



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월28일

(11) 등록번호 10-2723249

(24) 등록일자 2024년10월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/405 (2006.01) A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01) A61P 7/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/405 (2013.01)

A61K 31/195 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7011040(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년05월01일

심사청구일자 2023년03월30일

(85) 번역문제출일자 2023년03월30일

(65) 공개번호 10-2023-0049762

(43) 공개일자 2023년04월13일

(62) 원출원 특허 10-2018-7034573

원출원일자(국제) 2017년05월01일

심사청구일자 2020년04월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/030436

(87) 국제공개번호 WO 2017/190141

국제공개일자 2017년11월02일

(30) 우선권주장

62/329,611 2016년04월29일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

WO1999029726 A1

US20140087003 A1

DONGOL et al., 'HYMENOPTERA STINGS AND THE ACUTE KIDNEY INJURY', EMJ Neph, 2013, Vol. 1, pp. 68-75

(73) 특허권자

오피텍스, 인크.

미국 캘리포니아 94925 코르테 마데라 5643 파라다이스 드라이브 #2

(72) 발명자

르윈, 매튜 알.

미국 94925 캘리포니아 코르테 마데라 파라다이스 드라이브 5643 #2 오피텍스, 인크. (내)

(74) 대리인

특허법인인벤싱크

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 윤미란

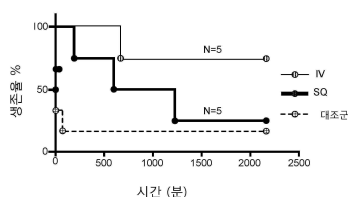
(54) 발명의 명칭 벌목 유독동물독소중독으로 인한 용혈, 뇌부종, 및 급성 신손상의 치료를 위한 PLA2 및 HMG-CoA 억제제

(57) 요약

적어도 하나의 PLA2 억제제를 단독으로 또는 다른 제제와 조합하여 사용하여, 용혈, 뇌부종, 급성 신손상 및 뇌졸중, 외상, 뇌 말라리아 및 비만 세포 질환을 포함하는 비-아나필락시스 쇼크를 초래하는 병리학적 질환의 치료 방법이 제공된다. 예상치 못한 PLA2 억제제의 용통성, 이들의 투여 형태 및 조합물은 개발 도상국에서 이들을 필요

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



수 의약품의 후보가 되게 한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/403 (2013.01)

A61K 31/437 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 13/12 (2018.01)

A61P 39/02 (2018.01)

A61P 7/10 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(30) 우선권주장

62/340,075 2016년05월23일 미국(US)

62/423,693 2016년11월17일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

주사 또는 경구 투여에 의해 벌목 유독동물독소중독(hymenoptera envenomation)의 치료를 위한, 소분자 분비 포스포리파제 A2(sPLA2) 억제제를 함유하며, 상기 소분자 sPLA2 억제제가 바레스플라딕, 메틸바레스플라딕, AZD2716, 화합물 4(3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산), 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 무리 벌목 유독동물독소중독의 치료를 위한 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 벌목이 벌 또는 말벌인 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 유독동물독소중독에 의해 야기되는 손상된 신장 기능을 치료, 예방 또는 지연시키는, 약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 유독동물독소중독에 의해 야기되는 색소성 신장병을 치료하는, 약학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 벌목에서 나오는 치사량의 독의 영향으로부터 보호하기 위해 제형화되는, 약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 100 mg 내지 1 그램 범위의 총 1일 투여량을 위해 0.1 mg/kg 체중의 용량으로 제형화되는 약학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 유독동물독소중독 후 1분 내지 12시간 이내에 현장에서의 투여를 위해 제형화되는, 약학적 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에 사용하기 위해 제형화 및 라벨화되는, 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 수의학적 사용을 위해 제형화 및 라벨화되는, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 4월 29일에 출원된 미국 가출원 제 62/329,611호; 2016년 5월 23일에 출원된 미국 가출원 제 62/340,075호 및 2016년 11월 17일에 출원된 미국 가출원 제 62/423,693호의 우선권의 이익을 청구하며; 이들 각각은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 의학 및 수의학 분야의 응용 분야를 발견한다.

배경 기술

[0005] 포스포리파제 A2(PLA2)는 (뱀 및 물고기와 같은 척추동물 및 무리 벌목, 지네 및 해파리와 같은 무척추동물에 의한) 유독동물독소중독을 포함한 여러 질병 및 질환의 병리에 관여한다. 또한, PLA2는 뇌 말라리아에서 볼 수 있는 것과 같은 용혈 및 신경 및 뇌 팽창을 띠는 치명적인 감염성 질환의 병리의 인자이다. 이러한 질환은 주로 빈곤한 사람들에게 영향을 미치며 종종 동시에 발생할 수 있다(예를 들어, 말라리아 감염 및 사교상).

[0006] 심각한 유독동물독소중독으로 인한 중증의 비-아나필락시스 쇼크 및 급성 신장(AKI) 반응은 무리로 공격하는 군 거 말벌에 의한 여러 번의 쏘임 후 및 단일 사교상으로부터 발생할 수 있다. 말벌 독은 아세틸콜린, 히스타민, 세로토닌, 히알루로니다제, 카테콜아민, 히스타민-방출 펩티드(마스토파란), 화학주성 펩티드, 신경독성 키닌, 및 포스포리파제 A2를 포함하는 다수의 성분을 포함한다. 포스포리파제는 용혈 및 횡문근융해에 기여하며, 유독 동물독소중독에 대한 희생자의 선천성 반응과 관련된 간접적 기작 및 직접 독 독성을 통한 만성 통증을 포함하는 통증, 신경 부종, 간 손상 뿐만 아니라 AKI에 이를 수 있다. 문헌 [Chugh KS, Sharma BK, Singhal PC, *J Trop Med Hyg* 1976;79:42-44 and Xuan BH et al., *Nephrol dial Transplant* 2010;25(4):1146-50] 참조.

[0007] 말라리아(예를 들어, 플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*))로의 감염은 전 세계 여러 지역에 널리 퍼져 있으며, 특히, 사하라 이남 아프리카 지역 어린이에서 심각한 질병 및 사망률과 관련이 있다. 뇌 말라리아(CM)는 10-60% 범위의 사망률 및 기생충 질환과 관련된 중증 질환이다. 또한, 소아 CM 생존자의 거의 1/3은 장기간의 신경 합병증을 일으킨다. 신경영상에서 관찰된 심한 뇌 팽창이 소아 CM에서 보고되었다. CM 관련 뇌 팽창은 케냐 어린이에서의 불량한 결과와 관련되며, 말라위 어린이의 사망률의 중요한 예측 인자이다. 이러한 재앙적인 질병 과정은 뇌 팽창을 수반하는 뇌액 중 매우 높은 sPLA2 수준과 관련이 있다. 문헌 [Pappa et al. *Malar J.* 2015; 14:513] 참조. 용혈, 횡문근융해, 신경 및 뇌부종 및 AKI는 사망, 장기 기관 손상, 장애 및 만성 통증에 이를 수 있는 벌목 유독동물독소중독, 사교상, 말라리아, 뎅기열 및 외상과 같은 여러 중증의 질병 상태의 특징이다.

발명의 내용

[0008] 발명의 개략적 개요

[0009] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 PLA2 억제제를 투여함으로써 벌목 유독동물독소중독으로 고통받는 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 경우에, 대상체는 벌 유독동물독소중독으로 고통받는다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 PLA2 억제제 및 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 바레스플라디브(varespladib), 메틸바레스플라디브, LY433771, 인독삼, 메틸 인독삼, 3-(5'-벤질-2'-카바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), AZD2716, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 100 mg 내지 1 g 범위의 총 1일 용량에 대해 1 mg/환자 체중 kg(mg/kg) 내지 1000 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 방법은 PLA2 억제제

를 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 추가적인 제제는 스테로이드, 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 국소 마취제 에멀전, 확산 인자 억제제, 항-메스꺼움 제제 또는 항생제이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 추가적인 제제 이전에, 공동-제형으로서, 또는 후에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 주사, 주입, 비강내, 안구, 경구, 직장, 국소 또는 흡입에 의해 대상체에 투여된다. 일부 경우에, 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 모나콜린, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, 스타틴은 경구, 주사 또는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제 및 스타틴은 서로 6시간 이내에 투여된다.

[0010] 일부 양태에서, 스타틴과 조합된 치료적 유효량의 PLA2 억제제를 투여함으로써 뱀 유독동물독소중독으로 고통받는 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 바레스플라딕, 메틸바레스플라딕, LY433771, 인독삼, 메틸 인독삼, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), AZD2716, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 100 mg 내지 1 g 범위의 총 1일 용량에 대해 1 mg/환자 체중 kg(mg/kg) 내지 1000 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 방법은 PLA2 억제제를 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 추가적인 제제는 스테로이드, 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 국소 마취제 에멀전, 확산 인자 억제제, 항-메스꺼움 제제 또는 항생제이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 추가적인 제제 이전에, 공동-제형으로서, 또는 후에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 주사, 주입, 비강내, 안구, 경구, 직장, 국소 또는 흡입에 의해 대상체에 투여된다. 일부 경우에, 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 모나콜린, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, 스타틴은 경구, 주사 또는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제 및 스타틴은 서로 6시간 이내에 투여된다.

[0011] 일부 양태에서, 뇌부종(뇌 팽창)의 위험이 있거나 이로부터 고통받는 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 PLA2 억제제를 함유하는 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 뇌부종은 뇌 말라리아, 두부 외상, 외상성 뇌 손상, 허혈성 또는 색전성 뇌졸중 또는 바이러스 또는 박테리아 감염으로 인한 뇌 염증과 관련된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 바레스플라딕, 메틸바레스플라딕, LY433771, 인독삼, 메틸 인독삼, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), AZD2716, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 100 mg 내지 1 g 범위의 총 1일 용량에 대해 1 mg/환자 체중 kg(mg/kg) 내지 1000 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 모나콜린, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 PLA2 억제제 및 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 스타틴은 경구, 주사 또는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합되어 투여되며, 추가적인 제제는 스테로이드, 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 국소 마취제 에멀전, 확산 인자 억제제, 항-메스꺼움 제제 또는 항생제이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 추가적인 제제 이전에, 공동-제형으로서, 또는 후에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 주사, 주입, 비강내, 안구, 경구, 직장, 국소 또는 흡입에 의해 대상체에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제 및 스타틴은 서로 6시간 이내에 투여된다.

[0012] 일부 양태에서, 뇌부종 또는 뇌손상의 위험이 있거나 이로부터 고통받는 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 PLA2 억제제를 함유하는 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 신경부종 또는 손상은 수초용해 또는 축삭 절단과 관련이 있다. 일부 경우에, 대상체는 또한, 뇌부종으로부터 고통받는다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 바레스플라딕, 메틸바레스플라딕, LY433771, 인독삼, 메틸 인독삼, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), AZD2716, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 100 mg 내지 1 g 범위의 총 1일 용량에 대해 1 mg/환자 체중 kg(mg/kg) 내지 1000 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 모나콜린, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 PLA2 억제제 및 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 스타틴은 경구, 주사 또는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 적어도 하나의

추가적인 제제와 조합되어 투여되며, 추가적인 제제는 스테로이드, 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 국소 마취제 에멀전, 확산 인자 억제제, 항-메스꺼움 제제 또는 항생제이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 주사, 주입, 비강내, 안구, 경구, 직장, 국소 또는 흡입에 의해 대상체에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 추가적인 제제 이전에, 공동-제형으로서, 또는 후에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제 및 스타틴은 서로 6시간 이내에 투여된다.

[0013] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 PLA2 억제제를 함유하는 조성물을 대상체에 투여함으로써 용혈로부터 고통받는 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 용혈은 용혈성 빈혈, 발작성 야간 헤모글로빈뇨(PNH), 자가면역 구상세포증, 유전성 구상세포증 중독, 중화상, 지중해 빈혈, 면역용혈성 빈혈, 용혈을 일으키는 기생충 질환(예를 들어, 리케차 및 말라리아), 감염성 질환(예를 들어, 용혈성 스트렙토코커스), 대사 또는 유전 장애(예를 들어, G6PD 결핍, 낫 적혈구병), 용혈성 요독 증후군, 또는 보체 매개 용혈에 의해 초래된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 바레스플라딘, 메틸바레스플라딘, LY433771, 인독삼, 메틸 인독삼, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), AZD2716, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 100 mg 내지 1 g 범위의 총 1일 용량에 대해 1 mg/환자 체중 kg(mg/kg) 내지 1000 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 모나콜린, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 PLA2 억제제 및 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 스타틴은 경구, 주사 또는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합되어 투여되며, 추가적인 제제는 스테로이드, 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 국소 마취제 에멀전, 확산 인자 억제제, 항-메스꺼움 제제 또는 항생제이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 주사, 주입, 비강내, 안구, 경구, 직장, 국소 또는 흡입에 의해 대상체에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 추가적인 제제 이전에, 공동-제형으로서, 또는 후에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제 및 스타틴은 서로 6시간 이내에 투여된다.

[0014] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 PLA2 억제제를 함유하는 조성물을 대상체에 투여함으로써 대상체에서 용혈 위험을 감소시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 용혈은 용혈성 빈혈, 발작성 야간 헤모글로빈뇨(PNH), 자가면역 구상세포증, 유전성 구상세포증 중독, 중화상, 지중해 빈혈, 면역용혈성 빈혈, 용혈을 일으키는 기생충 질환(예를 들어, 리케차 및 말라리아), 감염성 질환(예를 들어, 용혈성 스트렙토코커스), 대사 또는 유전 장애(예를 들어, G6PD 결핍, 낫 적혈구병), 용혈성 요독 증후군, 또는 보체 매개 용혈에 의해 초래된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 바레스플라딘, 메틸바레스플라딘, LY433771, 인독삼, 메틸 인독삼, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), AZD2716, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 100 mg 내지 1 g 범위의 총 1일 용량에 대해 1 mg/환자 체중 kg(mg/kg) 내지 1000 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 모나콜린, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 PLA2 억제제 및 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 스타틴은 경구, 주사 또는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합되어 투여되며, 추가적인 제제는 스테로이드, 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 국소 마취제 에멀전, 확산 인자 억제제, 항-메스꺼움 제제 또는 항생제이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 주사, 주입, 비강내, 안구, 경구, 직장, 국소 또는 흡입에 의해 대상체에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 추가적인 제제 이전에, 공동-제형으로서, 또는 후에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제 및 스타틴은 서로 6시간 이내에 투여된다.

[0015] 일부 양태에서, 치료적 유효량의 PLA2 억제제를 함유하는 조성물을 대상체에 투여함으로써 대상체에서 용혈을 감소시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 용혈은 용혈성 빈혈, 발작성 야간 헤모글로빈뇨(PNH), 자가면역 구상세포증, 유전성 구상세포증 중독, 중화상, 지중해 빈혈, 면역용혈성 빈혈, 용혈을 일으키는 기생충 질환(예를 들어, 리케차 및 말라리아), 감염성 질환(예를 들어, 용혈성 스트렙토코커스), 대사 또는 유전 장애(예를 들어, G6PD 결핍, 낫 적혈구병), 용혈성 요독 증후군, 또는 보체 매개 용혈에 의해 초래된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 바레스플라딘, 메틸바레스플라딘, LY433771, 인독삼, 메틸 인독삼, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), AZD2716, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일

부 경우에, PLA2 억제제는 100 mg 내지 1 g 범위의 총 1일 용량에 대해 1 mg/환자 체중 kg(mg/kg) 내지 1000 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 모나콜린, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 PLA2 억제제 및 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 스타틴은 경구, 주사 또는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합되어 투여되며, 추가적인 제제는 스테로이드, 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 국소 마취제 에멀전, 확산 인자 억제제, 항-메스꺼움 제제 또는 항생제이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 주사, 주입, 비강내, 안구, 경구, 직장, 국소 또는 흡입에 의해 대상체에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 추가적인 제제 이전에, 공동-제형으로서, 또는 후에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제 및 스타틴은 서로 6시간 이내에 투여된다.

[0016] 일부 양태에서, 비만 세포 질환으로 고통받는 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법으로서, 치료적 유효량의 PLA2 억제제를 함유하는 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 비만 세포 질환은 비만 세포 증식 또는 탈과립 장애 비만세포증이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 바레스플라딕, 메틸바레스플라딕, LY433771, 인독삼, 메틸 인독삼, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), AZD2716, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 100 mg 내지 1 g 범위의 총 1일 용량에 대해 1 mg/환자 체중 kg(mg/kg) 내지 1000 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 모나콜린, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 PLA2 억제제 및 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 스타틴은 경구, 주사 또는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합되어 투여되며, 추가적인 제제는 스테로이드, 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 국소 마취제 에멀전, 확산 인자 억제제, 항-메스꺼움 제제 또는 항생제이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 주사, 주입, 비강내, 안구, 경구, 직장, 국소 또는 흡입에 의해 대상체에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 추가적인 제제 이전에, 공동-제형으로서, 또는 후에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제 및 스타틴은 서로 6시간 이내에 투여된다.

[0017] 일부 양태에서, 급성 신손상으로 고통받는 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법으로서, 치료적 유효량의 PLA2 억제제를 함유하는 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 급성 신손상은 전부 또는 부분적으로 안료 신병증 또는 독 독성으로 인한 것이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 바레스플라딕, 메틸바레스플라딕, LY433771, 인독삼, 메틸 인독삼, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), AZD2716, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 100 mg 내지 1 g 범위의 총 1일 용량에 대해 1 mg/환자 체중 kg(mg/kg) 내지 1000 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 모나콜린, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, 방법은 치료적 유효량의 PLA2 억제제 및 치료적 유효량의 스타틴을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 스타틴은 경구, 주사 또는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합되어 투여되며, 추가적인 제제는 스테로이드, 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 국소 마취제 에멀전, 확산 인자 억제제, 항-메스꺼움 제제 또는 항생제이다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 주사, 주입, 비강내, 안구, 경구, 직장, 국소 또는 흡입에 의해 대상체에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 추가적인 제제 이전에, 공동-제형으로서, 또는 후에 투여된다. 일부 경우에, PLA2 억제제 및 스타틴은 서로 6시간 이내에 투여된다.

[0018] 일부 양태에서, 스타틴 및 PLA2 억제제의 공동-제형을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는 바레스플라딕, 메틸바레스플라딕, LY433771, 인독삼, 메틸 인독삼, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), AZD2716, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 모나콜린, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다.

[0019] 일부 양태에서, 스타틴 및 PLA2 억제제를 포함하는 키트가 제공된다. 일부 경우에, PLA2 억제제는

바레스플라딘, 메틸바레스플라딘, LY433771, 인독삼, 메틸 인독삼, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), AZD2716, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다. 일부 경우에, 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 모나콜린, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염 또는 상기 중 임의의 것의 조합물이다.

[0020] 일부 양태에서, 벌목 또는 다른 무척추동물 유독동물독소중독의 치료를 위한, 임의적으로 스타틴과 조합된 PLA2 억제제를 사용하는 방법이 제공된다.

[0021] 일부 양태에서, 뱀 유독동물독소중독의 치료를 위해 스타틴과 조합된 PLA2 억제제를 사용하는 방법이 제공된다.

[0022] 일부 양태에서, 뇌부종, 신경 부종, 용혈, 비만 세포 질환, 또는 급성 신손상의 치료를 위한, 임의적으로 스타틴과 조합된 PLA2 억제제를 사용하는 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 치사 농도의 벌목에의 노출 후 바레스플라딘으로 처리된 마우스의 생존율을 보여준다. 하기 실시예 2 참조.

도 2-4는 바레스플라딘이 단독으로 또는 만니톨 용액과 조합되어 다양한 독사 독으로 처리된 인간 혈액에서 생체의 총 용혈을 방지함을 보여준다.

도 5a-5b는 스타틴이 단독으로 및 PLA2 억제제와 조합되어 다양한 뱀독으로 처리된 인간 혈액에서 생체의 용혈을 감소시킴을 보여준다.

도 6은 PLA2 억제제가 인간 적혈구의 삼투 취약성을 감소시킴을 보여준다.

도 7-8은 PLA2 억제제가 매우 작은 sPLA2 활성 또는 매우 높은 타입 III sPLA2 활성을 갖는 독에서조차도 독-유발된 급성 신손상(AKI)을 예방함을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 정의

[0025] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 또한, 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 재료가 이제 설명된다.

[0026] 값의 범위가 제공되는 경우, 그 범위의 상한과 하한 사이의, 명확히 다르게 명시하지 않는 한 하한의 단위의 10분의 1까지 각 개재 값 및 그 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급되거나 개재된 값이 본 발명에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있으며, 또한, 명시된 범위에서 임의의 특별히 배제된 한계에 따라 본 발명에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 그러한 포함된 한계 둘 모두를 배제한 범위 또한 본 발명에 포함된다. 치환기가 하나 이상의 마커시 군에서 가능한 경우에, 안정한 결합을 형성하는 그러한 치환만이 이용되는 것으로 이해된다.

[0027] 본원 및 첨부된 청구범위에 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a", "an", 및 "the"는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수한 대상을 포함함을 주지하라.

[0028] 본원에 사용된 바와 같이, "AChE"는 아세틸콜린의 약어이고; "AChEI"는 아세틸콜린에스테라제 억제제의 약어이며; "mAChR"은 무스카린 아세틸콜린 수용체의 약어이며; "nAChR"은 니코틴 아세틸콜린 수용체의 약어이다. AChE의 억제제는 또한 부티릴 콜린에스테라제(BChE), 슈도콜린에스테라제를 억제할 수 있다. "MP"는 메탈로프로테이나제(예를 들어, 포유류 매트릭스 메탈로프로테이나제, MMP)의 약어이며; "SP"는 세린 프로테아제의 약어이고; "MPI"는 메탈로프로테이나제 억제제의 약어이고; "SPI"는 세린 프로테아제 억제제의 약어이다.

[0029] PLA2는 포스포리파제 A2의 약어이다. PLA2-I은 PLA2 억제제의 약어이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 독(예를 들어, 벌목 독)과 관련하여, "PLA2" 및 "sPLA2"는 상호교환적으로 사용된다.

[0030] 용어 "환자" 또는 "대상체" 또는 "희생자"는 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물로의 예방적 치료(예방)를 포함하는 치료가 제공되는 동물, 일반적으로, 포유동물, 특히 가축(예를 들어, 개, 고양이, 암소, 말, 양, 염소 등) 및 바람직하게는, 인간을 포함하는 포유동물을 기술하는 문맥 내에서 명세서 전반에 사용된다. 인간 환자와 같

은 특정 동물에 특정한 질환 또는 질병 상태의 치료에 있어서, 용어 환자 또는 대상체 또는 희생자는 그러한 특정 동물을 나타낸다.

- [0031] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "유효"는 본원에 다르게 기술된 바와 같이 의도된 결과가 유독동물독소중독 및/또는 질환 상태 또는 병태/증상의 예방 및/또는 치료에 관한 것인지와 무관하게, 화합물 또는 성분의 양으로서, 이의 용도의 정황 내에서 사용되는 경우, 의도된 결과를 생성하거나 발휘하는 양을 기술하기 위해 본원에서 사용된다. 용어 유효는 본 출원에 다르게 기술되거나 사용되는 다른 모든 유효량 또는 유효 농도 용어(용어 "치료적 유효"를 포함)를 포함한다. 또한, 용어 유효는 투여가 종종 경구로 또는 주사에 의한 단일 투여를 나타내든지 단일 투여에 이어서 수 시간, 수 일 또는 수 주 후에, 환자로부터의 독의 제거 때문에 또는 전통적인 혈청-유래된 조성물의 투여를 포함하는 대안적 요법을 시행하기로 한 결정 때문에 투여가 중단된 지점으로의 보충 투여를 나타내든지와 무관하게 그러한 투여의 기간을 포함한다.
- [0032] 본원에서 사용된 바와 같이, 약물(예를 들어, PLA2 억제제)의 "치료적 유효량"은 의학적 질환(예를 들어, 뱀 유독동물독소중독, 벌목 유독동물독소중독, 뇌부종, 신경 부종 또는 손상, 용혈, 비만 세포 질환, 급성 신손상)을 갖는 대상체에 투여할 경우, 의도된 치료적 효과 예를 들어, 대상체의 질환 중 하나 이상의 징후의 경감, 완화, 호전 또는 제거를 가질 약물의 양이다. 완전한 치료 효과는 한 용량의 투여에 의해 반드시 발생할 필요는 없으며, 일련의 용량의 투여 후에만 발생할 수 있다. 따라서, 치료적 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다.
- [0033] 용어 "화합물"은 임의의 및 모든 입체이성질체(부분입체이성질체 포함), 개별 광학 이성질체(거울상이성질체) 또는 라세미체 혼합물, 대안적인 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적으로 허용되는 염, 전구약물 형태 및 중수소화 또는 기타 동위원소 치환을 포함하는, 본원에 기재된 임의의 특정 화합물 또는 생활성제를 기술하기 위해 본원에 사용된다. 용어 본원에서 화합물은 안정한 화합물을 나타낸다. 문맥상 이의 사용 내에서, 용어 화합물은 본원에서 다르게 기술된 바와 같은 단일 화합물 또는 화합물의 혼합물을 나타낼 수 있다. 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 또한 개별 화합물의 수화물, 용매화물 및/또는 다형체를 포함할 수 있다. 생활성제가 본 발명에 사용하기 위해 기재되는 경우, 이의 사용의 정황 내에서 이러한 용어는 명시적으로 다르게 언급되지 않는 한 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 대안적인 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0034] 바레스플라딤은 ((3-(2-아미노-1,2-디옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일)옥시)아세트산이다.
- [0035] 메틸바레스플라딤 또는 LY433771은 {9-[(페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산이다.
- [0036] AZD2716은 [1,1'-바이페닐]-3-프로판산, 2'-(아미노카르보닐)- α -메틸-5'-(페닐메틸)-, (α R)-(R)-7(CAS 1845753-81-2)이다.
- [0037] 화합물 4 또는 "Comp. 4"는 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산이다.
- [0038] "스타틴"은 HMG-CoA 환원효소 억제제이다. 본원에 사용된 바와 같이 "스타틴"은 일반적으로 인간 또는 수의학적 사용에 유용한 억제제를 나타낸다.
- [0039] 벌목 (또는 무리 벌목)은 벌, 말벌 및 개미를 포함한다.
- [0040] 벌은 아피스(*Apis*) 및 관련 속의 구성원을 나타낸다.
- [0041] 유독성 무척추동물은 비제한적으로, 전갈, 거미, 곤충, 자포동물, 다족류동물 및 연체동물을 포함하며, 유독한 모충을 포함한다.
- [0042] "독"은 이의 정상적인 의미를 가지며, 물림, 쏘임 또는 다른 주입 또는 접촉 방식에 의해 희생자에 주입된 동물 예컨대, 곤충(예를 들어, 벌목 예컨대, 벌, 말벌 및 개미), 뱀 또는 유독성 척추동물 또는 무척추동물로부터의 독성 분비물 또는 물질이다.
- [0043] 벌목 독은 벌목으로부터의 독이다. 벌목 독은 일반적으로 단백질, 펩티드 및 혈관작용 아민으로 구성되며, 종합적으로 곤충 물림 및 쏘임의 독성을 초래할 수 있다.
- [0044] 본원에 사용된 바와 같은 "유독동물독소중독"은 유독성 절지동물(예를 들어, 벌, 말벌, 개미 또는 전갈) 또는 다른 무척추동물(예를 들어, 자포동물) 또는 척추동물 예컨대, 뱀 또는 물고기에 의한 물림 또는 쏘임의 결과로서 희생자에게의 독 주입을 나타낸다.
- [0045] 50 또는 LD₅₀은 노출된 대상체의 약 50%가 그러한 노출의 결과로서 사망할 것으로 추정되는 노출량 또는 노출 수준을 표시한다(예를 들어, 독 또는 독소 용량).

- [0046] 무리 벌목 유독동물독소중독은 무리 벌목으로부터의 독에의 노출을 의미한다.
- [0047] 벌 유독동물독소중독은 벌로부터의 독에의 노출을 의미한다.
- [0048] 유독성 무척추동물 유독동물독소중독은 유독성 무척추동물 예컨대, 전갈, 거미, 곤충, 자포동물, 다족류동물 및 연체동물로부터 독에의 노출을 의미하며, 유독성 모충을 포함한다.
- [0049] 용어 "치료하다", "치료하는", "치료"는 적어도 하나의 증상의 약화, 억제, 진압 또는 제거를 통한 질환의 개선, 유독동물독소중독 또는 관련 질병의 진전 또는 이들로부터의 손상의 지연, 유독동물독소중독 증상의 발병의 지연 또는 발병 가능성 억제, 등을 포함하는 유독동물독소중독의 위험이 있거나 이로부터 고통받는 환자에 이익을 제공하는 임의의 작용을 나타내기 위해 동의어로 사용된다.
- [0050] 약물 제형과 관련하여 "저장-안정성"은 특정 온도에서 특정 기간 동안(예를 들어, 25℃에서 18개월) 분해가 10% 미만임을 의미한다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약학적으로 허용되는"은 화합물 또는 조성물이 질환의 증증도 및 치료 필요성에 비추어 과도하게 해로운 부작용 없이 본원에 기술된 치료를 달성하기 위해 인간 환자를 포함하는 대상체에 투여하기에 적합함을 의미한다.
- [0052] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "소분자"는 약 2500 미만, 또는 약 1000 미만, 또는 약 750 미만, 또는 약 500 미만의 분자량을 갖는 분자를 나타낸다.
- [0053] 용어 "공동-투여"는 유효량의 2개 이상의 활성 화합물의 투여를 기술하는데 사용된다. 바람직하게는, 용어 공동-투여는 거의 동시에(동시에, 함께, 또는 같은 날에 순차적으로, 서로 12시간 이내, 서로 6시간 이내, 또는 서로 1시간 이내) 환자에게 2개 이상의 활성 화합물의 투여를 포함하지만, 화합물이 실제로 정확히 동일 시간(동시)에 또는 심지어 가까운 시간(동시/순차적)에 투여될 필요는 없으며, 단지 유효 농도가 의도된 결과를 생성하기 위해 동시에 혈액, 혈청 또는 혈장, 또는 폐 조직에서 발견되게 하는 양의 화합물이 환자 또는 대상체에게 투여될 것이다.
- [0054] 용어 "공동-제형"은 하나 초과와 활성 화합물이 단일 투여 형태로 환자에 투여하기 위해 단일 투여량 형태로 제형화됨을 나타낸다.
- [0055] 용어 항체 또는 해독제는 임의의 공급원으로부터의 전체 또는 단편화된 IgG, IgM, IgE 또는 IgA 항체의 모노클로날, 폴리클로날, 일가, 다가 또는 조합물을 나타낸다.
- [0056] **개요**
- [0057] 본원에 상세히 설명된 바와 같이, 놀랍게도, 벌목 유독동물독소중독으로부터 고통받는 대상체에게 PLA2 억제제의 투여는 치료적 유효량의 PLA2 억제제를 투여함으로써 처리될 수 있음이 발견되었다. 스타틴이 공동-투여될 수 있다.
- [0058] 본원에 상세히 설명된 바와 같이, 놀랍게도, 벌목 유독동물독소중독으로부터 고통받는 대상체에게 PLA2 억제제의 투여는 사교상을 치료하는데 사용되는 동일한 용량으로 성공적으로 처리될 수 있음이 발견되었다. 일부 경우에, 스타틴은 놀랍게도 또한, 일부 독 활성을 억제할 수 있으며, PLA2 억제제와 공동-투여될 수 있으며, 뱀 독에 대한 이의 효능을 향상시킬 수 있다.
- [0059] 유독동물독소중독에 대해 이차적인 질환(예를 들어, 독-유도된 급성 신손상 및/또는 뱀 및 벌 유독동물독소중독과 관련된 심근증)의 치료를 위해 임의적으로, 스타틴과 조합된 PLA2 억제제의 용도가 또한, 본원에 기재되어 있다.
- [0060] 또한, 용혈과 관련된 질환의 치료를 위한 임의적으로, 스타틴과 조합된 PLA2 억제제의 용도가 본원에 기재되어 있다.
- [0061] 또한, 뇌부종 및 신경 부종과 관련된 질병을 치료하기 위한 (예를 들어, 뇌 팽창, 수초 용해 또는 축삭 절단에 의해 촉발되거나 이를 특징으로 하는 사건의 치료를 위한) 임의적으로 스타틴과 조합된 PLA2 억제제의 용도가 본원에 기재되어 있다.
- [0062] 또한, 신경병성 통증의 발생을 포함하는, 신경보호가 필요한 환자를 치료하기 위한 임의적으로, 스타틴과 조합된 PLA2 억제제의 용도가 본원에 기재되어 있다.

- [0063] 임의적으로, 스타틴과 조합된 PLA2 억제제는 혈액 저장의 안정성을 개선하고, 혈관부종 및 염증 장애 예컨대, 류마티스 관절염의 환경에서 사이클로스포린의 필요성 또는 치환을 감소시키기 위해 저장된 혈액 생성물과 조합될 수 있다.
- [0064] 또한, 비만 세포 증식 또는 탈과립화 장애, 또는 용혈을 갖는 벌 또는 다른 무리 벌목 쏘임의 희생자는 유독동물독소중독의 환경에서 PLA2와 같은 광범위한 독 해독제로부터 추가로 이익을 얻도록 구상된다.
- [0065] **1. 벌목(예를 들어, 벌) 유독동물독소중독을 치료하기 위한 PLA2 억제제의 투여**
- [0066] 발명자의 이전 연구는 PLA2 억제제의 투여가 뱀 유독동물독소중독의 효과에 대해 보호적이거나 치유적이었음을 입증하였다. 본원에 둘 모두가 참조로 통합된 PCT 공개 WO2016081826A2 및 문헌 [Lewin M, et al., 2016, "Varespladib (LY315920) Appears to Be a Potent, Broad-Spectrum, Inhibitor of Snake Venom Phospholipase A2 and a Possible Pre-Referral Treatment for Envenomation" *Toxins* 248:8]을 참조하라. 이러한 연구에서, PLA2 억제제(바레스플라디브 및 메틸-바레스플라디브)는 벌 독 sPLA2에 대하여 시험관내에서 시험할 때 극도로 저조한 성능을 보였으며, 이는 PLA2 억제에 대한 검증된 검정법을 사용하여 높은 IC₅₀ (μm)에 의해 예시되었다. 놀랍게도, PLA2 억제제가 생체내에서 치사량의 벌 독에 대해 효과적이며, 벌 독으로부터의 KAI를 예방함이 이제 밝혀졌다. 하기 실시예 2 참조. 이러한 발견은 PLA2 억제제가 무리 벌목으로 인한 비-아나필락시스 쇼크에 대한 현장-치료(field-treatment)에 사용될 수 있으며, PLA2 및 이들의 조합물에 대해 이용가능한 다중 투여 메커니즘으로 인해, 병원 밖 및 병원 환경 둘 모두에서 생명 및 기관-보장 중재가 가능함을 나타낸다.
- [0067] 발명자는 유독동물독소중독-손상 조직 및 광범위한 이들의 관련 후유증, 가장 현저하게는, 용혈 및 기타 혈액독 과정으로부터의 독-유발 쇼크, 신경학적, 혈액학적 및 신장 이상으로부터 즉각적인 치명상을 신속하고 효과적으로 치료하는 약학적 조성물, 시스템 및 키트를 이전에 확인하였다. 특히, 본 발명자는 PLA2 억제제의 사용이 뱀 종과 무관하게 수 많은 상이한 유형의 뱀 독 PLA2에 대해 효과적이었음을 발견하였다. PLA2 억제제로의 뱀 독 치료에 관한 방법 및 개념은 WO2016081826A2 및 문헌 [Lewin M, et al. 2016 *Toxins* 248:8]에 추가로 논의된다.
- [0068] 이러한 종래 연구에서, 다양한 뱀 독을 사용한 실험은 마우스 및 래트에서 생체내 보호 또는 구조 치료(rescue treatment) 및 시험관내에서 뱀 독에 대한 PLA2 억제제(예를 들어, 바레스플라디브 및 메틸-바레스플라디브)의 효과의 상관관계를 입증하였다. 실시간의 생체내 혈액 샘플링 결과는 뱀 독에 이어서 치료 용량의 PLA2 억제제를 투여한 설치류의 생존율 증가와 연관된 활성 검정에 의해 PLA2 억제를 보여준다. 그러나, 초기 연구에서 볼 수 있듯이, 벌 독 sPLA2에 대해 시험관내에서 시험할 경우 PLA2 억제제는 저조한 성능을 보이거나 전혀 보이지 않았다. 또한, 학술 문헌은 벌 독에서 발견된 유형의 PLA2가 타입 III이거나, "이례적"이고, 빈번하게 사용된 PLA2 억제 화합물은 벌 독 sPLA2를 억제하지 않음을 보고한다. 예를 들어, 문헌 [Murakami M, et al. 2015 *J. Lipid. Res.* 56:1248-1261] 참조.
- [0069] 벌 독에 대한 PLA2 억제제의 이전에 관찰된 매우 약하거나 완전히 부재하는 활성에도 불구하고, 여기에서 본 발명자는 PLA2 억제제가 생체내에서 다른 치사량의 벌 독에 대한 보호제 또는 치유제라는 예기치 못한 발견을 보고한다. 실시예 1, 표 1 및 도 1 참조. 이러한 발견은 뱀 독 PLA2와 비교하여, 벌 독 PLA2에 대한 메틸-바레스플라디브 및 화합물 4보다 시험관내에서 5-45,000배 더 높은 및 >100,000배 까지 더 높은 LY315920의 IC₅₀의 관점에서 전혀 예상하지 못하였다. 시험관내 데이터에 근거하면, 벌 독에 대해 유효한 PLA2 억제제의 임상적으로 유용하거나 안전한 양을 투여하는 것은 불가능했을 것이다.
- [0070] 벌 독에 대한 PLA2 억제제의 생체내 효율의 놀라운 발견은 하나의 또는 무리의 벌목으로 인한 심각한 벌 쏘임 및 비-아나필락시스 쇼크에 대한 최초의 현장 치료제의 개발로 이어질 수 있다. 중요하게는, 벌목 쏘임에 대한 항-혈청은 존재하지 않으며, 무척추동물 유독동물독소중독으로 인한 아나필락시스, 아나필락토이드, 또는 심한 국소 반응과 같은 고위험 민감성을 가진 환자에 있어서 또는 무리의 행동이 위험한 곳에서 약리학적 개입이 매우 요구된다. 해독제와 달리 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 이러한 조성물을 함유하는 키트는 조직을 통해 더욱 용이하게 침투하여 신속하고 유리한 결과를 가져올 것이다. 본 발명은 표준 요법의 한계를 논의하며, 특정 구체예에서, 제1 요법 또는 공동-제형으로서의 표준 요법과 조합되는 경우, 표준 요법이 단독으로 사용되는 경우보다 훨씬 더욱 효과적이게 한다.
- [0071] 본 기재내용의 구체예는 본원에 제시된 하나 이상의 제제/조성물과 조합된 적어도 하나의 PLA2 억제제를 포함하는 치료 방법으로 추가로 확장될 수 있다. 이들 제제와 함께, 벌목 쏘임 및 다른 유형의 유독동물독소중독으로부터 발생하는 조직 손상, 급성 신손상, 출혈 및 응고 장애, 심혈관 허탈 또는 신경독소-유발 호흡 부전 및 장

기간 지속되는 신경 손상(예를 들어, 신경병성 통증)의 가능성을 감소시키거나 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.

[0072] 일 양태에서, PLA2 억제제의 투여는 히스타민의 방출 및 효과를 감소시킬 뿐만 아니라, 별목 쏘임에서 심한 국소 반응(LLR) 및 비-독 유발된 유형의 혈관부종을 치료하는데 사용된다.

[0073] 2. PLA2 억제제 및 스타틴의 공동-투여

[0074] 스타틴은 저밀도 지질단백질(LDL)과 관련된 콜레스테롤 수치를 줄이기 위해 널리 사용되는 약물이다. 실시예 4 참조. 유독동물독소중독의 효과는 용혈이다. 또한, 일부 PLA2 억제제와 조합된 스타틴은 용혈을 단독의 PLA2 억제제보다 더 큰 정도로 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

[0075] PLA2 억제제와 스타틴의 조합물은 PLA2 억제제 단독 투여가 이득이 되는 본원에 기재된 임의의 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 질환은 별목(예를 들어, 벌)의 유독동물독소중독, 뱀의 유독동물독소중독-유발 신장 또는 뇌 손상, 용혈과 관련된 질환 및 뇌부종, 특히 뇌 말라리아 또는 신경돌기 손상 예컨대, 신경돌기 수초용해 및 신경돌기 손상으로부터의 신경병성 통증과 관련된 질환을 포함한다.

[0076] PLA2 억제제와 스타틴의 조합물로부터의 이러한 유익한 결과의 발견은 콜레스테롤 대사와 독의 효과 사이의 이전에 특성화되지 않은 연관성을 보여준다. 유독동물독소중독 및 말라리아 특히, 뇌 말라리아의 효과는 개발도상국 및 선진국에서 점점 더 포괄적인 문제점이다; 두 질환에 대한 공통의 치료법은 인간 건강의 기념비적인 진보를 의미할 것이다.

[0077] 3. 용혈 관련 질환을 치료하기 위한 PLA2 억제제의 투여

[0078] (단독의 또는 스타틴과 조합된) PLA2 억제제로의 치료가 여러 원인으로부터의 용혈을 감소시키는데 효과적임을 발견하였다. 실시예 2 및 도 1-3 참조.

[0079] 본원에서 상세히 기술된 바와 같이, 놀랍게도 스타틴 존재 또는 부재의 PLA2 억제제가 일반적인 항-용혈 특성을 가지며, 비정상 용혈 또는 삼투 취약성을 특징으로 하는 질환으로 고통받는 대상체에 임의적으로 스타틴과 조합된 PLA2 억제제를 투여하는 것이 용혈을 감소시킴을 발견하였다. 이러한 예상치 못한 발견은, 비제한적으로, 자가면역 구상적혈구증, 유전성 구상적혈구증 중독, 중화상, 지중해빈혈증, 면역용혈 빈혈, 및 기생충 질환 초래 용혈(예를 들어, 리케차-유발 용혈 및 말라리아)을 포함하는, 용혈성 빈혈, 발작성 야간 헤모글로빈뇨(PNH) 또는 삼투 취약성과 관련된 질환 또는 질병을 치료하기 위한 단독의 또는 특히, 스타틴과 조합된 PLA2 억제제에 대한 일반적인 치료 가능성이 존재함을 시사한다.

[0080] 4. 뇌부종 관련 질환을 치료하기 위한 및 신경보호를 위한 PLA2 억제제의 투여

[0081] 심각한 유독동물독소중독의 공통 징후는 뇌부종(뇌 팽창) 및 신경 부종(예를 들어, 척수 또는 말초 신경/신경-말단 팽창 및 파괴)이다. 팽창은 PLA2 활성을 차단함으로써 감소된다(데이터 미도시됨). 본원에 기재된 방법은 추가로, 뇌 팽창과 관련된 질환(유독동물독소중독)을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본 발명에 따른 조성물로의 환자 치료가 환자에게 적어도 하나의 PLA2 억제제 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0082] 일 양태에서, 부종 관련 질환은 별목 쏘임이다.

[0083] 일 양태에서, 부종 관련되고 신경보호가 필요한 질환은 뇌 팽창을 야기하는 외상 또는 뇌 말라리아이다(예를 들어, 둔상 외상 또는 말초 신경 축삭 절단 또는 척수 수초용해).

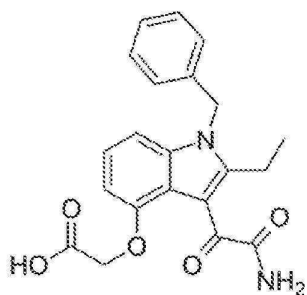
[0084] 본 기재내용의 구체에는 본원에 제시된 하나 이상의 제제/조성물과 조합된 적어도 하나의 PLA2 억제제를 포함하는 치료 방법으로 추가로 확장될 수 있다. 이들 제제와 함께, 별목 쏘임 및 다른 뇌 팽창으로 인한 조직 손상, 출혈 및 응고 장애, 심혈관 허탈 또는 신경독소-유발 호흡 부전의 가능성을 감소시키거나 이를 치료하는 방법을 제공한다.

[0085] 5. 아나필락시스 또는 비-아나필락시스 쇼크를 갖는 환자에서 혈압 및 신장 기능을 보존하기 위한 PLA2 억제제의 투여

[0086] 스타틴 존재 또는 부재의 PLA2 억제제는 독-유발 쇼크 및 급성 신손상의 환경에서 혈압 및 신장 기능의 보존에 대한 이점을 드러낼 것이다.

[0087] 6. 혈액 생성물의 용혈을 감소시키기 위한 PLA2 억제제의 용도

- [0088] 일 양태에서, PLA2 억제제는 원심 분리, 장기 보관 또는 기계적 스트레스를 받는 혈액 또는 혈액 생성물과 조합된다.
- [0089] **포스포리파제 A2**
- [0090] 리파제는 막 지질로부터 생물학적으로 활성인 분자를 방출하는 효소이다. 주요 리파제 효소 계열은 포스포리파제 A2(PLA2)로 구성된다. PLA2는 sn-2 위치에서 인지질의 가수분해를 촉매하여 자유 지방산 및 리소인지질을 생성한다. PLA2는 막-아라키돈산, 혈소판 활성화 인자 및 리소포스파티드산 또는 리소포스파티딜콜린으로부터의 적어도 3개의 중요한 지질 매개인자의 방출 및/또는 형성에 기여하여 포스파티딜-세린의 증가된 제시에 의한 염증 반응 및 적혈구 파열 및 비장 파괴를 유발한다. PLA에 의한 막 인지질로부터 아라키돈산의 방출은 세포내에서 에이코사노이드 생산의 제어에 중요한 단계로 여겨진다. PLA2 효소는 일반적으로, 세포질 PLA2(cPLA2), 분비 PLA2(sPLA2) 및 칼슘 독립적 PLA2(iPLA2)로 분류된다. 독(예를 들어, 벌 독) PLA2가 분비된다(즉, sPLA2). PLA2의 분류는 분자량, 칼슘 요구량, 구조적 특징, 기질 특이성 및 기능적 역할에 기초한다. 문헌 [Ray, et al., "Phospholipase A2 in Airway disease: Target for Drug discovery," Journal of Drug discovery and Therapeutics 1 (8) 2013, 28-40] 참조. 통상적으로, 그룹 I/I/V/X는 '통상적인' sPLA2로 분류되며, 타입 III 및 XII는 '비전형' sPLA2로 분류된다. 예를 들어, 각각 참조로 본원에 통합된 문헌 [Murakami, M et al. A new era of secreted phospholipase A2 2015 *J. Lipid. Res.* 56:1248-1261], 및 [Murakami, M and Taketomi, Y 2015 *Allergology Int'l* 64:4-10] 참조.
- [0091] **PLA2 억제제**
- [0092] PLA2 억제제는 식물, 독 및 기타 공급원에서 확인되었다. PLA2 억제제는 염증성 질환의 치료를 위한 잠재적인 치료제로서 연구되었다. 예를 들어, 본원에 각각 참조로 통합된 문헌 [Magrioti, V, and Kokoto, G. *Expert opinion on therapeutic patents* 20.1 (2010): 1-18]; 및 [Dennis, Edward A., et al. *Chemical reviews* 111.10 (2011): 6130-6185] 참조. 그러나, 소분자 PLA2 억제제는 치명적인 치사의 질병 또는 질환을 치료하기 위한 제제로서 승인되지 않았다. PLA2 억제제는 PCT 공개 WO2016081826A2(본원에 참고로 인용됨)에서 추가로 논의된다.
- [0093] 독이 PLA2를 함유할 수 있지만, 특정 메커니즘에 의해 구속될 의도 없이, 본 발명에 따라 사용된 PLA2 억제제의 효과는 숙주 및 독 PLA 둘 모두의 억제에 의해 또는 숙주 PLA2의 억제에 의해 매개될 수 있다. 본 발명의 일부 구체예에서, PLA2 억제제는 독 또는 기생충 PLA2에 특이적이지 않으나, 포유동물(예를 들어, 인간, 마우스 또는 래트) PLA2 및 독 PLA2 둘 모두 또는 단지 포유동물 PLA2에 대해 억제 활성을 갖는다. 특정 메커니즘에 구속될 의도 없이, PLA2 억제제(예를 들어, 바레스플라딘, 메틸바레스플라딘(인돌), LY433771(카르바졸), 화합물 4 및 관련 화합물 예를 들어, AZD2716(피라졸))의 효능은 숙주(포유동물 또는 인간) PLA2 활성의 이중 억제로부터 발생하여, 숙주의 C-반응성 단백질의 생산을 감소시키고, 전체 염증 반응뿐만 아니라 독 PLA2 활성을 감소시킴으로써 조직 손상, 소모성 응고병 및 독 또는 기생충에 의해 유발된 기타 독성 연쇄반응을 발달시킬 경향을 감소시킬 수 있다. 일부 경우에, PLA2 억제제의 효능은 숙주 PLA2 반응의 억제를 주로 야기할 수 있다.
- [0094] 일부 구체예에서, 치료제는 바람직하게는, 바레스플라딘, 메틸바레스플라딘, LY433771, 화합물 4, 또는 AZD2716 으로부터 선택된 적어도 하나의 PLA2 억제제를 포함한다. 일부 구체예에서, 2개 또는 2개 초과 상이한 PLA2 억제제의 조합물이 투여된다. 일부 구체예에서, PLA2 억제제(들)는 본원에 기재된 바와 같이 다른 약학적 활성제와 조합되어 또는 특정 제형으로 투여된다. 일부 구체예에서, PLA2 억제제(들)는 스타틴과 조합되어 투여된다.
- [0095] 일부 구체예에서, PLA2 억제제는 소분자(예를 들어, MW <2000, <1000 또는 <500)이다. 본원에서 사용하기 위한 PLA2 억제제는 바레스플라딘을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:

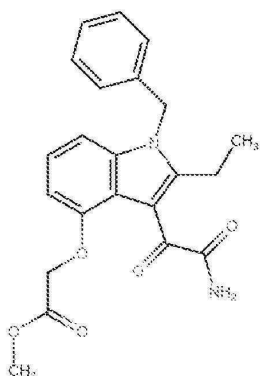


바레스플라딤

[0096]

[0097]

본원에서 사용하기 위한 PLA2 억제제는 메틸바레스플라딤을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:

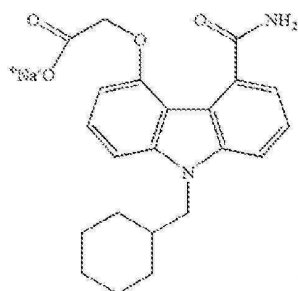


메틸바레스플라딤

[0098]

[0099]

본원에서 사용하기 위한 PLA2 억제제는 LY43371을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:

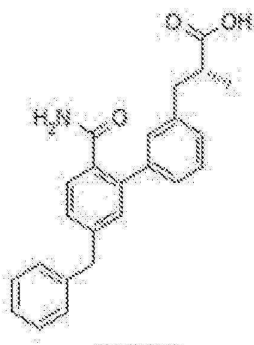


LY43371

[0100]

[0101]

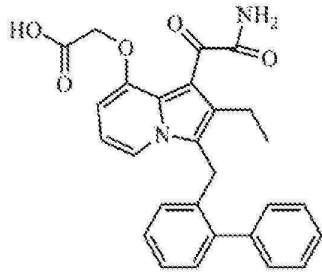
본원에서 사용하기 위한 PLA2 억제제는 화합물 4 또는 관련 구조체 AZD2716을 포함한다. 이러한 구조는 메틸기에 따라 다르다; 화합물 4는 라세미체인 반면, AZD2716은 화합물 4의 메틸화된 버전의 R-입체 이성질체이다. 문헌 [Giordanetto, F., et al., *ACS Med. Chem. Lett.* 2016:7, 884-889] 참조. AZD2716의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



AZD2716

[0102]

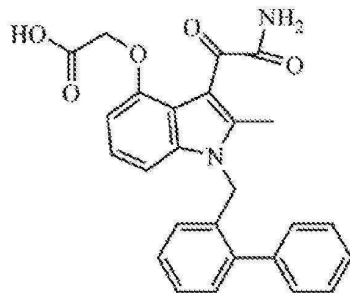
[0103] 본원에서 사용하기 위한 PLA2 억제제는 인독삼을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



인독삼

[0104]

[0105] 본원에서 사용하기 위한 PLA2 억제제는 메틸 인독삼("Me-인독삼")을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



Me-인독삼

[0106]

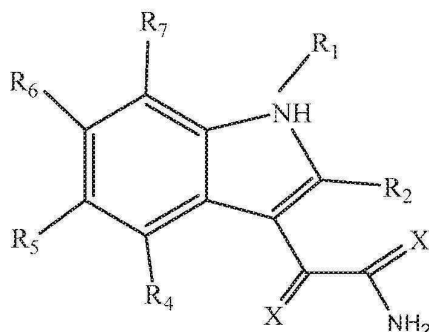
[0107] 비제한적으로, 다른 1H-인돌-3-글리옥실아미드와 같은 다른 PLA2 억제제는 또한 유독동물독소중독 및 뇌 팽창의 치료에 유용하며, LY433771 및 임의로 화합물 4 또는 AZD2716에 관련된 카르바졸을 포함한다.

[0108]

본원에 사용하기 위한 PLA2 억제제는 4-벤질-벤즈아미드; 5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-카르복실산; 2-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)아세트산; 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4); 4-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)부탄산; 2-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일옥시)아세트산; 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)-2-메틸프로판산; 2-((5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)메틸)부탄산; 및 1-((5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)메틸)사이클로프로판카르복실산을 포함한다.

[0109]

추가 PLA2 억제제는 미국 특허 제 5,654,326 호에 기술된 것을 포함하며, 하기 화학적 구조에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 다형체를 포함한다:



[0110]

[0111]

상기 식에서, X는 O 또는 S, 바람직하게는 O이고;

[0112]

R1은 C7-C20 알킬, C7-C20 알케닐, C7-C20 알키닐, 카르보사이클릭 라디칼(바람직하게는, 벤질 또는 에틸페닐기) 또는 헤테로사이클릭 라디칼이고;

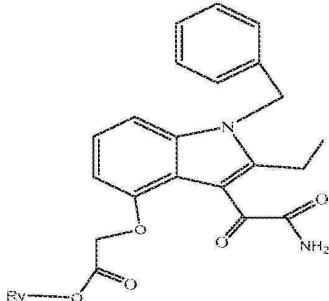
[0113]

R2는 수소, 할로(F, Cl, Br, I), C1-C3 알킬(바람직하게는, 에틸) 또는 C3-C4 사이클로알킬이고;

[0114] R4는 H 또는 $-O-(CH_2)_m-C(O)OR_v$ 기이고, 여기서 m은 1-3(바람직하게는, 1)이고, R_v는 H 또는 C1-C3 알킬기, 바람직하게는, CH₃이고;

[0115] R5, R6 및 R7은 H이다.

[0116] 본 발명에 사용하기 위한 PLA2 억제제 화합물(바레스플라딤 및 메틸바레스플라딤) 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염은 또한 하기 화학적 구조에 의해 나타낼 수 있다:



[0117]

[0118] 상기 식에서, R_v는 H(바레스플라딤) 또는 메틸(메틸바레스플라딤)이다. 상기 화합물은 또한, 전구 약물 형태 C1-C6 알킬 에스테르, C2-C7 아실옥시알킬 에스테르, 또는 C3-C9 알킬옥시카르보닐옥시알킬 에스테르(각각 R4에서 형성된)로서 사용될 수 있다. 본 발명에 사용하기 위한 이들 및 다른 관련 화합물은 미국 특허 제 5,654,326 호에 기재되어있다.

[0119]

추가 PLA2 억제제는 예를 들어, 하기를 포함한다: 바레스플라딤 모페틸(Mofetil), N-아세틸시스테인, LY329722 (소듐 [3-아미노옥시알릴-1-벤질-2-에틸-6-메틸-1H-인돌-4-일옥시]-아세트산), 오크나플라본(ochonaflavone) (천연 발생 바이플라보노이드), BPPA (5-(4-벤질옥시페닐)-4S-(7-페닐헵타노일아미노) 펜탄산, 및 p-브로모펜아실브로마이드 (p-BPB) 및 신돈으로 유도체환된 기타 벤조페논 옥심. 특정 구체예에서, 본 발명에 사용하기 위한 PLA2 억제제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: {9-[(페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; θ-벤질-δ J-디메톡시-S-테트라하이드로카르바졸-카르복실산 하이드라지드; 9-벤질-5,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-4-카르복사미드; [9-벤질-4-카르바모일-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일}옥시아세트산; [9-벤질-4-카르바모일-7-메톡시카르바졸-5-일}옥시아세트산; 메틸 [9-벤질-4-카르바모일-7-메톡시카르바졸-5-일}옥시아세트산; 9-벤질-7-메톡시-5-시아노메틸옥시-S-테트라하이드로카르바졸-카르복사미드; 9-벤질-7-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일-메틸)옥시-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-4-카르복사미드; {9-[(페닐)메틸]-5-카르바모일-2-메틸-카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카르바모일-2-메틸카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카르바모일-2-메틸카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(페닐)메틸]-5-카르바모일-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-카르바졸-4-일}옥시아세트산; 9-벤질-5-(2-메탄설포아미도)에틸옥시-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-4-카르복사미드; 9-벤질-4-(2-메탄설포아미도)에틸옥시-2-메톡시카르바졸-5-카르복사미드; 9-벤질-5-메탄설포아미도메틸옥시-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-4-카르복사미드; 9-벤질-4-메탄설포아미도메틸옥시-카르바졸-5-카르복사미드; [5-카르바모일-2-펜틸-9-(페닐메틸)카르바졸-4-일}옥시아세트산; [5-카르바모일-2-(1-메틸에틸)-9-(페닐메틸)카르바졸-4-일}옥시아세트산; [5-카르바모일-9-(페닐메틸)-2-[(트리(-1-메틸에틸)실리0옥시메틸카르바졸~일}옥시아세트산; [5-카르바모일-2-페닐-9-(페닐메틸)카르바졸-4-일}옥시아세트산; [5-카르바모일-2-(4-클로로페닐)-9-(페닐메틸)카르바졸-4-일}옥시아세트산; [5-카르바모일-2-(2-푸릴)-9-(페닐메틸)카르바졸-4-일}옥시아세트산; [5-카르바모일-9-(페닐메틸)-2-[(트리(-1-메틸에틸)실리0옥시메틸카르바졸~일}옥시아세트산; {9-[(2-플루오로페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2-벤질페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(1-나프틸)메틸]-δ-카르바모일카르바졸~일}옥시아세트산; {9-[(2-시아노페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-시아노페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3,5-디메틸페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-아이오도페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2-클로로페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2-바이페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2-바이페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산 메틸 에스테르;

[9-벤질-4-카르바모일-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일]옥시아세트산; {9-[(2-피리딜)메틸]-5-카르바모일 카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-피리딜)메틸]-5-카르바모일 카르바졸-4-일}옥시아세트산; [9-벤질-4-카르바 모일-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일]옥시아세트산; [9-벤질-5-카르바모일-1-메틸카르바졸-4-일] 옥시아세트산; [9-벤질-4-카르바모일-8-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일]옥시아세트산; [9-벤질-4-카르바모일-8-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일]옥시아세트산; [5-카르바모일-9-(페닐메틸)-2-[[(프로펜-3-일)옥시]메틸]카르바졸-4-일]옥시아세트산; [5-카르바모일-9-(페닐메틸)-2-[(프로필옥시)메틸카 르바졸일]옥시아세트산; 9-벤질-7-메톡시-5-((카르복사미도메틸옥시-테트라하이드로카르바졸-카르복사미드; 9- 벤질-7-메톡시-S-시아노메틸옥시-카르바졸-카르복사미드; 9-벤질-7-메톡시-5-((1H-테트라졸-5-일-메틸)옥시)-카 르바졸-4-카르복사미드; 9-벤질-7-메톡시-5-((카르복사미도메틸)옥시)-카르바졸-4-카르복사미드; [9-벤질-4-카 르바모일-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일]옥시아세트산; {9-[(페닐)메틸]-5-카르바모일-2-메틸-카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카르바모일-2-메틸카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-메틸 페닐)메틸]-5-카르바모일-2-메틸카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(페닐)메틸]-5-카르바모일-2-(4-트리플루오로 메틸페닐)-카르바졸-4-일}옥시아세트산; 9-벤질-5-(2-메탄설폰아미도)에틸옥시-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드 로카르바졸-4-카르복사미드; 9-벤질-4-(2-메탄설폰아미도)에틸옥시-2-메톡시카르바졸-5-카르복사미드; 9-벤질-4-(2-트리플루오로메탄설폰아미도)에틸옥시-2-메톡시카르바졸-5-카르복사미드; 9-벤질-5-메탄설폰아미도일메틸 옥시-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-4-카르복사미드; 9-벤질-4-메탄설폰아미도일메틸옥시-카르바졸-5-카르복사미드; [5-카르바모일-2-벤틸-9-(페닐메틸)카르바졸-4-일]옥시아세트산; [5-카르바모일-2-(1-메틸에틸)-9-(페닐메틸)카르바졸-4-일]옥시아세트산; [5-카르바모일-9-(페닐메틸)-2-[(트리 (-1-메틸에틸)실리)옥시메틸카르바졸일]옥시아세트산; [5-카르바모일-2-페닐-9-(페닐메틸)카르바졸-4-일]옥시아 세트산; [5-카르바모일-2-(4-클로로페닐)-9-(페닐메틸)카르바졸-4-일]옥시아세트산; [5-카르바모일-2-(2-푸릴)-9-(페닐메틸)카르바졸-4-일]옥시아세트산; [5-카르바모일-9-(페닐메틸)-2-[(트리(-1-메틸에틸)실리)옥시메틸카 르바졸-일]옥시아세트산; {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-클로로 페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-페녹시페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥 시아세트산; {9-[(2-플루오로페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2-트리플루오로메틸페 닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2-벤질페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아 세트산; {9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(1-나프틸)메틸]-8 -카르바모일카르바졸-일}옥시아세트산; {9-[(2-시아노페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9- [(3-시아노페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카르바노일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3,5-디메틸페닐)메 틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-아이오도페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세 트산; {9-[(2-클로로페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]-5-카 르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-5-카르 바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세 트산; {9-[(2-바이페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(2-바이페닐)메틸]-5-카르바모일카 르바졸-4-일}옥시아세트산 메틸 에스테르; [9-벤질-4-카르바모일-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일]옥시아 세트산; {9-[(2-피리딜)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산; {9-[(3-피리딜)메틸]-5-카르바모일카르 바졸-4-일}옥시아세트산; [9-벤질-4-카르바모일-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일]옥시아세트산; [9-벤질-5-카르바모일-1-메틸카르바졸-4-일]옥시아세트산; [θ-벤질-카르바모일-δ-플루오로-1,2,3,4-테트라하 이드로카르바졸-5-일]옥시아세트산; [θ-벤질-δ-카르바모일-i-플루오로카르바졸-4-일]옥시아세트산; [9-벤질-4-카르바모일-8-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일]옥시아세트산; [9-벤질-5-카르바모일-1-클로로카 르바졸-4-일]옥시아세트산; [9-[(사이클로헥실)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일]옥시아세트산; [9-[(사이클로 헥실)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일]옥시아세트산; [5-카르바모일-9-(페닐메틸)-2-(2-티에닐)카르바졸-4-일]옥시아세트산; [5-카르바모일-9-(페닐메틸)-2-[[(프로 펜-3-일)옥시]메틸]카르바졸-4-일]옥시아세트산; [5-카르바모일-9-(페닐메틸)-2-[(프로필옥시)메틸]카르바졸-일]옥시아세트산; 9-벤질-7-메톡시-5-((카르복사미 도메틸옥시-테트라하이드로카르바졸-카르복사미드; 9-벤질-7-메톡시-δ-시아노메틸옥시-카르바졸-카르복사미드; 9-벤질-7-메톡시-5-((1H-테트라졸-5-일-메틸)옥시)-카르바졸-4-카르복사미드; 9-벤질-7-메톡시-5-((카르복사미 도메틸)옥시)-카르바졸-4-카르복사미드; [9-벤질-4-카르바모일-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일]옥시아세 트산; (R,S)-(9-벤질-4-카르바모일-1-옥소-3-티아-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일)옥시아세트산; (R,S)-(9-벤질-4-카르바모일-3-티아-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-5-일)옥시아세트산; 2-(4-옥소-5-카르복사미도-

9-벤질-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산 클로라이드; [N-벤질-1-카르바모일-1-아자-1,2,3,4-테트라하이드로 카르바졸-8-일]옥시아세트산; 4-메톡시-6-메톡시카르보닐-10-페닐메틸-6,7,8,9-테트라하이드로피리도[1,2-a]인 돌; (4-카르복사미도-9-페닐메틸-4,5-디하이드로티오피라노[3,4-b]인돌-5-일)옥시아세트산; 3,4-디하이드로-4-카르복사미도-5-메톡시-9-페닐메틸피라노[3,4-ib]인돌; 2-[(2,9 비스-벤질-4-카르바모일-1,2,3,4-테트라하이드로-베타카르볼린-5-일)옥시]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2-메틸벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌 일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(3-메틸벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카 르복사미도-9-(4-메틸벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산;

2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(4-3차-부틸벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도 -9-펜타플루오로벤질-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2-플루오로벤질)-9/- /-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(3-플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일] 아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(4-플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카 르복사미도-9-(2,6-디플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(3,4-디 플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2,5-디플루오로벤질)-9/- /-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(3,5-디플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌 일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2,4-디플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥 소-5-카르복사미도-9-(2,3-디플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9- [2-(트리플루오로메틸)벤질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[2-(트리플루오 로메틸)벤질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[3-(트리플루오로메틸)벤질]- 9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-9/-/-피리도 [3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]-9/-/-피리도[3,4- ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌 일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(a-메틸나프틸)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소- 5-카르복사미도-9-(b-메틸나프틸)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(3,5-디메 틸벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2,4-디메틸벤질)-9/-/-피리도 [3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2-페닐벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2- [4-옥소-5-카르복사미도-9-(3-페닐벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(4- 페닐벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(1-플루오레닐메틸)-9/-/-피리도 [3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2-플루오로-3-메틸벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아 세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(3-벤조일벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복 사미도-9-(2-페녹시벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(3-페녹시벤질)- 9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산;

2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(4-페녹시벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도- 9-[3-[2-(플루오로페녹시)벤질]]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[3-[4-(플 루오로페녹시)벤질]]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[2-플루오로-3-(트리플 루오로메틸)벤질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[2-플루오로-4-(트리플루 오로메틸)벤질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[2-플루오로-5-(트리플루오 로메틸)벤질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[3-플루오로-5-(트리플루오로메 틸)벤질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[4-플루오로-2-(트리플루오로메 틸)벤질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[4-플루오로-3-(트리플루오로메 틸)벤질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[2-플루오로-6-(트리플루오로메 틸)벤질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2,3,6-트리플루오로벤질)-9/-/-피 리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2,3,5-트리플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌 일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2,4,5-트리플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2- [4-옥소-5-카르복사미도-9-(2,4,6-트리플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복 사미도-9-(2,3,4-트리플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9- (3,4,5-트리플루오로벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[3-(트리플루오로 메톡실)벤질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[4-(트리플루오로메톡실)벤 질]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[4-메톡시(테트라플루오로)벤질]-9/- /-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2-메톡시벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아 세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(3-메톡시벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복 사미도-9-(4-메톡시벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(4-에틸벤질)-9/-

/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산;

2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(4-이소프로필벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(3,4,5-트리메톡시벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(3,4-메틸렌디옥시벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(4-메톡시-3-메틸벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(3,5-디메톡시벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2,5-디메톡시벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(4-에톡시벤질)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(사이클로헥실메틸)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(사이클로헥센메틸)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-에틸-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(1-프로필)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2-프로필)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(1-부틸)-9H-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(2-부틸)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-이소부틸-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[2-(1-페닐에틸)]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[3-(1-페닐프로필)]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-[4-(1-페닐부틸)]-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(1-펜틸)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 2-[4-옥소-5-카르복사미도-9-(1-헥실)-9/-/-피리도[3,4-ib]인돌일]아세트산; 4-[(9-벤질-4-카르바모일-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]부티르산; 3-[(9-벤질-4-카르바모일-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]부티르산; 3-[(9-벤질-4-카르바모일-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]메틸벤조산; 3-[(9-벤질-4-카르바모일-7-n-옥틸-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]프로필포스폰산; 4-[(9-벤질-4-카르바모일-7-에틸-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]부티르산; 3-[(9-벤질-4-카르바모일-7-에틸-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]프로필포스폰산; 3-[(9-벤질-4-카르바모일-7-에틸-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]프로필포스폰산; (S)-(+)-4-[(9-벤질-4-카르바모일-7-에틸-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]부티르산; 4-[9-벤질-4-카르바모일-6-(2-시아노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]부티르산; 4-[9-벤질-4-카르복사미도-7-(2-페닐에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]부티르산; 4-[9-벤질-4-카르복사미도-7-(2-페닐에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]부티르산; 메틸 2-[(9-벤질-4-카르바모일-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]메틸벤조에이트; 4-[9-벤질-4-카르바모일-7-(2-시아노에틸)-1,2,3,4-테트라하이드로카르바졸-6-일)옥시]부티르산; 9-벤질-7-메톡시-5-시아노메틸옥시-테트라하이드로카르바졸-카르복사미드; [9-벤질-4-카르바모일-8-메틸-카르바졸-5-일)옥시]아세트산; 및 [9-벤질-4-카르바모일-8-메틸-카르바졸-5-일)옥시]아세트산, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 유도체, 라세미체, 호변체 또는 광학 이성질체.

[0120] PLA2 억제제는 또한 메틸 아라키도닐 플루오로포스포네이트 (MAFP), 피록시펜, ONO-RS-082, 1-[3-(4-옥틸페녹시)-2-옥소프로필]인돌-5-카르복실산, 1-[3-(4-옥틸페녹시)-2-옥소프로필]인돌-6-카르복실산, 아라키도닐 트리플루오로메틸 케톤, D609, 4-{3-[5-클로로-2-(2-((3,4-디클로로벤질)설폰일)아미노)에틸]-1-(디페닐메틸)-1H-인돌-3-일}프로필}벤조산 (WAY-196025), 에피플라디, 4-{2-[5-클로로-2-(2-((3,4-디클로로벤질)설폰일)아미노)에틸]-1-(디페닐메틸)-1H-인돌-3-일}에톡시}벤조산, 에코플라디, (E)-N-[(2S,4R)-4-[N-(바이페닐-2-일메틸)-N-2-메틸프로필아미노]-1-[2-(2,4-디플루오로벤조일)벤조일]피롤리딘-2-일]메틸-3-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리넨메틸)페닐]아크릴아미드 (RSC-3388), 베르베린, 글루타민, 인독삼, Me-인독삼 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 군으로부터 선택된 류코트리엔 합성 억제제를 포함한다.

[0121] 본 발명의 특정 구체예는 바레스플라디, 메틸바레스플라디, LY43371 또는 이의 조합물 및 임의적으로, 적어도 하나의 추가의 PLA2 억제제의 투여를 포함한다. 하나의 추가적인 PLA2 억제제는 카르복시메틸셀룰로스 (CMPE, CMC-Peor CME), 히알루론산(HYPE, HyPE, and Hyal-PE), 헤파린(HEPPE, HepPE, HePPE, Hepa-PE), 콘드로이틴 설페이트 A(CSAPE, CsaPE, CsAPE), 폴리젤린(헤마셀(haemacell))(HemPE, HEMPE), 하이드록시에틸전분(HesPE, HESPE)(바람직하게는, 히알루론산-연결된 포스포티딜 에탄올아민(HyPE)) 및 이의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물, 다형체 및 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물에 연결(컨쥬게이션)된 화합물 4, AZD2716, 바레스플라디(LY 315920), 메틸화된 바레스플라디(LY333013), AIPLAI(아자디라크타 인디카(Azadirachta indica) PLA2 억제제), BMS-181162, LY311727, ARL-67974, FPL67047, SB-203347, Ro-23-9358, YM-26734, YM 26567, IS-741, MJ33, 플루닉신(flunixin), 에코피플라디(Effipladib), Way 196025, 에코플라디(Ecopladib), 기리플라디(Giripladib), 바리아빌린(Variabilin), 인독삼(Indoxam), Me-인독삼, SB 203347, PAF-AH, 다라플라디(Darapladib), 포스포티딜 에

탄올아민(PE), 포스파티딜세린(PS), 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜이노시톨(PI), 및 포스파티딜글리세롤(PG) 및 이의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

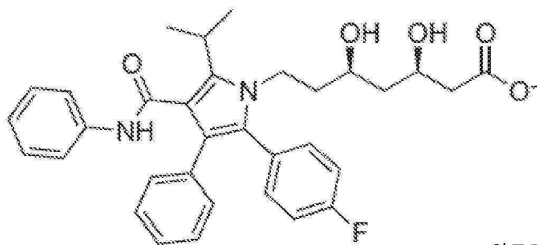
[0122] PLA2 억제제는 또한, 카르복시메틸셀룰로스(CMPE, CMC-Peor CME), 히알루론산(HYPE, HyPE, 및 Hyal-PE), 헤파린(HEPPE, HepPE, HePPE, Hepa-PE), 콘드로이틴 설페이트 A(CSAPE, CsaPE, CsAPE), 폴리겔린(헤마셀)(HemPE, HEMPE), 하이드록시에틸전분(HesPE, HESPE) 및 이의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물에 연결(컨쥬게이션)된 포스파티딜에탄올아민(PE), 포스파티딜세린(PS), 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜이노시톨(PI), 및 포스파티딜글리세롤(PG) 및 이의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 인지질을 포함하는 조성물을 포함한다. 히알루론산-연결된 포스파티딜 에탄올아민(HyPE)은 추가의 PLA2 억제제이다. 이러한 PLA2 억제제는 PCT 공개 W02016081826A2(본원에 참고로 인용됨)에서 추가로 논의된다.

[0123] **스타틴**

[0124] 스타틴은 HMG-CoA 환원효소 억제제이며, 저밀도 지질단백질(LDL)과 관련된 높은 콜레스테롤 수치를 낮추는데 일반적으로 사용된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "스타틴"은 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A(HMG-CoA) 환원효소를 억제하는 작용을 하는 제제이다. 스타틴은 비제한적으로, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 모나콜린(예를 들어, 모나콜린 M, 모나콜린 J, 모나콜린 N, 모나콜린 L, 모나콜린 X, 등), 피타바스타틴(또한, 이타바스타틴으로도 알려져 있음), 프라바스타틴, 로수바스타틴 및 심바스타틴을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Oliveira EF, et al., *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26(11):1257-1272] 참조. 일부 구체예에서, 임의의 2개 이상의 스타틴의 조합물이 사용될 수 있다. 중요하게는, 종래에는 IV로 투여될 수 있는 가용성 스타틴 제형(예를 들어, In Sol® 심비스타틴)은 sPLA2와 조합하여 시험하지 않았다.

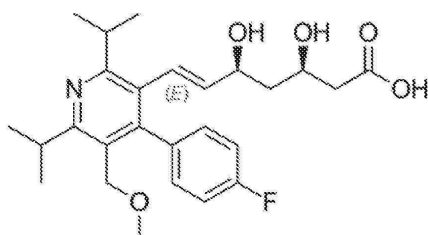
[0125] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 치료제는 적어도 하나의 PLA2 억제제, 바람직하게는, 바레스플라딤 및/또는 메틸바레스플라딤, LY433771, 화합물 4, 또는 AZD2716을 단독으로 또는 본원에 제시된 하나 이상의 스타틴과 조합되어 포함한다.

[0126] 본원에서 사용하기 위한 스타틴은 아토르바스타틴을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



아토르바스타틴

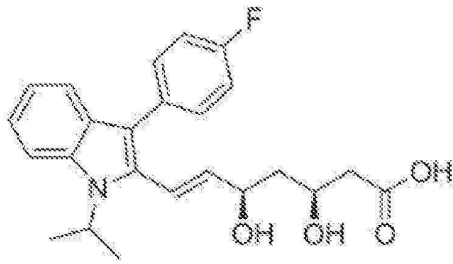
[0127] 본원에서 사용하기 위한 스타틴은 세리바스타틴을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



세리바스타틴

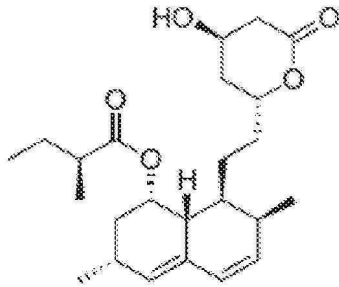
[0129] 본원에서 사용하기 위한 스타틴은 플루바스타틴을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:

[0130]



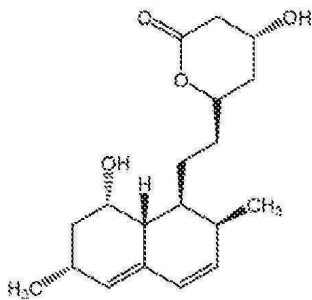
플루바스타틴

본원에서 사용하기 위한 스타틴은 로바스타틴을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



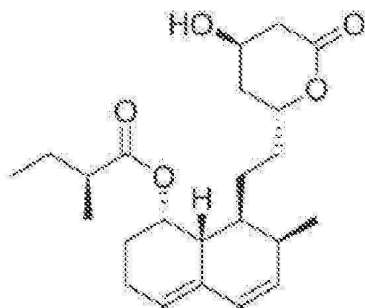
로바스타틴

본원에서 사용하기 위한 스타틴은 모나콜린 J를 포함하는 모나콜린을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



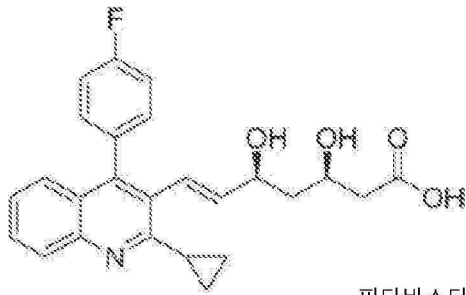
모나콜린 J

본원에서 사용하기 위한 스타틴은 메바스타틴을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



메바스타틴

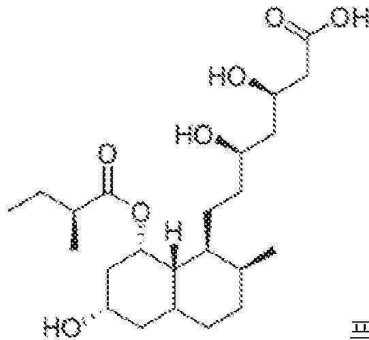
[0138] 본원에서 사용하기 위한 스타틴은 피타바스타틴을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



피타바스타틴

[0139]

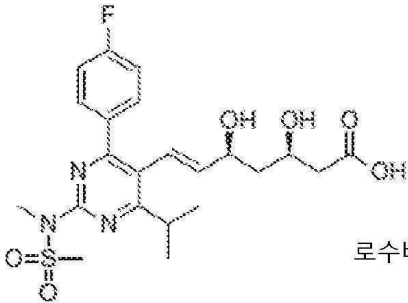
[0140] 본원에서 사용하기 위한 스타틴은 프라바스타틴을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



프라바스타틴

[0141]

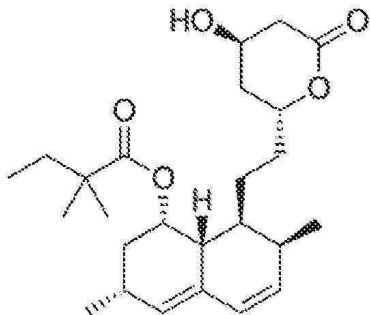
[0142] 본원에서 사용하기 위한 스타틴은 로수바스타틴을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



로수바스타틴

[0143]

[0144] 본원에서 사용하기 위한 스타틴은 심바스타틴을 포함하며, 이의 화학적 구조는 본원 하기에 제시된다:



심바스타틴

[0145]

[0146] **추가적인 제제**

[0147] 일부 구체예에서, PLA2 억제제는 병용 요법으로서 사용될 수 있으며, 하나 이상의 제제와 조합되어 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 병용 요법은 공동-제형화되거나 (예를 들어, 단일 단위 투여 형태로 함께 혼합되거나 조합됨) 공동-투여되는(유독동물독소중독을 치료하기 위한 치료 과정의 일부로서 둘 모두 투여됨) 2개 이상의

활성제의 투여를 포함할 수 있다.

- [0148] 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 방법은 에피네프린, 디펜하이드라민, 스테로이드, 또는 이들의 조합물을 추가로 포함할 수 있다. 일 양태에서, PLA2 억제제는 에피네프린과 조합되어 사용될 수 있다. 또 다른 양태에서, PLA2 억제제는 디펜하이드라민과 조합되어 사용될 수 있다. 또 다른 양태에서, PLA2 억제제는 스테로이드와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0149] 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 방법은 메탈로프로테이나제에 대한 억제제 활성을 갖는 소분자를 포함할 수 있다. 비제한적으로, 프리노마스타트 및 보리노스타트를 포함하는 유용한 메탈로프로테이나제 억제제는 PCT 공보 W02016081826A2에 추가로 논의된다.
- [0150] 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 방법은 세린 프로테아제에 대한 억제제 활성을 갖는 소분자를 포함할 수 있다. 유용한 세린 프로테아제 억제제는 PCT 공보 W02016081826A2에서 추가로 논의된다.
- [0151] 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 방법은 해독제 또는 해독제와 특히, 독성 α -독소 및/또는 세린 프로테아제를 중화시키는데 사용된 동물 또는 재조합 공급원으로부터의 전체 또는 단편화된 IgG를 포함할 수 있다. 해독제와 소분자 억제제의 일반적인 용도는 PCT 공보 W02016081826A2에서 추가로 논의된다. 유용한 해독제 화합물은 PCT 공보 W02016081826A2에서 추가로 논의된다.
- [0152] 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 방법은 독에 존재하는 효소 및 비-효소 성분의 항체-기반 억제제를 포함하는 억제제, 항생제 또는 항메스꺼움 제제를 포함하는 기타 치료제를 포함할 수 있다. 이러한 추가적인 치료제는 PCT 공보 W02016081826A2에서 추가로 논의된다.
- [0153] 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 방법은 림프 평활근의 이완에 의해 독의 확산을 늦추면서 추가의 치료적 이점 및 진통을 위한 활성제의 국소 분포를 보조하는 제제로서 리도카인 및/또는 부피바카인을 포함할 수 있다. 유익적으로, 해독제와 달리, 본 발명의 조성물은 유독동물독소중독 부위에서 발견된 신경계 조직, 피떡 및/또는 죽은 조직에 확산되거나 침투되어, 해독제가 감소된 또는 무시해도 될 정도의 충격을 나타내는 효과적인 치료법을 제공할 수 있다. 리도카인 및/또는 부피바카인의 포함은 제제가 일단 투여되면 이의 활성 부위에 더욱 빠르게 도달하게 하면서, 임의의 침투 메커니즘이 이용되는 경우 물림으로부터의 통증 완화 및 약물 전달로부터의 통증 예방 및 일반적인 진통을 잠재적으로 제공하는 것을 도울 수 있다.
- [0154] 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 방법은 국소 마취제를 포함할 수 있다. 물림 및 찰림의 상황에서, 국소 마취제는 신체 부분의 표면을 감각이 없게 하고, 림프 평활근을 마취시켜 독의 확산을 늦추는데 사용되는 국소 마취제이다. 국소 마취제는 크림, 연고, 에어로졸, 스프레이, 로션 및 젤리로 이용가능하다. 예는 벤조카인, 부타메인, 디부카인, 리도카인, 옥시부프로카인, 프라목심, 프로카라카인, 프록시메타카인, 및 테트라카인(또한 아메토카인이라고도 함)을 포함한다. 문질러지는 용액으로서 또는 밀폐식 드레싱으로의 국부 적용을 위한 LET 용액(리도카인, 에피네프린, 테트라카인)의 효과와 EMLA 크림(국소 마취제의 공용 혼합물)의 효능은 독 확산을 늦추는 것으로 예상된다.
- [0155] 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 방법은 확산 인자 억제제를 포함할 수 있다. 확산 인자 억제제는 화학적 또는 물리적일 수 있으며, PCT 공보 W02016081826A2에서 추가로 논의된다.
- [0156] **제형**
- [0157] 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 방법은 당과 조합되는 유효량의 하나 이상의 PLA2 억제제(들)를 포함하는 조성물을 포함할 수 있다. 예시적인 당은 만니톨, 소르비톨, 에리트리톨, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 만니톨 및/또는 다른 당 예컨대, 소르비톨 및/또는 에리트리톨의 함유는 화합물의 투여를 용이하게 하기 위해 바레스플라딕 및/또는 이의 유도체의 용해를 촉진시킬 수 있다. 만니톨 및/또는 다른 당의 포함은 팽창을 감소시키고 소변 생산을 증가시킬 뿐만 아니라, 헤모글로빈을 제거하고 색소성 신장병을 예방하기 위해 (특히, 중탄산염 회석제의 첨가에 의해) 소변을 알칼리화시킴으로써 바레스플라딕의 신경보호, 혈액보호 및 신장보호 특성을 증가시킬 수 있다. 만니톨 및/또는 다른 당의 포함은 용혈로부터의 보호를 증가시킬 수 있다. 경구로 유용한 조성물의 예는 동물 및 인간에서 전구약물(예를 들어, 메틸-바레스플라딕) 및 약물(예를 들어, LY433771, 화합물 4 또는 AZD2716)의 경구 제조물의 분산을 향상시키고 균질성을 유지하기 위해 에탄올 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.
- [0158] 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 방법은 만니톨 및/또는 고삼투 염수와 조합되는 유효량의 하나 이상의 PLA2 억제제(들)를 포함하는 조성물을 포함할 수 있다.

- [0159] 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 방법은 하나 이상의 일산화탄소 방출 화합물(예를 들어, $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_2$ 분자량: 512.01 CAS 번호: 22594-69-0)과 조합되는 유효량의 하나 이상의 PLA2 억제제(들)를 포함하는 조성물을 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, PLA2 억제제는 일산화탄소 방출 화합물 및 폴록소머와 조합되어 사용될 수 있다. 또 다른 양태에서, PLA2 억제제는 일산화탄소 방출 화합물, 폴록사머 및 MP, SP 및/또는 과충류, 절지 동물 및 해양 생물 척추동물 및 무척추동물로부터의 다른 독성 성분과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 포함은 외상성 뇌 손상 및/또는 둔상의 임상적 치료에 유용할 수 있다.
- [0160] **치료 방법**
- [0161] 1H-인돌-3-글리옥실아미드 예컨대, 바레스플라딘 및/또는 메틸바레스플라딘 또는 카르바졸 화합물 예컨대, LY433771 및 기타 화합물 예컨대, LY311727, 인독삼, 메틸-인독삼, 화합물 4 및 AZD2716이 말라리아, 리케차증, 신경 결핵(neurotuberculosis) 및 외양성 뇌손상과 같은 용혈 및 뇌부종을 초래하는 무리 벌목 유독동물독소중독 및 중요한 질병의 치료를 위해 단독으로 또는 조합되어 사용되는, 벌 및 말벌을 포함하는 무리 벌목으로부터의 쏘임 치료에서 탁월한 임상적 약동학적 특성, 경구 투여 경로를 통한 것을 포함하는 명백한 생체내 효율, 및 최소의 안전성 위험을 갖는 강력한 분비된 포스포리파제 A2(PLA2) 억제제임을 발견하였다.
- [0162] PLA2 억제제에 의한 다양한 독 성분의 예상치 못한 억제는 많은 효소 및 비-효소 독 성분의 활성화에서 PLA2에 대한 직접적인 조절 역할, 및 또한 숙주 세포 내로의 비-효소 조직 파괴 독소의 유입을 조장하는 숙주-매개된 반응에서의 역할을 시사한다. 또한, 특정 PLA2 억제제는 항염증 활성, 혈관 투과성 감소 및 독 확산 능력 감소를 나타내는 반면, 소분자 치료제는 독 침착 부위로 확산될 수 있다. 이러한 유익한 효과(PLA2 억제제에 의한 독의 직접 억제 및 간접 효과)의 놀라운 조합은 PLA2 억제제를 단독 요법으로서 또는 다른 치료제와 조합하여 사용되는 무척추동물(예를 들어, 무리 벌목) 유독동물독소중독 및 다른 타입 III sPLA2 매개된 반응에 대한 이상적인 다기능 해독제로 만든다.
- [0163] 또한, PLA2 억제제는 본원에서 단독으로 또는 스타틴과 조합되어 일반적인 항용혈 특성을 갖는 것으로 나타났다. 이러한 예상치 못한 결과는, 발작성 야간 헤모글로빈뇨(PNH)를 포함하는 용혈성 빈혈, 또는 비제한적으로, 수초용해, 자가면역 구상적혈구증, 유전성 구상적혈구증 중독, 중화상, 지중해빈혈증, 면역용혈 빈혈, 및 말라리아를 포함하는 삼투 취약성과 관련된 다른 질환 또는 질병을 치료하기 위한 단독의 또는 스타틴과 조합된 PLA2 억제제에 대한 일반적인 치료 가능성이 존재함을 시사한다. 이러한 치료는 혈액 저장 안정성을 추가로 향상시킬 수 있으며, 혈관부종 및 류마티스 관절염 환경에서 사이클로스포린의 필요 또는 치환을 감소시킬 수 있다.
- [0164] 일 구체예에서, 본 발명은 유독동물독소중독(예를 들어, 벌, 말벌, 전갈, 거미, 자포동물 또는 본원에 다르게 정의된 바와 같은 다른 무리 벌목 물립 또는 쏘임)의 치료를 위한 하나 이상의 투여 경로에 의한 단독의 또는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합된 적어도 하나의 PLA2 억제제의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0165] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 뇌 말라리아의 치료를 위한 하나 이상의 투여 경로에 의한 단독의 또는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합된 적어도 하나의 PLA2 억제제의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0166] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 두부 외상 또는 외상성 뇌손상과 관련된 뇌 팽창의 치료를 위한 하나 이상의 투여 경로에 의한 단독의 또는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합된 적어도 하나의 PLA2 억제제의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0167] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 초기 또는 실제 혈액병리, 신손상(신부전 포함), 뇌 손상 또는 이들 복합적 질환의 조합(유독동물독소중독의 부재하에)을 갖거나 갖지 않는 외상성 질환, 예컨대, 외상성 뇌손상(예를 들어, 싸움에서와 같은) 및 둔상의 치료를 위한 하나 이상의 투여 경로에 의한 단독의 또는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합된 적어도 하나의 PLA2 억제제의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0168] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 특히, 초기 또는 실제 혈액병리, 뇌손상(예를 들어, 출혈, 팽창) 및/또는 신부전의 위험이 있거나 이들과 조합된 유독동물독소중독의 경우에서 유독동물독소중독의 치료를 위한 하나 이상의 투여 경로에 의한 단독의 또는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합된 적어도 하나의 PLA2 억제제의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0169] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 감염성 질환(예를 들어, 용혈성 스트렙토코커스), 대사 및 유전 장애(예를 들어, G6PD 결핍, 낫 세포 병), 용혈성 요독 증후군, 및/또는 기타 용혈성 독소 및 내부 또는 외부 기원과 과정의 프로세스의 환경에서 일반적인 용혈 예방의 치료를 위한 단독의 또는 적어도 하나의 추가적인 제제와 조합된

적어도 하나의 PLA2 억제제의 사용 방법에 관한 것이다.

- [0170] 일 양태에서, 의심되는 또는 확인된 유독동물독소중독, sPLA2 수준 증가의 객관적 또는 임상적 의심, 또는 현장, 입원전, 실험실, 병실 또는 임상 시험에 의한 유독동물독소중독의 다른 지표로부터 시작되는 시간 간격 내에서 치료학적 유효량의 적어도 하나의 PLA2 억제제로 환자가 처리되는, 유독동물독소중독을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 경우에, 치료는 전통적인 해독제의 필요성을 완화시키거나 감소시키고/거나 병원 특히, 집중 치료(ICU 시간)와 같은 임상적으로 집약적인 자원을 위한 비용 및 필요를 감소시키기 위해 제공된다.
- [0171] 본원에 기재된 방법은 의학 분야에서 여러 적용을 갖는다.
- [0172] 본원에 기재된 방법은 인간을 포함하는 포유동물에서 유독동물독소중독으로부터 치사 또는 상해 가능성을 감소시키는 방법으로서, 유독동물독소중독을 갖는 것으로 의심되거나 이로부터 고통받는 것으로 알려진 환자에게의 투여를 개시하는 것을 포함하며, 유독동물독소중독 또는 뇌 팽창을 촉발시키는 사건 후 그러나, 상해 발생, 특히, 국소, 국부 또는 전신 유독동물독소중독에 의해 초래되는 상당한 상해 발생 전에 함께 또는 별도로 투여되는 유효량의 PLA2 억제제 또는 화합물의 조합물(이는 PLA2 억제제를 포함할 수 있음)을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0173] 본원에 기재된 방법은 뇌 팽창의 또 다른 촉발제(유독동물독소중독 또는 다른 원인에 의해)를 갖는 것으로 의심되거나 이로부터 고통받는 것으로 알려진 환자에서 치사 또는 상해 가능성을 감소시키는 방법으로서, 뇌 팽창을 촉발시키는 사건 후 그러나, 상해 발생, 특히, 국소, 국부 또는 전신 유독동물독소중독에 의해 초래된 상당한 상해 발생 전에 함께 또는 별도로 투여되는 유효량의 PLA2 억제제 또는 화합물의 조합물(이는 PLA2 억제제를 포함할 수 있음)을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0174] 본원에 기재된 방법은 무리 별목에 의한 유독동물독소중독으로부터 발생하는 심한 국소 반응(LRR)으로 고통받는 대상체를, 대상체에 치료적 유효량의 적어도 하나의 스타틴의 존재 또는 부재의 치료적 유효량의 적어도 하나의 PLA2 억제제를 임의적으로, 본원에 기술된 다른 제제와 함께 포함하는 조성물을 투여함으로써 치료하는 것을 포함한다.
- [0175] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 열대병(비제한적으로, 뎡기출혈열, 에볼라 포함)에 의한 감염으로부터 발생하는 용혈로부터 고통받는 대상체를, 대상체에 치료적 유효량의 적어도 하나의 스타틴과 치료적 유효량의 적어도 하나의 PLA2 억제제를 임의적으로, 본원에 기술된 다른 제제와 함께 포함하는 조성물을 투여함으로써 치료하는 것을 포함한다.
- [0176] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 혈관부종 또는 발작성 야간 헤모글로빈뇨로부터 발생하는 용혈로부터 고통받는 대상체를, 대상체에 치료적 유효량의 적어도 하나의 스타틴의 존재 또는 부재의 치료적 유효량의 적어도 하나의 PLA2 억제제를 임의적으로, 본원에 기술된 다른 제제와 함께 포함하는 조성물을 투여함으로써 치료하는 것을 포함한다.
- [0177] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 감염, 독, 외상 또는 삼투성 원인의 뇌부종으로 고통받는 대상체를, 대상체에 치료적 유효량의 적어도 하나의 스타틴의 존재 또는 부재의 치료적 유효량의 적어도 하나의 PLA2 억제제를 임의적으로, 본원에 기술된 다른 제제와 함께 포함하는 조성물을 투여함으로써 치료하는 것을 포함한다.
- [0178] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 독-유발된 심장근육병증으로부터 고통받는 대상체를, 대상체에 치료적 유효량의 적어도 하나의 스타틴의 존재 또는 부재의 치료적 유효량의 적어도 하나의 PLA2 억제제를 임의적으로, 본원에 기술된 다른 제제와 함께 포함하는 조성물을 투여함으로써 치료하는 것을 포함한다.
- [0179] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 축색절단, 탈수초, 병리학적 신경용해 또는 허혈성 뇌졸중으로부터 발생하는, 급성 신경보호가 필요한 대상체를, 대상체에 치료적 유효량의 적어도 하나의 스타틴의 존재 또는 부재의 치료적 유효량의 적어도 하나의 PLA2 억제제를 임의적으로, 본원에 기술된 다른 제제와 함께 포함하는 조성물을 투여함으로써 치료하는 것을 포함한다.
- [0180] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 독, 헤모글로빈, 또는 미오글로빈-유발된 신부전으로부터 고통받는 대상체를, 대상체에 치료적 유효량의 적어도 하나의 스타틴의 존재 또는 부재의 치료적 유효량의 적어도 하나의 PLA2 억제제를 임의적으로, 본원에 기술된 다른 제제와 함께 포함하는 조성물을 투여함으로써 치료하는 것을 포함한다.
- [0181] 본원에 기재된 방법은 또한, 뱀 유독동물독소중독으로부터 발생하는 다발성 경화증 및/또는 다른 급성 탈수초 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 방법은 추가로, 비만 세포 질환(예를 들어,

비만세포증), 아나필락시스 반응(IgE 매개됨), 아나필락토이드 반응(비-IgE-매개됨), 또는 보체-매개된 경로를 갖는 혈관부종을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서, 본 발명에 따른 치료적 유효량의 조성물로의 환자 치료가 임의적으로, 스타틴과 조합된 적어도 하나의 PLA2 억제제(예를 들어, sPLA2 억제제)를 비만 세포 질환 또는 다른 반응을 촉발시키는 의심되거나 확인된 사건, 증가된 sPLA2 수준 또는 증상의 다른 지표의 객관적 또는 임상적 의혹으로부터 시작되는 시간 간격 내에서 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 이러한 치료는 사이클로스포린 및 오말리주맵과 같은 전통적인 치료 방법에 대한 필요성을 완화시키거나 감소시키고/거나 병원, 특히 임상적으로 집약적인 지원 예컨대, 집중 치료(ICU 시간)에 대한 비용 및 요건을 감소시킬 것이다.

[0182] **대상체**

[0183] 일부 구체예에서, 대상체는 벌목과 같은 말벌 또는 벌 유독동물독소중독 또는 용혈, 뇌부종, 급성 신손상 및 비-아나필락시스 쇼크를 초래하는 다른 병리학적 질환의 위험이 있거나 이로부터 고통받고 있다. 다른 구체예에서, 대상체는 무리 벌목으로부터의 유독동물독소중독, 외상, 뇌 말라리아 및/또는 비만 세포 질환의 위험이 있으며, 기생충 생물형(예를 들어, 말라리아, 리케차 또는 바베시아)에 의한 유독동물독소중독으로 인해 발생한 신부전, 복합 장기 부전 및/또는 심혈관 허탈의 존재 또는 부재의 혈액독, 신경독, 세포독, 심장독 또는 근독 조직 손상, 팔 또는 눈 상해의 위험이 있다. 다른 구체예에서, 대상체는 초기 또는 실제 혈액병리, 뇌 손상(예를 들어, 출혈, 팽창) 및/또는 신부전과 함께 유독동물독소중독의 위험이 있거나 이로부터 고통받는다.

[0184] 일부 구체예에서, 대상체는 인간 또는 비-인간 척추동물에서 독에 대한 평균 LD₅₀보다 높은 용량의 독(예를 들어, 벌목 독)으로 중독되었다. 일부 구체예에서, 대상체는 인간 또는 비-인간 척추동물에서 독으로부터 평균 LD₅₀보다 낮은 용량의 독으로 중독되었다. 일부 구체예에서, 대상체는 인간 또는 비-인간 척추동물에서 독으로부터 평균 LD₅₀의 적어도 0.5배인 용량의 독으로 중독되었다. 일부 구체예에서, 대상체는 인간 또는 비-인간 척추동물에서 독에 대한 평균 LD₅₀의 적어도 2배인 용량의 독으로 중독되었다. 벌 독에 대한 PLA2 억제제의 생체내 효능의 놀라운 발견은 이전의-비억제된 무척추동물 타입 III sPLA2 유독동물독소중독(예를 들어, 거미, 지네, 해양 생물)에 대한 억제제의 개발로 이어질 수 있다.

[0185] **투여 요법**

[0186] 일부 구체예에서, 치료 방법은 예를 들어, 병원 또는 기타 환자 관리 시설에서 심각한 벌 쏘임을 위한 일차 치료로서, 유독동물독소중독 수 시간 후 가해진다.

[0187] 유독동물독소중독의 경우, PLA2 억제제는 바람직하게는, 예를 들어, 본원에 기술된 현장, 입원전, 실험실, 병실 또는 임상 시험에 의해 의심되거나 확인된 유독동물독소중독 또는 PLA2 수준의 억제가 이익이 되는 다른 사건, 병리학적으로 증가된 sPLA2 수준의 객관적 또는 임상적 의심 또는 뇌부종 또는 AKI로서의 유독동물독소중독의 다른 징후로부터 시작하여, 물림 또는 쏘임 감염 후 0.1(즉, 즉시 또는 가능한 빨리) 내지 24시간 내에, 또는 sPLA2 수준, 유독동물독소중독 또는 뇌 팽창이 발생했음을 입증하는 다른 상응하게 비정상적인 실험실 값 및/또는 독 독성 및/또는 뇌 팽창을 나타내는 임상적 징후 또는 증상이 증가하기 전의 시간 간격 내에 또는 예방(예를 들어, 직업적인 고위험 노출)으로서 투여된다.

[0188] 일부 구체예에서, 치료 요법은 능숙한 간병인(담당의)이 결정한 대로 수 시간 내지 하루 내지 수 주 내지 수 개월 또는 수 년에 걸쳐 지속될 수 있다. 경구 투여 및/또는 정맥내 주입은 환자 편의 및 내약성에 있어서 선호될 수 있다. 경구 투여시, 1일 1회 내지 4회 경구 용량이며, 각각 약 0.01 내지 100 mg/kg 체중이며, 예시적인 용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다.

[0189] 일부 구체예에서, PLA2 억제제는 병용 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 병용 요법은 공동-제형화되거나(예를 들어, 단일 단위 투여 형태로 함께 혼합되거나 조합됨) 공동-투여되는(유독동물독소중독을 치료하기 위한 치료 과정의 일부로서 둘 모두 투여됨) 2개 이상의 활성제의 투여를 포함할 수 있다. 공동-투여되는 제제는 동시에(예를 들어, 2개 이상의 별도의 단위 투여 형태로서, 동시 경구 및 IV 투여 등으로) 투여될 수 있거나, 거의 동시에(함께) 또는 순차적으로(예를 들어, 서로 약 1분 또는 2분 이내, 서로 약 10분, 서로 약 30분 이내, 또는 서로 약 60분 이내, 또는 서로 90분 내지 120분 이내 또는 서로 180분 이내) 투여될 수 있다. 제제는 또한, 동일 경로의 요법의 일부로서 다른 시간에 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자에 동일 경로의 요법의 일부로서 매일 한 제제 및 매주 제2 제제가 투여될 수 있다. 유사하게는, 환자는 의심되거나 확인된 유독동물독소중독의 급속 치료를 개시하기 위한(예를 들어, 바레스플라딤 및/또는 메틸바레스플라딤의) 초기 치료 및 후

속하여 (예를 들어, 12시간 이내, 24시간 이내 또는 36시간 이내) 동일한 치료 경로의 일부로서 2차 치료(예를 들어, 해독제 또는 특이적 항독소 IgG)를 받을 수 있다. 추가의 예시적인 조합 요법 및 공동-제형은 PCT 공보 W02016081826A2에서 상세히 설명된다.

[0190] 일부 구체예에서, PLA2 억제제(예를 들어, 바레스플라딤, 메틸바레스플라딤, LY433771 또는 AZD2716)는 해독제, 특이적 항체 또는 다른 소분자 MP 억제제, 또는 다른 소분자 SP 억제제의 투여 없이 유독동물독소중독된 대상체에 투여된다. 일부 접근법에서, 바레스플라딤 및/또는 메틸바레스플라딤은 유독동물독소중독 대상체에 투여되며, PLA2 억제제의 투여 후 소정 기간 동안 해독제, 다른 소분자 MP 억제제 또는 다른 소분자 SP 억제제의 투여는 발생하지 않는다. 그 기간은 적어도 약 1 시간, 적어도 약 2 시간, 적어도 약 3 시간, 적어도 약 4 시간, 적어도 약 5 시간, 적어도 약 10 시간, 적어도 약 12 시간 또는 적어도 약 24 시간일 수 있다. 다른 구체예에서, 바레스플라딤 및/또는 메틸바레스플라딤은 특정 또는 다가 해독제 혼합물과 공동-투여되거나 공동-제형화될 수 있다.

[0191] **투여 경로**

[0192] 치료제는 비제한적으로, 바늘-기반일 수 있으며, 임의적으로 제트-인젝터, 비내 약물 전달 디바이스, 네블라이저, 정량 흡입기 또는 분무 디바이스 또는 경구 제형 예컨대, 환제, 정제, 엘릭서 또는 좌약을 포함할 수 있는 수동 또는 자동-주사 디바이스의 사용을 통하는 것을 포함하는 다양한 기법에 의해 투여될 수 있다.

[0193] 일부 경우에, 치료제는 바늘을 통한 주입 또는 바늘이 없는 추진(예를 들어, 제트 인젝터 또는 에어로졸 투여에 의해)에 의해 초기에 투여될 수 있으며, 활성 수준이 환자에서 이의 치료 지수의 상위 수준으로 증가하기 때문에 또는 환자 질병이 해소되었거나 적어도 평형상태가 되어 추가의 투여가 불필요하기 때문에 환자를 더욱 전통적인 해독제 조성물로 처리하기로 한 결정을 포함하는 어떠한 이유로 치료적 개입을 중단할 때까지 환자에서 활성 성분의 유효 농도를 유지하기 위해 임의의 투여 경로에 의해 활성 성분의 추가 투여량이 제공된다.

[0194] 일부 경우에, 치료제는 주사가 가능한 용액(이는 자동 또는 펜-주입 디바이스와 함께 초기 치료에 선호될 수 있음), 분말, 리포솜, 연고, 및/또는 에어로졸 형태로 투여될 수 있으며, 특정 표적화를 위한 또 다른 화합물(예를 들어, 나노입자 또는 항체)에 컨주게이션된 활성 성분(들)을 포함할 수 있다. 추가의 예시적 투여 경로는 PCT 공보 W02016081826A2에서 추가로 상세히 설명된다.

[0195] **투여량**

[0196] 일반적으로, 본원에 기술된 치료제의 투여량 및 투여 경로는 표준 약학적 관행에 따라 대상체의 크기 및 상태에 따라 결정된다. 사용된 용량 수준은 광범위하게 변화될 수 있으며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 전형적으로, 밀리그램 내지 그램 정량의 양이 사용된다. 투여된 투여량은 공지된 인자 예컨대, 특정 제제의 약력학적 특성, 및 이의 투여 방식 및 경로; 수령체의 연령, 건강 상태 및 체중; 증상의 성질 및 정도, 동시 치료제의 종류, 치료 빈도 및 원하는 효과에 따라 변화될 수 있다.

[0197] 일반적으로, PLA2 억제제는 치료적 유효량이 수용되도록 대상체에 투여될 것이다. 치료적 유효량은 활성 화합물을 증가하는 용량으로 투여하고 환자에 대한 효과, 예를 들어, 마비의 감소, 조직 손상 또는 sPLA2 활성 수준 증가의 억제, 또는 벌목 물림 또는 쏘임 또는 뇌 팽창과 관련된 다른 증상 또는 징후의 감소를 관찰함으로써 개별 환자에 대해 통상적으로 결정될 수 있다.

[0198] 다른 징후에 대한 임상 시험에서 이미 시험한 예시적인 용량 범위는 아마도, 벌목 물림 또는 쏘임 또는 본원에 기술된 다른 징후의 치료를 위한 치료적 범위에 있다. 예를 들어, 각각 본원에 참조로 통합된 문헌 [Dennis, E.A.; et al. Phospholipase A2 enzymes: Physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chem. Rev.* 2011,111, 6130-6185, and Abraham, E. et al. Efficacy and safety of LY315920Na/S-5920, a selective inhibitor of 14-kDa group IIA secretory phospholipase A2, in patients with suspected sepsis and organ failure. *Crit. Care Med.* 2003, 31, 718-728] 참조. 이들은 2.4-4.8 mg/kg/일을 포함한다.

[0199] 일부 구체예에서, 활성 화합물은 동물에서 0.01 내지 15,000 ng/ml의 sPLA2 또는 기타 억제제의 혈액 수준 농도 및 바람직하게는, 1 내지 1000 ng/ml의 농도를 달성하기 위한 방식 및 용량으로 투여될 수 있다.

[0200] 일부 경우에, sPLA2 억제제는 독 PLA2에 대한 IC₅₀과 비교하여 인간 PLA2에 대한 더 낮은 IC₅₀을 갖는다. 일부 구체예에서, 독 PLA2에 대한 IC₅₀은 인간 PLA2에 대해 공지된 것과 동일하거나, 공지된 것의 10배, 100배, 1000

배 또는 그 미만이다.

[0201] 일부 경우에, 활성 화합물의 1일 투여량은 체중 킬로그램 당 약 0.1 내지 500 밀리그램일 수 있다. 서방형으로 또는 하루에 1 내지 6회 나눈 용량으로 제공된 1일당 킬로그램당 보통 0.5 내지 50, 및 바람직하게는, 1 내지 25 밀리그램이 원하는 결과를 얻는데 효과적이다. 환자의 상태에 따라, 더 낮은 용량 범위 또는 더 높은 용량 범위가 별 쓰임 유발 질환의 증상 또는 징후의 발생 전에 제공되는 반면(즉, 병원 환경에서 sPLA2 수준 증가에 의해 임상적으로 또는 잠재적으로 결정되는 바와 같음), 공격적인 개입이 증가하는 sPLA2 수준에 대처하기 위해 지시될 경우 더 높은 용량이 제공될 수 있다. 일반적으로, PLA2 억제제는 치료적 유효량을 받을 수 있도록 동물에 투여될 것이다. 치료적 유효량은 활성 화합물을 증가하는 용량으로 투여하고 환자에 대한 효과, 예를 들어, 마비, 조직 손상의 감소 또는 sPLA2 활성 수준 증가의 억제, 또는 별 쓰임과 관련된 다른 증상 또는 징후의 감소를 관찰함으로써 개별 환자에 대해 통상적으로 결정될 수 있다. 일반적으로, 화합물은 동물에서 0.01 내지 15,000 ng/ml의 sPLA2 또는 기타 억제제의 혈액 수준 농도 및 바람직하게는, 1 내지 1000 ng/ml의 농도를 달성하기 위한 방식 및 용량으로 투여될 것이다. 치료 요법은 능숙한 간병인(담당의)이 결정한 대로 수 시간 내지 하루 내지 수 주 내지 수 개월 또는 수 년에 걸쳐 지속될 수 있다. 경구 투여 및/또는 정맥내 주입은 환자 편의 및 내약성에 있어서 선호될 수 있다. 경구 투여시, 1일당 1회 내지 4회 경구 용량이며,, 각각 약 0.01 내지 100 mg/kg 체중이며, 예시적인 용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다.

[0202] 스타틴에 대한 치료적 유효량은 다른 징조에 대한 임상 시험에서 이미 시험된 것을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Oliveira EF, et al., *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26(11):1257-1272] 참조. 예시적인 용량 범위는 아마도, 벌목 물림 또는 쓰임 또는 본원에 기술된 다른 징후의 치료를 위한 치료적 범위에 있다. 스타틴은 경구 투여 형태를 이용하여 만성 지질혈증 치료에 안전하고 효과적인 것으로 결정된 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 활성 화합물은 동물에서 0.01 내지 15,000 ng/ml의 스타틴의 혈액 수준 농도 및 바람직하게는, 1 내지 1000 ng/ml의 농도를 달성하기 위한 방식 및 용량으로 투여될 수 있다. 스타틴에 대한 예시적인 투여량 범위는 약학적으로 허용되는 담체(부형제)에 분산, 용해 또는 희석되는 경우 약 0.000001, 0.00001, 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 230, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725 내지 약 750 μ M 또는 800, 850, 900, 950 또는 1,000 μ M 만큼 높은 스타틴 농도를 발생시키기에 충분한 양의 스타틴을 추가로 포함한다.

[0203] 본 발명에 따른 사용을 위한 조치(예를 들어, 벌 또는 뱀 유독동물독소중독 또는 뇌 말라리아의 치료)는 경구 투여보다는 즉각적인 치료를 필요로 하기 때문에, IV 또는 액체 제형으로서 제공될 수 있다. 일부 경우에, 스타틴은 액체 형태 예컨대, 수용성 형태로 투여될 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체(부형제)로 분산, 용해 또는 희석되는 경우, 약 500 nM 내지 10 μ M의 스타틴 농도를 발생시키기에 충분한 스타틴에 대한 예시적인 투여량 범위.

[0204] 메탈로프로테이나제 억제제, PLA2 억제제 및 세린 프로테아제 억제제에 대한 예시적인 투여량 범위는 약학적으로 허용되는 담체(부형제)에 분산, 용해 또는 희석되는 경우, 약 0.000001, 0.00001, 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 230, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725 내지 약 750 μ M 또는 800, 850, 900, 950 또는 1,000 μ M 만큼 높은 억제제 농도를 발생시키기에 충분한 양의 억제제를 포함한다. 이러한 예시적 투여량 범위는 또한, 본원에 기술된 보조 치료제에 적용된다. 약 0.000001, 0.00001, 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 230, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 내지 약 500 μ M의 투여량이 가능하다. 추가적인 예시적 투여량은 PCT 공보 WO2016081826A2에서 추가로 상세히 설명된다.

[0205] 제형

[0206] PLA2 억제제(예를 들어, 바레스플라딘 또는 메틸바레스플라딘) 및 임의적으로, 본원에 기재된 다른 활성 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 (예를 들어, 식염수)를 포함하는 제형이 제공된다. 일 양태에서,

이러한 제형은 예를 들어, 58% v/v 8.4% 중탄산염 및 42% v/v 10% 텍스트로스 용액에 용해되는 경우, 생리학적 으로 허용되는 pH (예를 들어, 약 7.4-8.5)이다. 다른 것들은 추가적인 텍스트로스 존재 또는 부재의 중탄산염 4.2% 또는 8.4%를 갖는 및 갖지 않는 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1의 만니톨:시트레이트:약물의 비율을 포함한다. 다른 양태에서, 이러한 제형은 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 및 5:1의 당:시트레이트:약물의 비율로 만니톨 존재 또는 부재의 다른 당 예컨대, 소르비톨, 에리트리톨, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 이러한 제형은 약물 또는 전구약 물의 더욱 신속한 용해를 가능하게 할 수 있다. 메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및 나노입자 전달 시스 템이 경구 제형의 흡수를 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 제형은 약물, 전구약물 또는 조합물과 저장 및 후속 사용되도록 처리되어 연장된 기간 동안(예를 들어, 저장 동안) 온전한채 유지되고, 개체(예를 들어, 성 인, 어린이 또는 유아)로의 투여 후 다른 성분을 갖거나 갖지 않는 바레스플라딘으로 전환될 수 있다. 일부 구 체예에서, 약물, 전구약물 또는 조합물은 건조 분말 또는 분말들(특히, 동결건조된 분말)로서 저장되며, 제형은 투여 전에 건조 분말을 염수 또는 다른 희석제에 용해시킴으로써 생성된다. 일 양태에서, 제형, 예를 들어, 약 임의의 1 ng/ml 내지 1 ug/ml 내지 0.01 mg/ml, 0.1 mg/ml, 1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, 75 mg/ml, 100 mg/ml, 125 mg/ml, 150 mg/ml, 175 mg/ml 또는 200 mg/ml 또는 400 mg/ml 또는 600 mg/ml 또는 800 mg/ml 또는 1000 mg/ml 모 약물(예를 들어, 바레스플라딘)의 물 당량의 약물, 전구약물 또는 조 합물을 포함하는 제형이 제공되며, 여기에서 약물, 전구약물 또는 조합물의 물 당량은 완전한 전환시 표시된 양 의 모 약물을 발생시킬 약물, 전구약물 또는 조합물의 양이다. 본원에 기재된 임의의 양(예를 들어, 투여량)의 약물, 전구약물 또는 조합물에 있어서, 모 약물의 양에 대한 전구약물의 물 당량이 또한 고려된다. 1회분 제형 이 또한, 약 임의의 5 ml, 10 ml, 또는 15 ml 이하로 (예를 들어, 모 약물 예컨대, 바레스플라딘의 약 1450 mg 내지 약 1600 mg의 화학양론적 전구약물 당량) 또는 환제, 캡슐 또는 경구 엘릭서 형태의 예로 제공된다: 10 pM, 100 pM, 1 nM, 10 nM, 50 nM, 100 nM, 200 nM, 500 nM, 1 uM, 10 uM, 100 uM의 혈청 농도를 달성하기 위한 하루에 1회, 2회, 3회 경구 투여에 있어서 1 mg 내지 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 및 인간의 동물에서 1, 10, 25, 50, 100, 150 mg/kg/일까지, 바람직하게는, 0.5 내지 100 mg/kg/일의 단일 또는 분할된 용량.

[0207] PLA2 억제제는 제형의 0.01 내지 99.9 중량% 농도 또는 일부 경우에, 제형의 0.001 내지 99.9 중량%의 농도로 사용될 수 있다. 바람직하게는, 약학적 제형은 단위 투여 형태로 존재한다. 단위 투여 형태는 캡슐 또는 정제 그 자체, 또는 적절한 수의 이들 중 임의의 것일 수 있다. 조성물의 단위 용량에서 활성 화합물의 양은 관련된 특정 치료에 따라 약 0.1 내지 약 1000 밀리그램 또는 그 초과로 다양하거나 조절될 수 있다.

[0208] 예시적 구체예

[0209] 본 기재내용에 기술된 방법의 예시적인 비제한적 구체예가 하기 제공된다.

[0210] 유의적으로, 해독제와 달리, 본 발명의 조성물은 예시적인 유독동물독소중독 부위에서 발견된 신경계 조직, 피떡 및/또는 죽은 조직에 확산되거나 침투되어, 해독제가 감소된 또는 무시해도 될 정도의 충격을 나타내는 효과 적인 치료법을 제공할 수 있다. 리도카인 및/또는 부피바카인의 포함은 제제가 일단 투여되면 이의 활성 부위에 더욱 빠르게 도달하게 하면서, 임의의 침투 메커니즘이 이용되는 경우 물림으로부터의 통증 완화 및 약물 전달로부터의 통증 예방 및 일반적인 진통을 잠재적으로 제공하는 것을 도울 수 있다.

[0211] 일부 구체예에서, 특히 하나 이상의 상기 기재된 화합물(바람직하게는, 소분자)이 해독제 또는 특이적 항체 또 는 항체 단편과 조합되는 경우, 이들 조성물은 예를 들어, 병원이나 다른 환자 관리 시설에서 사고상 또는 무척추동물 물림 또는 쏘임을 위한 일차 치료로서 예를 들어, 유독동물독소중독 수 시간 후에 투여될 수 있다.

[0212] 일 구체예에서, 본 발명은 유독동물독소중독 (본원에 다르게 정의된 바와 같이, 예를 들어, 독 뱀 또는 무척추 동물 예컨대, 벌목 물림 또는 쏘임 예컨대, 벌, 말벌, 전갈, 거미, 자포동물 또는 기타 무리 벌목의 물림 또는 쏘임)의 치료를 위한 하나 이상의 투여 경로(특정 구체예에서, AZD2716은 인독삼 또는 메틸인독삼과 같이 경구 투여됨)에 의한 적어도 하나의 추가적인 생활성제(추가적인 PLA2 억제제 포함, 바람직하게는, 바레스플라딘, 메틸바레스플라딘 또는 {9-[(페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산 (LY433771) 포함)와 조합된 또 는 단독의 적어도 하나의 PLA2 억제제 예컨대, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일) 프로판산(화합물 4), [1,1'-바이페닐]-3-프로판산, 2'-(아미노카르보닐)- α -메틸-5'-(페닐메틸)-, (α R)-(R)-7 (또한, AZD2716 또는 CAS 1845753-81-2로서 공지됨) 또는 이의 생물학적 활성 유사체의 사용 방법에 관한 것이다.

[0213] 일 구체예에서, 본 발명은 뇌 말라리아의 치료를 위한 하나 이상의 투여 경로(특정 구체예에서, AZD2716은 인독삼 또는 메틸인독삼과 같이 경구 투여됨)에 의한 적어도 하나의 추가적인 생활성제(추가적인 PLA2 억제제 포함, 바람직하게는, 바레스플라딘, 메틸바레스플라딘 또는 {9-[(페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산 (LY433771) 포함)와 조합된 또는 단독의 적어도 하나의 PLA2 억제제 예컨대, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐

-3-일)프로판산 (화합물 4), [1,1'-바이페닐]-3-프로판산, 2'-(아미노카르보닐)- α -메틸-5'-(페닐메틸)-, (α R)-(R)-7 (또한, AZD2716 또는 CAS 1845753-81-2로서 공지됨) 또는 이의 생물학적 활성 유사체의 사용 방법에 관한 것이다.

[0214] 일 구체예에서, 본 발명은 두부 외상 또는 외상성 뇌손상의 치료를 위한 하나 이상의 투여 경로(특정 구체예에서, AZD2716은 인독삼 또는 메틸인독삼과 같이 경구 투여됨)에 의한 적어도 하나의 추가적인 생활성제(추가적인 PLA2 억제제 포함, 바람직하게는, 바레스플라딕, 메틸바레스플라딕 또는 {9-[(페닐)메틸]-5-카르바모일카르바졸-4-일}옥시아세트산 (LY433771) 포함)와 조합된 또는 단독의 적어도 하나의 PLA2 억제제 예컨대, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일) 프로판산 (화합물 4), [1,1'-바이페닐]-3-프로판산, 2'-(아미노카르보닐)- α -메틸-5'-(페닐메틸)-, (α R)-(R)-7 (또한, AZD2716 또는 CAS 1845753-81-2로서 공지됨) 또는 이의 생물학적 활성 유사체의 사용 방법에 관한 것이다.

[0215] 일 구체예에서, 본 발명은 유독동물독소중독 직후 또는 그 후 가능한 빨리(종종 24시간 이내, 심지어 더욱 종종 12시간 이내, 바람직하게는, 약 6시간 이내, 더욱 더 바람직하게는, 약 1시간 이내, 더욱 더 종종 환자가 유독동물독소중독됨을 인지한 직후) 추가의 진단 및/또는 치료를 위해 병원 또는 기타 의료 시설 지점으로 환자를 수송하는데 걸리는 시간만큼 오랜 기간 동안 하나 이상의 투여 경로(특히, AZD2716에 있어서는 경구 포함)에 의한 하나 이상의 PLA2 억제제(들)(AZD2716이 바람직하게는, 특히, 바레스플라딕, 메틸바레스플라딕 및/또는 LY433771을 포함하는 적어도 하나의 추가적인 PLA2 억제제와 투여될 수 있음) 및/또는 메탈로프로테이나제 및/또는 세린 프로테아제(SP) 및/또는 아세틸콜린에스테라제 및/또는 기타 독 성분의 억제제를 포함하는 본 발명에 유용한 하나 이상의 추가적인 생활성제와 조합된 또는 단독의 적어도 하나의 PLA2 억제제 예컨대, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일) 프로판산 (화합물 4) 또는 AZD2716, 또는 대안적으로, LY433771, 또는 이의 생물학적 활성 유사체의 사용 방법에 관한 것이다. 임의적으로, 환자의 환경 및 상태에 따른 하나 이상의 전달 경로 및 제형에 의해 하루 내지 수주 후에 치료법이 제공된다. 일부 경우에, 본 방법은 유독동물독소중독 (예를 들어, 본원에서 다르게 정의된 바와 같이, 벌, 말벌, 전갈, 거미, 자포동물 또는 다른 무리 벌목 물립 또는 쏘임과 같은 독성 벌목 물립 또는 쏘임)의 치료를 위해 이용될 수 있다. 일부 경우에, 방법은 뇌 말라리아의 치료를 위해 이용될 수 있다. 일부 경우에, 방법은 두부 외상 또는 외상성 뇌손상의 치료를 위해 이용될 수 있다.

[0216] 일 구체예에서, 방법은 유독동물독소중독 또는 다른 뇌 팽창으로 고통받는 대상체를 치료하기 위해 단독 제제로서 유효량의 PLA2 억제제(바람직하게는, AZD2716 및/또는 LY43371 및 임의적으로, 1H-인돌-3-글리옥실아미드, 특히, 바레스플라딕, 메틸바레스플라딕 또는 이들의 혼합물)를 사용한다.

[0217] 또 다른 구체예에서, 1H-인돌-3-글리옥실아미드, 예컨대, 바레스플라딕 및/또는 메틸바레스플라딕 및/또는 임의적으로, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일) 프로판산 (화합물 4), 및/또는 AZD2716 및/또는 LY43371 및/또는 인독삼 또는 메틸인독삼 및 임의적으로, 카모스테이트 (N,N-디메틸카르바모일메틸, 4-4-구아니디노벤조일옥시-페닐아세테이트 또는 카모스타테) 및/또는 가백세이트 (에틸-p[6-구아니디노헥사노일옥시]-벤조에이트 메탄설포네이트), 바람직하게는, 적어도 바레스플라딕은 아세틸콜린에스테라제 억제제 (AChI) (예를 들어, 네오스티그민, 에드로포늄, 또는 피리도스티그민, 각각 바람직하게는, 아트로핀 또는 글리코피롤레이트를 가짐)와 공동-투여되어 특히 효과적인 전반적 항마비를 제공하며, 이의 유의한 항-혈액독 활성은 바레스플라딕 및/또는 메틸바레스플라딕, 카모스타트 및/또는 가백세이트에 의해 부여된다. 특정 구체예에서, 투여될 조성물은 유효량의 적어도 바레스플라딕 또는 메틸바레스플라딕을 함유한다.

[0218] 일부 양태에서, 본 발명은 유독동물독소중독 또는 뇌 팽창으로부터 고통받는 대상체를 치료하기 위해 단독 제제 또는 제제들로서 유효량의 PLA2 억제제(바람직하게는, 1H-인돌-3-글리옥실아미드 예컨대, 바레스플라딕 및/또는 메틸바레스플라딕 및/또는 임의적으로, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산 (화합물 4), 및/또는 AZD2716 및/또는 LY43371 및/또는 인독삼 또는 메틸인독삼)를 사용한다. 바레스플라딕 및 메틸바레스플라딕 둘 모두는 강력한 PLA2 억제제뿐만 아니라, 가끔은 메탈로프로테이나제 및/또는 세린 프로테아제 억제를 나타내며, 유독동물독소중독을 치료하기 위해 단독으로 또는 선택 제제로서 AZD2716 및/또는 LY43371과 조합되어 큰 효과를 발휘하도록 사용될 수 있음이 밝혀졌다. 대안적 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 추가적인 PLA2 억제제 및 하나 이상의 메탈로프로테이나제 억제제(예를 들어, 프리노마스타트, 마리마스타트, 보리노스타트 또는 바티마스타트)를 포함하는 하나 이상의 추가적인 제제 및 국부적으로 사용될 경우, 하나 이상의 적어도 하나의 확산인자 억제제(예를 들어, EMLA 또는 LET)를 유효량으로 추가로 포함할 수 있다.

[0219] 일부 양태에서, 본 발명은 유독동물독소중독 또는 뇌 팽창으로부터 고통받는 대상체를 치료하기 위해 단독 제제 또는 제제들로서 유효량의 PLA2 억제제(바람직하게는, 1H-인돌-3-글리옥실아미드 예컨대, 바레스플라딕 및/또는

메틸바레스플라딤 및/또는 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산 (화합물 4), 및/또는 임의적으로, AZD2716 및/또는 LY43371 및/또는 인독삼 또는 메틸인독삼)를 사용한다. 일 구체예에서, 본 발명은 유효량의 예를 들어, 에피네프린 또는 디헥히드라민을 포함하는 하나 이상의 제제를 추가로 포함할 수 있다.

[0220] 일 양태에서, 치료 방법은 유독동물독소중독으로부터 고통받는 대상체를 치료하기 위해 적어도 하나의 활성 성분, 일부 경우에, 적어도 2개의 활성 성분 및 다른 경우에, 적어도 하나의 PLA2 억제제(예컨대, AZD2716 및/또는 LY43371)를 포함하는 2개 이하의 활성 성분, 및 임의적으로, 선택적인 PLA2 억제제(또한, 효과적인 메탈로프로테이나제 억제제로서 기능할 수 있는 PLA2 억제제), 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 하나 이상의 아세틸콜린에스테라제 억제제, NMDA 수용체 안타고니스트, L-아미노옥시다제 억제제, 히알루로니다제 억제제 및 확산 인자 억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가적인 제제를 포함하는 2개 이하의 활성 성분을 사용한다. 초기 투여는 유독동물독소중독 시점일 수 있으며, 종종 유독동물독소중독 후 수 시간(1분 내지 12시간) 내지 약 1시간 미만의 기간 이내, 예를 들어, 벌 쏘임에 의한 유독동물독소중독 후 종종 약 1 내지 약 20분 이하, 종종 약 1 내지 약 10분일 수 있다. 다른 구체예에서, 특히 상기 기재된 화합물(바람직하게는, 소분자) 중 하나 이상이 해독제와 조합되는 경우, 이들 조성물은 유독동물독소중독 수 시간 후에 예를 들어, 병원이나 다른 환자 관리 시설에서 벌 쏘임에 대한 일차 치료로서 해독제를 투여하기 전 또는 후에, 바람직하게는, 전에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 또는 부가적으로, PLA2의 순차적 투여가 이용될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명은 유독동물독소중독으로부터 고통받는 대상체를 치료하기 위해 단독 제제 또는 제제들로서, PLA2 억제제로서 유효량의 AZD2716 및/또는 LY43371(임의적으로, 1H-인돌-3-글리옥실아미드 예컨대, 바레스플라딤 및/또는 메틸바레스플라딤 및/또는 임의적으로, AZD2716 및/또는 LY43371 및/또는 인독삼 또는 메틸인독삼)를 사용한다.

[0221] sPLA2 함유물(예를 들어, 붓슬량)을 거의 함유하지 않는 독 또는 벌 독 PLA2 억제에 대한 주목할만한 억제제를 나타내지 않으면서, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산 (화합물 4) 및/또는 AZD2716을 사용한 처리는 여전히 생존 및 말단-기관 구조 및 기능의 보존을 발생시킨다(예를 들어, 실시예 7에서와 같은 신장). 대안적 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 추가적인 PLA2 억제제(본원에 다르게 기술된 바와 같이, 종종 인독삼 또는 메틸인독삼), 하나 이상의 메탈로프로테이나제 억제제(예를 들어, 마리아스타트, 프리노마스타트, 타노마스타트, 보리노스타트, 바티마스타트, 일로마스타트 및 항생제 예컨대, 디옥시사이클린, 세픽심 및 기타 세팔로스포린), 하나 이상의 세린 프로테아제 억제제(예를 들어, 또한, 일부 독에서 메탈로프로테이나제 억제 효과를 갖는 나파모스타트, 가백세이트 및 카모스타트 또는 카모스테이트), 적어도 하나의 확산 인자 억제제 및 특히, 적어도 하나의 NMDA 수용체 안타고니스트를 포함하며, 제제(들)의 활성 부위로의 생물분류를 증가시키기 위해 조성물이 투여되는 영역에서 혈류를 증가시키기 위해 유효량으로 포함될 수 있는 리도카인 및/또는 부피바카인을 포함하는 유효량의 하나 이상의 추가적인 제제를 추가로 포함할 수 있다.

[0222] 또 다른 구체예에서, 1H-인돌-3-글리옥실아미드 예컨대, 바레스플라딤 및/또는 메틸바레스플라딤 및/또는 임의적으로, AZD2716 및/또는 LY43371 및/또는 인독삼 또는 메틸인독삼, 및/또는 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일) 프로판산 (화합물 4)과 하나 이상의 추가적인 PLA2 억제제는 적어도 하나의 메탈로프로테이나제 억제제(예를 들어, 프리노마스타트, 마리아스타트 또는 바티마스타트, 바람직하게는, 프리노마스타트)와 공동-투여된다.

[0223] 특히, 일부 양태에서, 이러한 치료 방법은 적어도 초기 단계에서 (예를 들어, 물림 직후부터 물림 후 약 24시간 또는 그 초과까지) 유독동물독소중독된 대상체를 치료하는데 있어서 해독제의 필요를 제거하여, 유독동물독소중독된 대상체를 해독제 또는 해독(예를 들어, 특이적 항체) 또는 소분자 조합물(종종 바레스플라딤/메틸 바레스플라딤)로의 추가의 진단 및/또는 치료를 위해 병원 또는 다른 환자 관리 시설로 옮길 수 있게 한다. 해독제 및 해독 소분자(들) 조합물은 MMP 억제제 예컨대, 독시사이클린, 세픽심 또는 프리노마스타트와 조합되어 투여될 수 있다. 상당히 예상치못하게, 바레스플라딤 및/또는 메틸바레스플라딤 단독은 곤충에 의한 유독동물독소중독의 효과를 억제하는데 매우 효과적이다. 뱀에 의한 유독동물독소중독을 억제하는데 있어서 이들의 영향은 PCT 공보 WO2016081826A2에 논의되었다. 기타 구체예에서, 임의적으로 바레스플라딤 및/또는 메틸바레스플라딤 및 임의적으로, 또 다른 PLA2 억제제(예를 들어, 직접 또는 간접 억제제 중에서 인독삼 또는 메틸인독삼 - 예를 들어, 가백세이트), 및 프리노마스타트, 케모스타트, 바티마스타트 및 마리아스타트 중 하나 이상 및 아세틸콜린에스테라제 억제제(예를 들어, 네오스티그민 및/또는 아트로핀)와 조합된 AZD2716 및/또는 LY43371의 포함은 유독성 동물이 출혈/응고 및 마비에 미치는 영향을 통해 효과를 나타내는 영역에서 유독동물독소중독된 대상체를 치료하는데 특히 유용한 조성물을 제공할 것이다.

[0224] 또 다른 구체예에서, 치료 방법은 바람직하게는, 유독동물독소중독 시에 및 종종 유독동물독소중독 후 약 1시간

미만의 기간 내에, 예를 들어, 벌목 또는 무리 벌목에 의한 유독동물독소중독 후 약 1 내지 약 20분 이하, 더욱 종종 약 1 내지 약 10분에 유독동물독소중독으로부터 고통받는 대상체를 치료하기 위해, 하나의 활성 성분(예를 들어, 적어도 AZD2716 및/또는 LY43371), 일부 경우에, 적어도 2개의 활성 성분 및 다른 경우에는, 선택적 sPLA2 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 하나 이상의 아세틸콜린에스테라제 억제제 또는 mAChR 안타고니스트와 쌍을 이룬 nAChR 아고니스트, NMDA 수용체 안타고니스트 및 확산 인자 억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 2개 이하의 활성 성분을 포함한다.

[0225] 또 다른 구체예에서, 치료 방법은 하나 이상의 추가적인 PLA2, MP 또는 SP 억제제(본원에 다르게 기술된 바와 같이, 사용될 경우, 종종 카모스테이트 또는 가백세이트), 하나 이상의 아세틸콜린에스테라제 억제제(예를 들어, 바람직하게는, 네오스티그민 및/또는 아트로핀), 하나 이상의 메탈로프로테이나제 억제제(예를 들어, 마린마스타트, 나파모스타트 또는 프리노마스타트), 하나 이상의 세린 프로테아제 억제제(예를 들어, 나파모스타트), 적어도 하나의 확산 인자 억제제, 및 유효량으로 포함될 수 있는 특히, 리도카인 및/또는 부피바카인을 포함하는 적어도 하나의 NMDA 수용체 안타고니스트를 포함하는 유효량의 하나 이상의 추가적인 제제를 포함할 수 있으며, 이는 제제(들)의 활성 부위로의 생체내분포를 증가시키기 위해 조성물이 투여되는 통증 완화를 제공하면서, 영역에서 혈류를 증가시키기 위해 유효량으로 포함될 수 있다. 특정 구체예에서, 임의적으로 바레스플라딘 및/또는 메틸바레스플라딘과 조합된 AZD2716 및/또는 LY43371과 같은 소분자 억제제는 해독제와 조합되어 유독동물독소중독의 예상치 못한 강력한 치료를 생성한다.

[0226] 또 다른 구체예에서, 치료 방법은 바람직하게는, 유독동물독소중독 시에 및 종종 유독동물독소중독 후 수 시간 내지 약 1시간 미만의 기간 내에, 더욱 종종 예를 들어, 말벌 또는 벌에 의한 물림 또는 쏘임 후 약 1 내지 약 20분 이하, 더욱 종종 약 1 내지 약 10분에 유독동물독소중독으로부터 고통받는 대상체를 치료하기 위해, 적어도 하나의 활성 성분(적어도 AZD2716 및/또는 LY43371), 일부 경우에, 적어도 2개의 활성 성분 및 다른 경우에는, 선택적 sPLA2 억제제(또한, 효과적인 메탈로프로테이나제 억제제로서 작용할 수 있음), 메탈로프로테이나제 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 하나 이상의 아세틸콜린에스테라제 억제제, NMDA 수용체 안타고니스트, L-아미노옥시다제 억제제, 히알루로니다제 억제제 및 확산 인자 억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 2개 이하의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0227] 일 구체예에서, AZD2716 및/또는 LY43371에 추가하여, 1H-인돌-3-글리옥실아미드 화합물, 특히 바레스플라딘 및/또는 메틸바레스플라딘 및 임의적으로, SP 억제제, 예컨대, 카모스타트 (N,N-디메틸카르바모일메틸, 4-4-구아니디노벤조일옥시-페닐아세테이트 또는 카모스테이트) 및/또는 가백세이트 (에틸-p[6-구아니디노헥사노일옥시]-벤조에이트 메탄설포네이트), 바람직하게는, 적어도 바레스플라딘으로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 제제는 아세틸콜린에스테라제 억제제(AChI) (예를 들어, 네오스티그민, 에드로포늄, 또는 피리도스티그민, 각각 바람직하게는, 아트로핀 또는 글리코피롤레이트를 지님)와 공동-투여되며, 이는 특히 효과적인 전반적 항마비성을 제공하기 위해 사용되며, 이의 현저한 항-혈액독 활성은 추가적인 제제 바레스플라딘 및/또는 메틸바레스플라딘, 카모스타트 및/또는 가백세이트에 의해 부여된다. 특정 구체예에서, 투여될 조성물은 유효량의 적어도 AZD2716 및/또는 LY43371, 및 임의적으로, 포유동물에서 이의 전구약물로서 바레스플라딘으로 대사되는 베라스플라딘 또는 메틸베라스플라딘을 함유한다.

[0228] 또 다른 구체예에서, 임의적으로 하나 이상의 추가의 PLA2 억제제, 그러나 바람직하게는 적어도 바레스플라딘과 조합된, 적어도 AZD2716 및/또는 LY43371 및 임의적으로, 적어도 바레스플라딘 및/또는 메틸바레스플라딘은 적어도 하나의 메탈로프로테이나제 억제제(예를 들어, 프리노마스타트, 마린마스타트 또는 바티마스타트, 바람직하게는, 프리노마스타트) 및/또는 적어도 하나의 아세틸콜린에스테라제 억제제(AChEI) (예를 들어, 네오스티그민 및/또는 아트로핀)과 공동-투여된다. 특정의 추가적 구체예에서, 하나 이상의 메탈로프로테이나제 억제제 및 하나 이상의 아세틸콜린에스테라제 억제제 둘 모두는 바레스플라딘 및/또는 메틸바레스플라딘과 포함되어 유독동물독소중독된 대상체가 유독동물독소중독에 의해 유발된 출혈, 응고 또는 마비로부터 사망하거나 영구적으로 약화될 가능성을 감소시킨다.

[0229] 일 구체예에서, 본 발명은 유독동물독소중독(본원에서 다르게 정의된 바와 같이, 예를 들어, 뱀 독, 또는 예컨대, 벌, 말벌, 전갈, 거미, 자포동물 또는 기타 무리 벌목으로부터의 무리 벌목 물림 또는 쏘임)의 치료를 위한 임의적으로 적어도 하나의 스타틴과 조합된, 적어도 하나의 PLA2 억제제 예컨대, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), [1,1'-바이페닐]-3-프로판산, 2'-(아미노카르보닐)- α -메틸-5'-(페닐메틸)-, (α R)-(R)-7 (또한, AZD2716 또는 CAS 1845753-81-2로서 공지됨) 또는 이의 생물학적으로 활성인 유사체의 사용 방법에 관한 것이다.

- [0230] 일 구체예에서, 본 발명은 뇌 말라리아의 치료를 위한, 임의적으로 적어도 하나의 스타틴과 조합된 적어도 하나의 PLA2 억제제 예컨대, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), [1,1'-바이페닐]-3-프로판산, 2'-(아미노카르보닐)- α -메틸-5'-(페닐메틸)-, (α R)-(R)-7 (또한, AZD2716 또는 CAS 1845753-81-2로서 공지됨) 또는 이의 생물학적으로 활성인 유사체의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0231] 일 구체예에서, 본 발명은 용혈의 치료를 위한 임의적으로, 적어도 하나의 스타틴과 조합된, 적어도 하나의 PLA2 억제제 예컨대, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), [1,1'-바이페닐]-3-프로판산, 2'-(아미노카르보닐)- α -메틸-5'-(페닐메틸)-, (α R)-(R)-7 (또한, AZD2716 또는 CAS 1845753-81-2로서 공지됨) 또는 이의 생물학적으로 활성인 유사체의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0232] 일 구체예에서, 본 발명은 두부 외상 또는 외상성 뇌 손상의 치료를 위한, 임의적으로, 적어도 하나의 스타틴과 조합된, 적어도 하나의 PLA2 억제제 예컨대, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), [1,1'-바이페닐]-3-프로판산, 2'-(아미노카르보닐)- α -메틸-5'-(페닐메틸)-, (α R)-(R)-7 (또한, AZD2716 또는 CAS 1845753-81-2로서 공지됨) 또는 이의 생물학적으로 활성인 유사체의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0233] 일 구체예에서, 본 발명은 지방 세포 질환의 치료를 위한 임의적으로, 적어도 하나의 스타틴과 조합된, 적어도 하나의 PLA2 억제제 예컨대, 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4), [1,1'-바이페닐]-3-프로판산, 2'-(아미노카르보닐)- α -메틸-5'-(페닐메틸)-, (α R)-(R)-7 (또한, AZD2716 또는 CAS 1845753-81-2로서 공지됨) 또는 이의 생물학적으로 활성인 유사체의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0234] 실시예
- [0235] 실시예 1: 시험관내 실험, PLA2 억제제
- [0236] 디헵타노일 포스파티딜콜린의 1,2-디티오 유사체를 사용하여 sPLA2 활성을 평가하기 위한 실험을 수행하였다. 벌독 PLA2 대조군은 100 μ g/mL의 벌독 PLA2 용액이었으며, 키트로부터 양성 대조군으로서 공급되었다 (Abcam 키트 카탈로그 번호 ab133089). 검정 최적화, 스크리닝 및 용량 반응 측정은 분자 발견 예일 센터(Yale Center for Molecular Discovery)에서 수행하였다. 실험은 25mM Tris-HCl, pH 7.5(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA), 10mM CaCl₂(J. T. Baker), 100mM KCl(Sigma, St. Louis, MO, USA), 0.3% Triton X-100(Fluka) 및 454 μ M DTNB(Cayman Chemical)을 함유하며, 투명한 비-처리 384-웰 플레이트(Corning, Corning, NY, USA)에 플레이팅된 검정 완충액에서 수행하였다. 독(Miami Serpentinum, Punta Gorda, FL, USA, and Sigma)은 1X 인산염-완충된 염수(Lonza, Basel, Switzerland)에서 10,000 μ g/mL의 농도로 재구성하였다. Sigma (E. 카리나투스(E. carinatus) 및 D. 루셀리(D. russelli)) 또는 마이애미 세르펜타리움(Miami Serpentinum)(나머지 모두)으로부터 구입한 미정제의 비분획화된 동결건조된 독을 모든 경우에 사용하였다. 바레스플라딘 및 메틸-바레스플라딘은 Chemietek(Indianapolis, IN, USA)으로부터 구입하고, 시험관내 실험을 위해서 DMSO에 용해시키고, 생체내 실험을 위해서는 중탄산염/텍스트로스에 용해시켰다. 0.375 mM 1,2-비스(헵타노일)글리세로포스포콜린(Cayman Chemical) sPLA2 기질을 갖는 독의 활성은 실온에서 수행된 동적 효소 분석에 기초하여 선택하였다. 스크리닝 및 효능 연구를 위해 독의 농도를 선택하였으며, 이때 높은 sPLA2 활성은 무독 대조군 웰의 임의의 배경 활성과 비교하여 관찰하였으며, 60 min에서 무시해도 될 정도의 기질 고갈이 있었다. 사용된 장비는 Tecan Aquarius(Männedorf, Switzerland), Matrix PlateMatePlus(Hudson, NH, USA), Titertek(Pforzheim, Germany) 및 Thermo(Hudson, NH, USA) 멀티드롭 액체 디스펜서 및 Tecan 인피니트 M1000(Männedorf, Switzerland) 플레이트 판독기를 포함하였다. 억제제 및 용량-반응 시험에 있어서, 10 μ L의 뱀 독 또는 벌 독(+대조군)을 멀티채널 피펫맨(Matrix, Hudson, NH, USA) 또는 멀티드롭 디스펜서(Thermo, Hudson, NH, USA 또는 Titertek, Pforzheim, Germany)를 사용하여 검정 플레이트에 첨가하였다. 검정에서 최종 DMSO 농도는 0.1%였다. 그 후, 20 μ L의 최종 검정 용적을 위해 기질을 10 μ L로 첨가하였다. 대조군 집단은 복제 웰의 각 플레이트에 포함시켰다. 음성 대조군 웰은 소분자 화합물이 없는 비히클(DMSO 단독)이었다. 전체 독 활성 억제제를 모의하기 위한 양성 대조군은 독이 첨가되지 않고, 그 자리에 검정 완충제만 첨가된 웰이다. 검정 신호는 실온에서 초기 및 60 및 120 min의 반응 시간 후 측정하였다. 신호는 405 nm에서 흡광도를 측정하는 Tecan infinite M1000 플레이트 판독기에서 정량화하였다. 시작시 신호는 60 min 또는 120 min에서의 신호로부터 감하였다. 이러한 배경-수정된 값은 플레이트 내의 복제 음성 및 양성 대조군 웰의 평균으로 표준화하였다. 표준화 규모를 규정하기 위해, 전체 독 활성을 나타내는 음성 대조군 웰 신호의 평균을 100% 효과로 표준화시키고, 독 활성의 완전한 억제를 나타내는 양성 대조군 웰 신호의 평균은 0% 효과로 표준화시켰다. 플레이트 내의 웰을 이에 따라 크기 조정하였다. 이들 계산은 MicroSoft Excel에서 수행하였다. 데이터를 GraphPad Prism(6th edition, 2014, La

Jolla, CA, USA)으로 전송하여 모델에 맞게 플로팅하고 작성하여 IC₅₀ 또는 EC₅₀ 값을 결정할 수 있다. 유의성 테스트를 스튜던트 t에 의해 계산하고, 다른 모든 것은 설명적이었다.

[0237]

표 1은 바레스플라딤, 메틸-바레스플라딤, LY433771 및 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산 (표 1의 "화합물 4")이 북미, 인도/아시아 및 유럽의 독사 독과 비교하여, 별 독 sPLA2에 대하여 시험관내에서 매우 약한 억제 활성을 가짐을 입증한다. IC₅₀(μ M)은 60 배양 후 sPLA2 억제에 대한 발색 검정을 사용하여 계산하였다. 뱀 독에 대한 높은 정도의 효능을 입증하는 동안, 별 독 sPLA2에 대한 임상적으로 유의한 효능을 갖는 시험된 억제제는 없었다.

[0238]

표 1

각 독 억제제에 있어서 IC ₅₀ , μ M					
독	CroFab®	바레스플라딤	Me-바레스플라딤	LY433771	화합물 4
A. <i>콘토르트리스(A. contortrix)</i>	0.13	0.0009	0.43	0.002	0.088
<i>C. 아트로스(C. atrox)</i>	0.04	0.0007	0.2	0.001	-
<i>C. 아다만테우스(C. adamanteus)</i>	0.04	0.0008	0.36	0.001	-
<i>V. 베루스(V. berus)</i>	-	0.0008	0.17	0.001	0.17
<i>V. 루셀리(V. russelli)</i>	-	0.0004	0.08	0.001	-
<i>C. 테리퍼쿠스(C. terrificus)</i>	-	0.021	-	-	0.67
벌 독	-	12-18	-	7.3-9.2	>70

[0239]

실시예 2: 시험관내 실험, PLA2 억제제

[0240]

CD-1 마우스(Charles River Laboratories)를 무작위로 처리 그룹(각각 n = 10)에 배정하고, 바레스플라딤(5 mg/kg IV, 이는 투여 직전에 혼합되거나 독 먼저 투여한 후 순차적으로 제공됨) 및 이의 부재하에 벌 독(5 mg/kg)을 꼬리 정맥에 IV 투여로 처리하였다. SQ 투여에 있어서, 독을 먼저 투여하고 15 mg/kg 바레스플라딤을 SQ 경로에 의해 투여하였다(여기에서, SQ = 피하). 실험은 Pacific Biolabs (Hercules, CA, USA)에서 수행하여, 조사자가 실험을 수행하지 않아 이와 같이 블라인딩되었다. 대략 36 h 동안 독성 징후에 대해 동물을 모니터링하였다. 36-h 관찰 후 생존 동물을 안락사시켰다. 조직을 총체적으로 검사하였으나, 추가 처리를 위해 수집하지 않았다.

[0241]

표 2 및 도 1은 벌 독으로 유독동물독소중독된 마우스의 생존에 대한 PLA2 억제제의 효과를 입증한다. ~ 10 mg/kg 바레스플라딤(**표 2**, 처리 군 1)으로 함께 처리한 경우, 5 mg/kg의 벌 독을 IV 주사한 10/10 마우스는 30시간 동안 생존하였으며, 반면에 벌 독(5 mg/kg)으로 처리된 마우스 10마리 중 7마리(70%)는 평균 18시간 이내에 죽었으며, 단지 3마리(30%)만이 관찰 기간이 끝날 때까지 30시간 생존하였다(**표 2**, 처리군 2). **도 1**은 고도의 치사량의 벌 독 IV의 투여 후 다양한 경로의 PLA2 억제제 처리된 마우스의 생존율 %을 나타낸다. 10 mg/kg 바레스플라딤을 사용하여 상이한 정맥내로 정맥내(IV) 처리한 경우 (유독동물독소중독 후 1분) 5 mg/kg 정맥내로 벌독을 투여받은 5마리 마우스의 생존율은 80%였다. 대조군과 비교하여 유독동물독소중독 직후 25 mg/kg 바레스플라딤으로 피하(SQ) 처리할 경우, 정맥내로 5 mg/kg의 벌 독으로 처리된 5마리 마우스에서 균일하게 연장된 생존율을 보였다. 5 mg/kg의 벌 독만 정맥내로 투여한 6마리 마우스의 생존율은 단지 16% (6마리 마우스 중 1마리)였다. 살아남은 마우스에 부주의로 IV보다는 SQ로 독을 투여하였다.

[0242]

[0243] 표 2

군	처리	투여 경로 용량 수준	동물 번호	투여 시간	사망 시간	사망까지의 시간(min)
1	미정제 꿀벌 독(여과됨) (시험 물품 1) + 부형제	IV 5 mg/kg (독)	1	0813	n/a	n/a
			2	0813	n/a	n/a
			3	0814	0649	22 h, 35 min
			4	0815	0649	22 h, 34 min
			5	0815	n/a	n/a
			6	0816	0649	22 h, 33 min
			7	0817	1700	8 h, 43 min
			8	0817	0903	24 h, 46 min
			9	0818	1154	3 h, 36 min
			10	0819	n/a	n/a
평균:						1048
2	미정제 꿀벌 독 (여과됨) (시험 물품 1) + 바레스플라딤 (시험 물품 4)	IV 5 mg/kg (독) 10 mg/kg (바레스플라딤)	11	0819	n/a	n/a
			12	0820	n/a	n/a
			13	0821	n/a	n/a
			14	0821	n/a	n/a
			15	0822	n/a	n/a
			16	0823	n/a	n/a
			17	0823	n/a	n/a
			18	0824	n/a	n/a
			19	0825	n/a	n/a
			20	0825	n/a	n/a
평균:						n/a

[0244]

[0245] 치사 벌독 유독동물독소중독 환경에서 마우스의 생존 이득은 PLA2 억제제(본 실시예에서, 바레스플라딤)가 인간 및 뱀 독 검정에서 PLA2 억제제의 효능으로서 단지 <1/5,000 - 1/100,000 활성을 갖는다는 견지에서 매우 놀랍다. 시험관내에서, 바레스플라딤 및 메틸-바레스플라딤은 예를 들어, 무척추동물 독 및 인간 비만 세포의 전형적인 타입 III sPLA2 이소형인 벌 독 PLA2의 강력한 억제제가 아니다. 유사하게는, 화합물 4는 어떠한 농도에서도 벌 독에 사실상 영향을 미치지 않는다 (표 1 참조). PLA2 억제의 직접 및 간접 효과 둘 모두는 이러한 생존 효과의 원인이며, 따라서 과국 응고병, 조직 손상 및 신부전, 기타 다른 독-, 세포내 기생충 감염 및 이의 후유증(예를 들어, 뇌 말레리아)- 또는 신경 손상을 유발시키는 외상-유발 병상 및 특이적인 보체 매개 용혈성 빈혈(예를 들어, 발작성 야간 헤모글로빈뇨(PNH))의 가능성을 감소시키는 것으로 단정지어 진다.

[0246] 실시예 3: 용혈 예방: 시험관내 실험 PLA2 억제제

[0247] 도 2-4는 시트레이트/텍스트로스 염수액 중 만니톨과 조합된 바레스플라딤이 다양한 비관련된 뱀 독(엘라피드(Elapid), 비페리드(viperid), 콜루브리드(colubrid))로 처리된 인간 전혈에서 생체외의 총 용혈을 예방함을 보여준다. 도 2에서, 총 용혈은 고용량의 뱀 독 노출 및 바레스플라딤/만니톨/중탄산염/시트레이트/텍스트로스(처리됨) 또는 부형제(만니톨/중탄산염/시트레이트/텍스트로스)(대조군)로의 처리 후 인간 전혈로부터 따라낸 파괴된 적혈구로부터 자유 헤모글로빈을 함유하는 상청액에서 볼 수 있다. 각각의 경우에, 처리된 인간 혈액(독 및 약물/부형제+/- 대조군)에는 총 용혈은 없었다. 각각의 경우에, 독/부형제 단독의 대조군에서만 명백한 총 용혈이 있었다.

[0248] 이 실시예에서, (1) 독((a) 100 μ L 부슬랑 독(디스포리두스 티푸스(*Dispholidus typus*)), 콜루브리드 뱀 원액 농도 10 mg/mL, 또는 50 μ L 줄무늬 모양 우산뱀(엘라피드) 독(분가루스 파스시아투스(*Bungarus fasciatus*))과의 1:3 물 중의 1:1 중탄산염 8.4% 및 10% 텍스트로스에 용해된 1:2:1 비율의 바레스플라딤/만니톨/시트레이트 100 μ L; 또는 (2) 바이페리드 독((a) 100 μ L의 루셀스 바이퍼(*Russell's viper*) 독(다보이아 루셀리(*Daboia russelli*)) 원액 농도 6 mg/mL 또는 원액 10 mg/mL, 또는 (b) 100 μ L 서태평양 방울뱀 독(크로탈루스 헬레리

(*Crotalus helleri*)) 원액 농도 10 mg/mL)과의 1:3 물 중의 1:1 중탄산염 8.4% 및 10% 텍스트로스에 용해된 1:2:1 비율의 바레스플라딤/만니톨/시트레이트 100 μ L와 60분 인큐베이션 후 3cc의 인간 정맥혈을 함유하는 샘플을 원심분리하였다. 대조군 샘플은 부형제 단독 또는 바레스플라딤 + 부형제를 함유하였다. 각 샘플에 대한 헤마토크리트 값을 평가하여 증류수로의 세포용해 후 유리된 헤모글로빈(g/dL)의 양을 추정하였다. 도 3(상부)은 모든 대조군 엘라피드 샘플(n=3), 모든 대조군 비페리드 샘플(n=3), 모든 엘라피드 처리 샘플(n=3) 및 모든 비페리드 처리 샘플(n=3)을 평균한 대조군 및 처리군 샘플에 대한 유리된 헤모글로빈(g/dL)의 상응하는 헤마토크리트 값을 보여준다. 도 3(하부)은 모든 대조군 샘플(n=3) 및 모든 독-처리 샘플(n=3)의 평균을 보여주는, 만니톨과 바레스플라딤의 독/숙주 PLA2 억제 효과 적용 이점을 추가로 입증한다. 도 4는 뱀 과(엘라피드, 콜루브리드 & 비페리드) 및 뱀 종에 의한 독-유발된 세포용해의 표준화된 억제 퍼센트를 입증한다.

[0249] 실시예 4: 시험관내 실험, PLA2 억제제 + 스타틴

[0250] 도 5a-b는 스타틴이 엘라피드 독으로 처리된 생체의 인간 전혈의 용혈을 예방하는데 있어서 sPLA2 억제제의 효과를 증진시킴을 보여준다. 도 5a에서, 4 cc의 인간 정맥혈을 가용성 심바스타틴 “InSol®” (1 μ M)의 존재 또는 부재하의 50 μ L M. 폴리우스 독 원액 농도 5mg/mL 및 sPLA2 억제제 (바레스플라딤 1 μ M, 또는 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산, 본원에서 화합물 4로서 언급됨, 1 μ M)과 90분 동안 인큐베이션하였다. 대조군 샘플은 약물 치료제 부재하의 독 또는 독 플러스 심바스타틴을 함유하였다. 도 5a에 나타난 헤모글로빈(Hgb) 흡수 스펙트럼은 용혈 정도를 나타내는 흡광도 대 파장 값을 제공한다. 도 5a는 화합물 4 플러스 스타틴의 향상된 항-용혈 활성을 입증한다. 바레스플라딤에 의한 용혈의 억제는 시험된 독 중 스타틴의 첨가에도 변화되지 않은 채 유지되었으며, 이는 sPLA2-억제제로의 스타틴의 첨가가 유리할 수 있음을 시사한다.

[0251] 도 5b에서, 3 cc의 인간 정맥혈을 가용성 심바스타틴(1 μ M)의 존재 또는 부재하에 100 μ L 붓슬랑(디스폴리두스 티푸스) 독 원액 농도 10 mg/mL 및 화합물 4(1 μ M)와 90분 동안 인큐베이션하였다. 대조군 샘플을 비처리된 혈액을 함유하였다. 도 5b는 스타틴 존재 및 부재의 화합물 4의 항-용혈 활성을 입증한다.

[0252] 실시예 5: 시험관내 실험, PLA2 억제제는 히스타민을 감소시키고, 삼투 취약성으로부터 보호한다

[0253] 표 3은 바레스플라딤 및 화합물 4 둘 모두가 인간 혈액에서 히스타민 생성 또는 방출을 감소시킴을 보여준다. 본 실시예에서, LRR 경향이 있는 공여자로부터의 3 cc 인간 혈액을 수집하고, 퀘스트 수집 프로토콜 36586에 따라 얼음 상에서 퀘스트(Quest)로 운송하고, (a) 만니톨 + 화합물 4 (10 μ M), (b) 바레스플라딤 (10 μ M), 또는 (c) 만니톨 단독(부형제)과 인큐베이션하였다. 샘플을 만니톨-단독 대조군과 비교하여 혈장 히스타민 수준에 대해 처리하였다.

[0254] 표 3

샘플	혈장 히스타민 ng/mL
만니톨 부형제 (대조군)	15.9
화합물 4	10.1
바레스플라딤	5.1

[0255]

[0256] 도 6은 PLA2 억제제가 1/2 생리식염수(0.45%) 용액에서 삼투 취약성으로부터 인간 적혈구를 보호함을 보여준다. 본 실시예에서, 100 μ L 인간 정맥혈을 (a) 가용성 심바스타틴 (1 μ M), (b) 바레스플라딤 (1 μ M), (c) Me-바레스플라딤 (1 μ M), (d) 화합물 4 (1 μ M), (e) 화합물 4 + 심바스타틴 또는 (f) 만니톨 부형제 단독(대조군)과 1/2 생리식염수에서 120분 동안 인큐베이션한 후 문헌[de Freitas et al *J. Memb. Biol.* (2010)]에 기술된 프로토콜에 따라 원심분리하였다. 나타난 헤모글로빈(Hgb) 흡수 스펙트럼은 상대적 용혈 정도를 나타내는 흡광도 대 파장 값을 제공한다. 도 6은 심바스타틴과 화합물 4의 조합물이 용혈로부터 적혈구를 보호하는 화합물 4의 성능을 향상시킴을 입증한다. 화합물 4는 스타틴의 흡수를 억제하는 것으로 여겨지지만, 바레스플라딤과 비교하여 사실상 동일한 sPLA2 효능을 갖는 것으로 나타났다. 문헌 [Giordanetto, F., et al., *ACS Med. Chem. Lett.* 2016:7, 884-889] 참조. 화합물 4가 뱀 독 sPLA2에 비해 강력하지 않으며, 스타틴의 첨가가 삼투 취약성을 촉진하는 조건에서 적혈구 파열을 예방하는 화합물 4의 능력을 향상시켰다는 것은 놀랍다.

[0257] 표 4

약물 명칭 10 μ M	C. 아트룩스 독 MP 억제 효과%	E. 카리나투스 독 MP 억제 효과%	M. 풀비우스 독 sPLA2 억제 효과%
심바스타틴	4.03	-0.20 to 4.61	16.41
이타바스타틴	5.09	0.48	-
프라바스타틴	2.27	4.02	6.90
메바스타틴	7.17	-1.89 to 3.82	16.29
로바스타틴	-	-1.89	11.09

[0258]

[0259]

표 4는 스타틴이 MP에 영향을 끼치지 않거나 최소한의 영향을 끼치지만, 놀랍게도 스크리닝된 sPLA2 독, M. 풀비우스 독에 영향을 끼침을 보여준다. 도 5 & 6에 도시된 바와 같이, 화합물 4(이는 1B1을 통한 스타틴 흡수를 억제하는 것으로 공지됨)로의 심바스타틴의 첨가가 심바스타틴이 없는 화합물 4와 비교하여 화합물 4의 성능을 향상시키며, 바레스플라딤과 비교하여, 고농도의 M. 풀비우스(이스턴 코랄 뱀) 및 D. 티푸스(붉슬랑) 독에 노출된 전혈의 용혈을 감소시킨다. 스타틴은 MP에 영향을 끼치지 않거나 최소한의 영향을 끼치며, 단지 10 μ M에서 M. 풀비우스 독의 독으로부터의 sPLA2에 이전의 알려지지 않은 영향을 끼친다. 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제("스타틴")에 의한 M. 풀비우스(이스턴 코랄 뱀, 엘라피드) sPLA2 억제: 심바스타틴 16.41%, 프라바스타틴 6.9%, 메바스타틴 16.29%, 로바스타틴 11.09%. C. 아트룩스 및 E. 카리나투스(웨스턴 다이아몬드백 방울뱀 및 쏘스케일 바이퍼(Saw-scale viper))에 대한 뱀 독 메탈로프로테아제 억제: 심바스타틴, -0.20 내지 4.61%; 이타바스타틴 0.48 내지 5.09%; 프라바스타틴 2.27 내지 4.02%; 메바스타틴 -1.89 내지 7.17%; E. 카리나투스에 있어서 로바스타틴 -1.89%.

[0260]

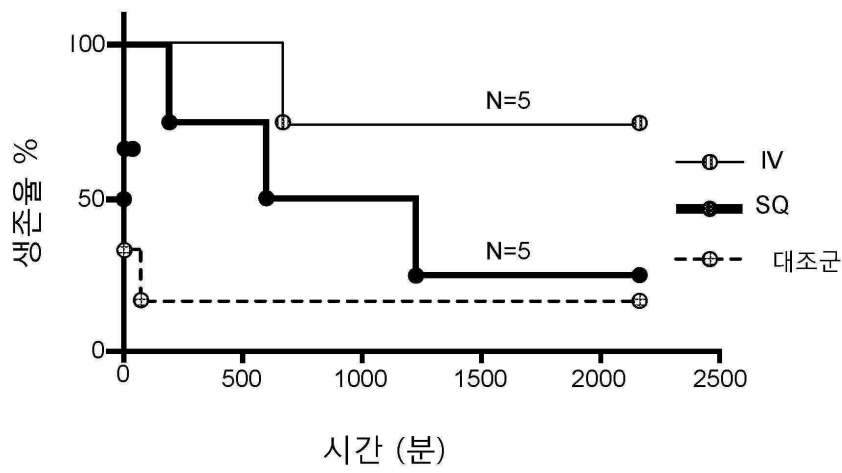
도 7은 바레스플라딤 및 화합물 4 각각이 붉슬랑 독(MP 함량과 비교하여 매우 낮은 sPLA2 함량을 가짐) 또는 벌독(타입 III sPLA2)을 갖는 준치사 유독동물독소중독 환경에서 색소성 신장병, 수신증 및 기타 총 구조 손상으로부터 마우스 신장을 보호함을 보여준다. 실시예 1에서 상기 기술된 프로토콜에 따라, 단일 용량의 바레스플라딤(LY315920) 또는 3-(5'-벤질-2'-카르바모일바이페닐-3-일)프로판산(화합물 4)을 독으로서 동시에 투여하였다. 웨임 처리된 마우스를 대조군으로서 사용하였다. 바레스플라딤-처리된 동물 700의 신장은 급성 신손상의 최소 증상을 보여준다. 화합물 4-처리된 동물 720으로부터의 신장은 시험관내에서 뱀 독에 대한 열등한 효능(IC₅₀)에도 불구하고 바레스플라딤과 비교하여 급성 신손상의 유사한 최소 증상을 보여준다. 대조군-처리된 동물 730으로부터의 신장은 색소성 신장병, 용혈 및 조직 분해를 포함하는 급성 손상의 중증 증상을 보여준다. 이들 결과는 독/독-약물 투여 후 심지어 24시간째에도, PLA2 억제제가 독 sPLA2의 직접 억제가 차선택인 경우에도 독-유발된 신장병으로부터 신장을 보호함을 보여준다.

[0261]

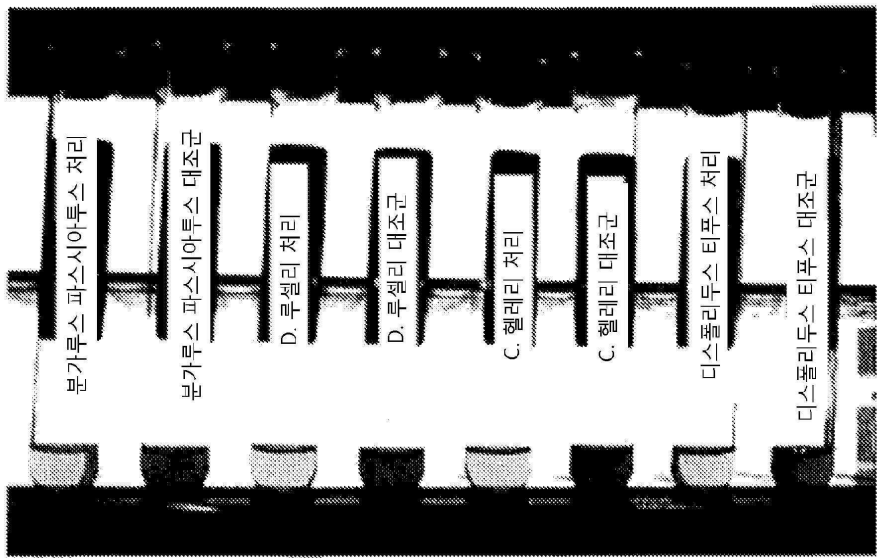
도 8은 처리 800 부재하에 또는 초기 용량의 베레스플라딤(LY315920) 810에 이어서 자유 식이된 경구 메틸바레스플라딤(LY333013)의 존재하에 전체 벌(아피스 펠리페라) 독으로의 준치사 유독동물독소중독 후 마우스 신장에서 색소성 신장병증 805 및 용혈의 감소된 수준을 보여준다. 실시예 1에서 상기 자세히 설명된 프로토콜에 따라, 단일 용량의 바레스플라딤(LY315920)을 벌 독과 동시에 투여하였다. 이어서, LY315920 처리 마우스에 메틸바레스플라딤(LY333013)을 자유 식이로 공급하고 대조군 마우스에 부형제만을 함유하는 식이를 제공하였다. 유독동물독소중독 후 36시간에 신장을 검사하고, AKI로부터의 탁월한 보호를 입증하였다. 프로토콜은 또한, IV 및 PO 투여 요법이 어떻게 상호교환될 수 있는지를 예시한다.

도면

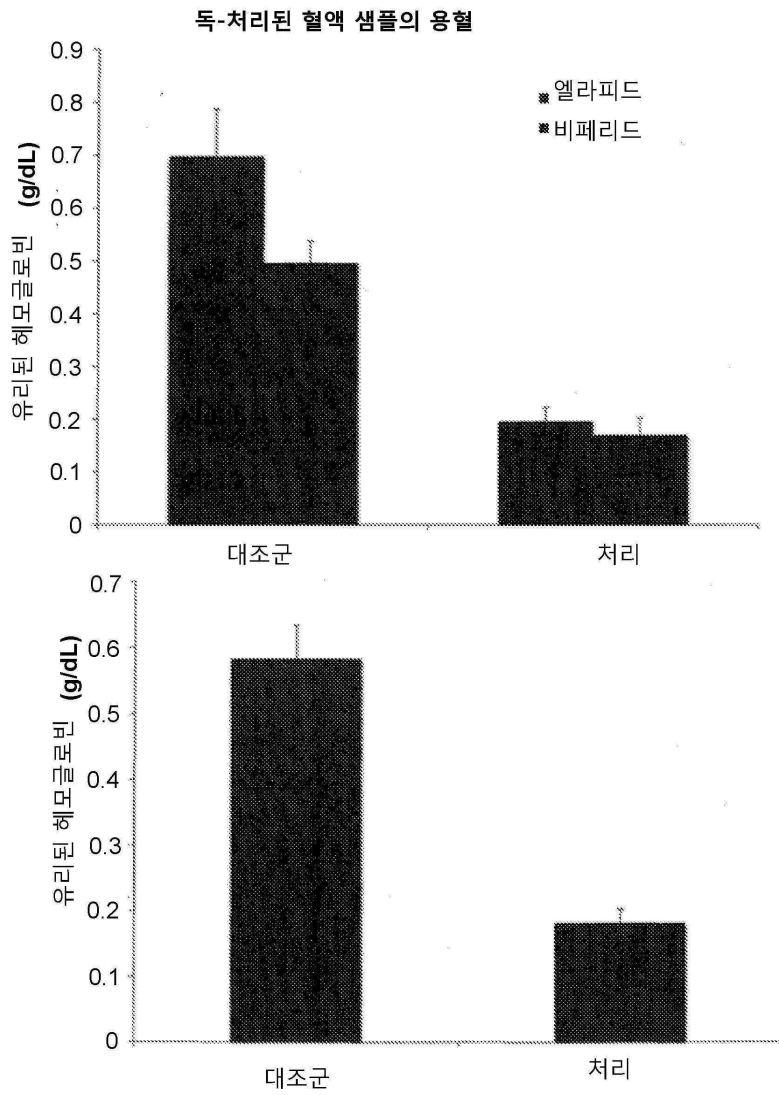
도면1



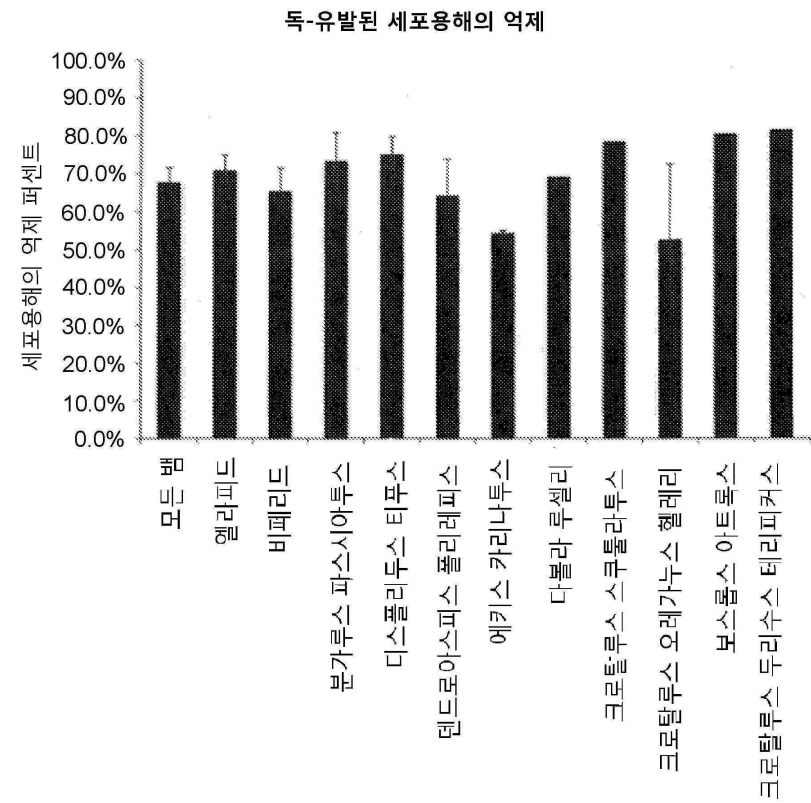
도면2



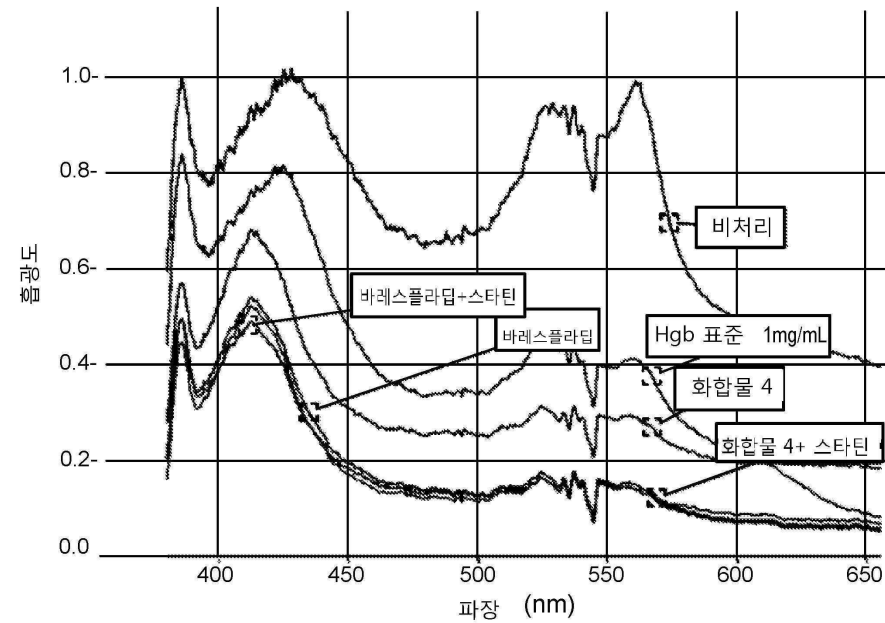
도면3



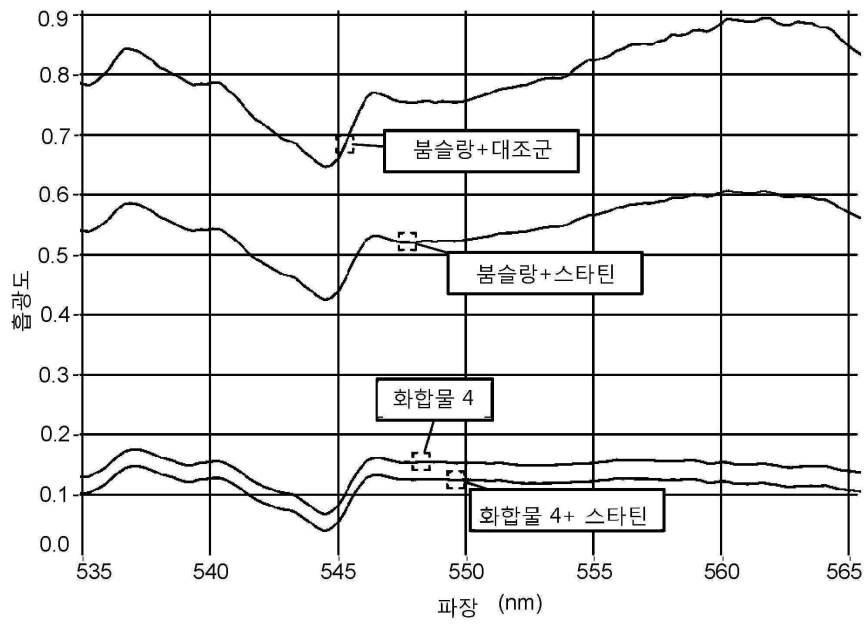
도면4



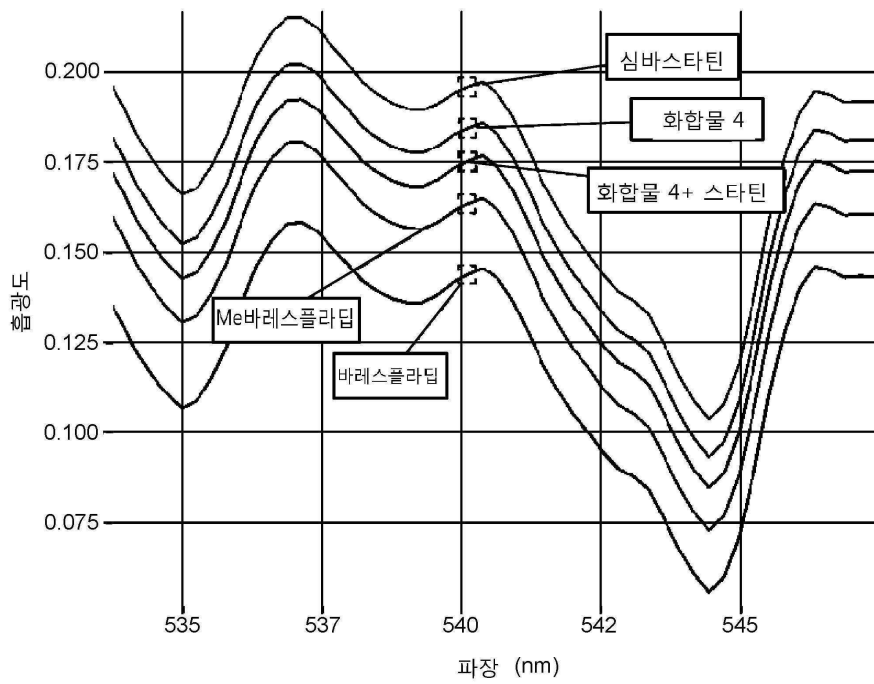
도면5a



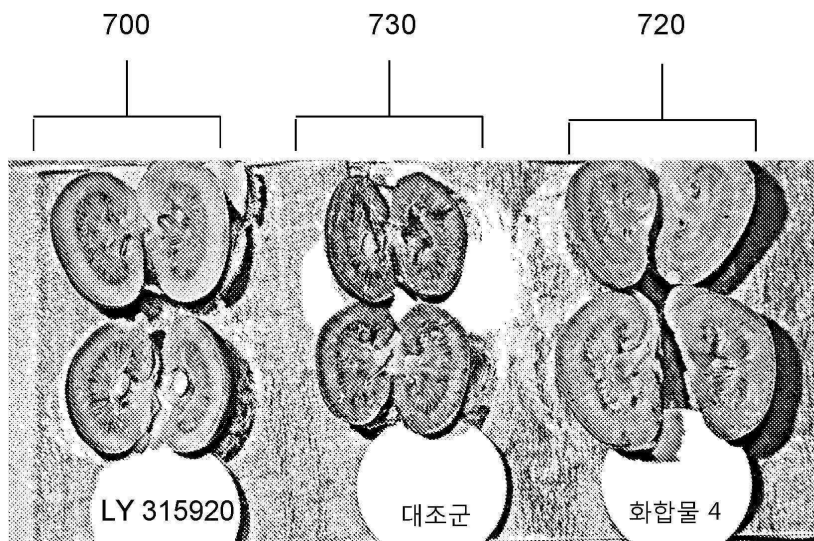
도면5b



도면6



도면7



도면8

