adjuvant therapy for HAART. Blood 98 (10), 3006-3015 (2001).

Kudo M., Aoyama A., Ichimori S. and Fukunaga N. An animal model of cerebral infarction: homologous blood clot emboli in rats. Stroke 13: 505-508 (1982)

Lebien T. W., Bollum F. J. *et al.* Phorbol ester-induced differentiation of a non-T, non-B leudemic cell line: model for human lymphoid progenitor cell development. J Immunol. 128(3), 1316-20 (1982).

Lehrman G., Hogue I. B., Palme S. *et al.* Depletion of Latent HIV-V infection in vivo: a proof -of-concept study. Lancet 366 (9485), 523-524 (2005).

Lotem J., Sachs L. Regulation of normal differentiation in mouse and human myeloid leukemia cells by phorbol esters and the mechanism of tumor promotion. Pro. Natl. Acad. Sci.76 5158-5162 (1979).

[0475]

MD Iqbal Hossain Chowdhury *et al.* The Phorbol Ester TPA Strongly Inhibits HIV-1 Induced Syncytia Formation but Enhances Virus Production: possible involvement of protein kinase C pathway. Virology 176, 126-132, (1990).

Marty, Ingrid et al., Amelioration of collagen-induced arthritis by thrombin inhibition. J Clin Invest. 2001 March 1; 107(5): 631–640.Meinhardt G, Roth J, and Totok G. Protein kinase C activation modulates pro- and anti-apoptotic signaling pathways. Eur J Cell Biol 2000; 79: 824-33.

Meinhardt G., Roth J., Hass R. Activation of protein kinase C relays distinct signaling pathways in the same cell type: differentiation and caspase-mediated apoptosis. Cell Death Differ. 7, 795-803 (2000).

Milella M, Kornblau S M, Estrov Z, Carter B Z, Lapillonne H, Harris D, Konopleva M, Zhao S, Estey E, and Andreeff M. Therapeutic targeting of the MEK/MAPK signal transduction module in acute myeloid leukemia. J Clin Invest 2001; 108: 851-9.

Mochty-Rosen D., Kauvar L. M. Modulating protein kinase C signal transduction. Adv. Pharmacol. 44, 91-145 (1998).

Morgan M A, Dolp O, and Reuter C W. Cell-cycle-dependent activation of mitogen-activated protein kinase kinase (MEK-1/2) in myeloid leukemia cell lines and induction of growth inhibition and apoptosis by inhibitors of RAS signaling. Blood 2001; 97: 1823-34.

Nagasawa K., Chechgik B. E. *et al.* Modulation of human T-cell differentiation markers by 12-O-tetradecanoylphorbal-13-acetate. Thymus. 3(4-5), 307-18, (1981).

Nakao Y., Matsuda S. *et al.* Paradoxical anti-leukemic effects of plant-derived tumor promoters on a human thymic lymphoblast cell line. Int J Cancer 30(6), 687-95 (1982).

Nakao Y., Matsuda S. *et al.* Phorbol ester-induced differentiation of human T-lymphoblastic cell line HPB-ALL. Cancer Res. 42(9), 33843-50 (1982).

Newton A.C. Protein kinase C: structure, function and regulation. J. Biol. Chem. 270, 28495-28499 (1995).

Niederman T. M. J., Ratner L. *et al.* Human Immunodeficiency Virus Type I Nef Protein Inhibits NF-KB Induction in Human T Cells. J. Virology 66 (10), 6313-6219 (1992).

[0476]

Norwell P., Shankey T. V. *et al.* Proliferation, differentiation and cytogenetics of chronic leukemic B lymphocytes cultured with mitomycin-treated normal cells. Blood 57(3), 444-51 (1981).

O'Banion M. K., Miller J. C. *et al.* Interleukin-1 beta induces prostaglandin G/H synthase-2 (cyclooxygenase-2) in primary murine astrocyte cultures. J Neurochem 66(6), 2532-40 (1996).

Okamura J., Geffand E. W., Letarte M. Heterogenneity of the response of chronic lymphocytic leukemia cells to phorbol ester. Blood 60(5), 1082-8 (1982).

Palella FJ, Jr, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 338:853-860 (1998).

Palombella V J, Rando O J, Goldberg A L, and Maniatis T. The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF-kappa B1 precursor protein and the activation of NF-kappa B. Cell 1994; 78: 773-85.

Persaud D., Theodore P., Siliciano R. F. *et al.* A stable latent reservoir for HIV-1 in resting $CD4^+$ T lymophocytes in infected children. J. Clini, Invest.115 (7), 995-1003 (2000).

Platanias L C. Map kinase signaling pathways and hematologic malignancies. Blood 2003; 101: 4667-79.

Polliack A., Leizerowitz R., Korkesh A., Gurfel D., Gamliel H., Galili U. Exposure to TPA in vitro as an aid in the classification of blasts in human myelogenous and lymphoid leukemias. Am. J. Hematol. 13, 199-211 (1982).

Redondo P., Garci-Foncillas J. *et al.* Differential modulation of IL-8 and TNF-alpha expression in human keratinocytes by buffomedil chlorhydrate and pentoxifylline. Exp. Dermatol. 6(4), 186-94 (1997).

Rosloniec EF, Cremer M, Kang A, Myers LK. Collagen-induced arthritis. In: Coligan JE, KruisbeekAM, MarguliesDH, ShevachEM, StroberW, editors. *Current protocols in immunology*. New York: John Wiley & Sons; 2001. p. 15.5.1.

Rovera G., Santoli D., Damsky C. Human promyelocytic cells in culture differentiate into macrophage-like cells treated with a phorbol diester. Pro. Natl. Acad. Sci. 7, 2779-2783 (1979).

[0477]

Rullas J., Alcami J. *et .al.* Receptors in peripheral blood lymphocytes. Antivir. Ther. 9 (4). 545-554 (2004).

Rwigema JC, Beck B, Wang W, Doemling A, Epperly MW, Shields D, Goff JP, Franicola D, Dixon T, Frantz MC, Wipf P, Tyurina Y, Kagan VE, Wang H, Greenberger JS. Two strategies for the development of mitochondrion-targeted small molecule radiation damage mitigators. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jul 1;80(3):860-8. Epub 2011 Apr 13Sahar El-Mekkawy *et .al.* Anti-HIV-1 phorbol esters from the seeds of Croton tiglium. Phytochemistry 53, 457-464 (2000).

Schaar D, Goodell L, Aisner J, Cui XX, Han ZT, Chang R, Martin J, Grospe S, Dudek L, Riley J, Manago J, Lin Y, Rubin EH, Conney A, Strair RK. A phase I clinical trial of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate for patients with relapsed/refractory malignancies.

Scheinman R I, Cogswell P C, Lofquist A K, and Baldwin A S, Jr. Role of Transcriptional Activation of IkappaBalpha in Mediation of Immunosuppression by Glucocorticoi ds. Science 1995; 270: 283-286.

Shkolnick T., Schlossman S. F., Griffin J. D. Acute undifferentiated leukemia: induction of partial differentiation by phorbol ester. Leuk. Res. 9, 11-17 (1985).

Shwarz M. *et .al.* High-level IL-10 production by monoclonal antibody-stimulated human T cells. Immunology 86, 364-371 (1995).

Siliciano J. D., Siliciano R. F. *et al.* Longterm follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting $CD4^+$ T cells. Nature Med. 9(6) 727-728 (2003).

Staber P B, Linkesch W, Zauner D, Beham-Schmid C, Guelly C, Schauer S, Sill H, and Hoefler G. Common alterations in gene expression and increased proliferation in recurrent acute myeloid leukemia. Oncogene 2004; 23: 894-904.

Steube K. G., Meyer C., Drexler H. G. Constitutive excretion of hematopoietic cytokines by human carcinoma cell lines and its up-regulation by interleukin-1 and phorbol ester. Oncol. Rep. 6(20), 427-32 (1999).

Strair R K, Schaar D, Goodell L, Aisner J, Chin K V, Eid J, Senzon R, Cui X X, Han Z T, Knox B, Rabson A B, Chang R, and Conney A. Administration of a phorbol ester to patients with hematological malignancies: preliminary results from a phase I clinical trial of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. Clin Cancer Res 2002; 8: 2512-8

[0478]

Sumitomo M, Shen R, Goldberg J S, Dai J, Navarro D, and Nanus D M. Neutral endopeptidase promotes phorbol ester-induced apoptosis in prostate cancer cells by inhibiting neuropeptide-induced protein kinase C delta degradation. Cancer Res 2000; 60: 6590-6.

Totterman T. H., Nilsson K., Sundstrom C. Phorbol ester-induced differentiation of chronic lymphoctic leukaemia cells. Nature 288(5787), 176-8 (1980)

Towatari M, Iida H, Tanimoto M, Iwata H, Hamaguchi M, and Saito H. Constitutive activation of mitogen-activated protein kinase pathway in acute leukemia cells. Leukemia 1997; 11: 479-84.

Van Duuren, B.L. Tumor-promoting agents in two-stage carcinogenesis. Prog. Exp. Tumor Res. 11, 31-68 (1969).

Williams S. W. *et al.* Prostratin Antagonize HIV Latency by Activating NF- KB. J. Biol. Chem. 279, 42008-42017 (2004).

Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Yagasaki F, Shimazaki C, Akiyama H, Saito K, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Saito H, Ueda R, Ohno R, and Naoe T. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. Blood 2001; 97: 2434-9.

YIP, Y.K. *et al.* Stimulation of human gamma interferon production by diterpene esters. Infection and Immunity 34(1) 131-139 (1981).

Zhao J., Sharma Y., Agarwal R. Significant inhibition by the flavonoid antioxidant silymarin against 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-caused modulation of antioxidant and inflammatory enzymes and cyclooxygenase2 and interlukin-I alpha expression in SENCAR mouse epidermis: implications in the prevention of stage 1 tumor promotion. Mol Carcinog. 26(4), 321-33 (1999).

[0479]