



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0116298
(43) 공개일자 2018년10월24일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/704 (2006.01)
 A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 9/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/352 (2013.01)
 A61K 31/704 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7025265
 (22) 출원일자(국제) 2017년02월03일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2018년08월31일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2017/016582
 (87) 국제공개번호 WO 2017/136774
 국제공개일자 2017년08월10일
 (30) 우선권주장
 62/291,480 2016년02월04일 미국(US)
 62/348,102 2016년06월09일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 스텔 셀 테라노스틱스 인코포레이티드
 미국 캘리포니아주 94063 레드우드 시티 640 갤버스턴 드라이브
 카펠라 바이오사이언스 인코포레이티드
 미국 캘리포니아주 94301 펠로앨토 스위트 230 550 해밀턴 애비뉴</p> <p>(72) 발명자
 암스트롱 크리스토퍼 지.
 미국 위스콘신주 53562 매디슨 3625 펠로쉽 로드
 킴 케빈 제이.
 미국 캘리포니아주 94025 멘로 파크 아파트먼트 지 825 라이브 오크 애버뉴
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인아주김장리</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 116 항

(54) 발명의 명칭 **화학요법 유도 심장독성에 대응하기 위한 약제학적 조성물 및 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 심장독성, 특히 암치료 또는 다른 요법에 의해 유도된 심장독성을 저감 또는 제거하기 위한 방법 및 약제학적 조성물을 제공한다. 몇몇 경우에, 상기 방법 및 조성물은 안트라사이클린 치료에 의해 초래된 심장독성을 예방 또는 저감시킨다. 본 명세서에서 제공되는 방법은 종종 암 약물 또는 기타 치료의 투여와 함께 미리 세틴, 트라이세틴, 로비넥틴, 피세틴, 비텍신, 케르세틴, 다이하이드로로비넥틴, 카엠프페콜, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및 미리시트린과 같은 보호제를 투여하는 단계를 포함한다. 이들은 텍스타족산과 조합하여 보호제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 조성물은 다른 보호제와 또는 암치료제(예컨대, 안트라사이클린 약물)와 보호제의 공동 제형을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 9/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

팜 리사 마리아 루시아

미국 캘리포니아주 94401 샌 마테오 아파트먼트
417 338 사우스 프리몬트 스트리트

박 은혜

미국 캘리포니아주 94607 오클랜드 넘버1001 222
브로드웨이

종 중

미국 매사추세츠주 02043 힙햄 7 이스트게이트 레
인

후양 관이

미국 캘리포니아주 94555 프리몬트 4802 가넷 커먼

우 조셉 씨.

미국 캘리포니아주 94306 팰로앨토 444 샌 안토니
오 로드 넘버11에이

엘머 시드니 폴

미국 캘리포니아주 94301 팰로앨토 스위트 230 550
해밀턴 애버뉴

비스티크리지 비윌

미국 캘리포니아주 94303 팰로앨토 1726 에지우드
드라이브

카다그 엘튼 마이클 지.

미국 워싱턴주 98103 시애틀 에번스턴 애버뉴 노스
넘버5

프리맨 토마스 버나드

미국 캘리포니아주 94066 샌 브루노 311 샌 브루노
애버뉴 이스트

룸 팩 이

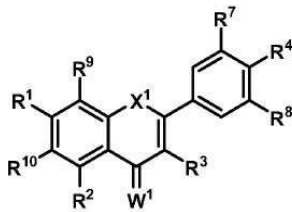
미국 캘리포니아주 94303 팰로앨토 1726 에지우드
드라이브

명세서

청구범위

청구항 1

항암제 및 하기 화학식 1에 따른 보호제 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물:



화학식 1

식 중,

X^1 은 CR^5R^6 , NR^5 , O, S, C=O, 또는 C=S이고;

각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아실, 아실옥시, 카복실산, 에스터, 아민, 아마이드, 카보네이트, 카바메이트, 나이트로, 티오에터, 티오에스터, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이되, 이들 중 임의의 것은 치환된 또는 비치환된, 할로젠, 하이드록실, 설퍼드릴, 나이트로, 나이트로소, 사이아노, 아지도, 또는 H이며;

R^4 , R^7 및 R^8 은 알콕시, 하이드록실 또는 H이고;

W^1 은 O 또는 S이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X^1 은 O 또는 S이고;

각각의 R^{11} , R^2 , R^3 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 할로젠, 하이드록실, 설퍼드릴, 나이트로, 나이트로소, 사이아노, 아지도, 또는 H이며;

그리고

각각의 R^4 , R^7 및 R^8 은 알콕시, 하이드록실 또는 H인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

X^1 은 O이고;

각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 할로젠, 하이드록실, 설퍼드릴, 나이트로, 나이트로소, 사이아노, 아지도, 또는 H이며;

그리고

각각의 R^4 , R^7 및 R^8 은 알콕시, 하이드록실 또는 H인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

X^1 은 O이고;

각각의 R^1 , R^2 , 및 R^3 은 독립적으로 하이드록실 또는 H이며;

각각의 R^9 및 R^{10} 은 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 H이고;

R^4 는 하이드록실이며; 그리고

R^7 및 R^8 은 메톡시, 하이드록실 또는 H인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

X^1 은 O이고;

R^1 은 하이드록실이며;

각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 하이드록실 또는 H이고;

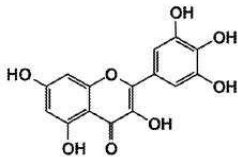
R^9 및 R^{10} 은 H이며;

R^4 는 하이드록실이고; 그리고

R^7 및 R^8 은 하이드록실 또는 H인, 약제학적 조성물.

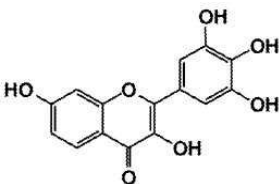
청구항 6

제5항에 있어서, 상기 보호제는 미리세틴이고 그리고 하기 화학식에 따른 화합물인, 약제학적 조성물:



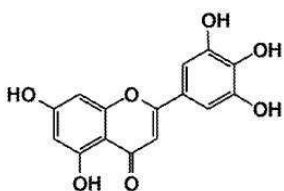
청구항 7

제5항에 있어서, 상기 보호제는 로비넥틴이고 그리고 하기 화학식에 따른 화합물인, 약제학적 조성물:



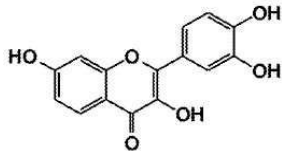
청구항 8

제5항에 있어서, 상기 보호제는 트라이세틴이고 그리고 하기 화학식에 따른 화합물인, 약제학적 조성물:

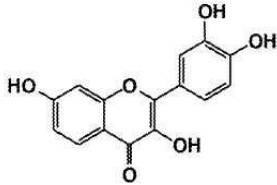


청구항 9

제5항에 있어서, 상기 보호제는 피세틴이고 그리고 하기 화학식에 따른 화합물인, 약제학적 조성물:



또는



청구항 10

제1항에 있어서, 상기 보호제는 미리세틴, 비택신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 보호제는 카엠프페롤(kaempferol) 또는 케르세틴(quercetin)인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 정제인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 액체 조성물인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 캡슐, 겔 캡슐, 또는 리포솜인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 보호제는 토포아이스머라제 II α 및 β 저해제인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 적어도 10mg의 적어도 1종의 보호제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 적어도 50mg의 적어도 1종의 보호제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 적어도 100mg의 상기 보호제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 적어도 200mg의 적어도 1종의 보호제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 0.1mg 내지 50mg의 화학식 1의 적어도 2종의 보호제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제는 안트라사이클린 또는 이의 염인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 발루비신인, 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 독소루비신인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 에피루비신인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제는 단백질 키나제 저해제인, 약제학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 단백질 키나제 저해제는 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 카필조밋, 세리티닙, 코비메타닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오시머티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 폐갑타닙, 포나티닙, 레고라페닙, 룩솔리티닙, 시롤리무스, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 토파시티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙 또는 비스모데깁인, 약제학적 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제는 보르테조밋인, 약제학적 조성물.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 단백질 키나제 저해제는 티로신 키나제 저해제인, 약제학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 티로신 키나제 저해제는 소라페닙, 수니티닙, 보수티닙, 게피티닙, 다사티닙, 다브라페닙, 베무라페닙, 이마티닙, 라파티닙, 메실레이트 및 닐로티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 티로신 키나제 저해제는 소라페닙인, 약제학적 조성물.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 티로신 키나제 저해제는 수니티닙인, 약제학적 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제는 생물학적 제제인, 약제학적 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 생물학적 제제는 항체인, 약제학적 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 항체는 아도트라스투주맙애탄신, 알렘투주맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌톡시맙 베도틴, 카투막소맙, 세톡시맙, 켄투주맙, 오조가미신, 이브리투모맙, 티옥세탄, 이필리무맙, 네시투무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 펌브롤리주맙, 퍼투주맙, 라무시루맙, 리톡시맙, 토시투모맙-I131, 또는 트라스투주맙인, 약제학적 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 항체는 트라스투주맙인, 약제학적 조성물.

청구항 36

제1항에 있어서, 제2 보호제를 더 포함하되, 상기 제2 보호제는 텍스라족산인, 약제학적 조성물.

청구항 37

암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 38

대상체에서 항암제 또는 생물학적 제제에 의해 유도된 심장독성을 예방, 저감 또는 제거하기 위한 방법으로서, 유효량의 화학식 1에 따른 적어도 1종의 보호제 및 상기 항암제 또는 생물학적 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함으로써, 상기 대상체에서 상기 화학요법 약물 또는 생물학적 제제에 의해 유도된 상기 심장독성을 예방, 저감 또는 제거하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 항암제 또는 생물학적 제제는 상기 화학식 1에 따른 적어도 1종의 보호제의 상기 투여 전에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 화학식 1에 따른 적어도 1종의 보호제의 상기 투여에 이어서 상기 대상체에게 상기 항암제 또는 생물학적 제제가 투여되는, 방법.

청구항 41

제38항에 있어서, 상기 항암제 또는 생물학적 제제는 상기 화학식 1에 따른 적어도 1종의 보호제와 동시에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 42

제38항에 있어서, 상기 항암제 또는 생물학적 제제와 상기 적어도 1종의 보호제는 1종의 액체 조성물로 제형화되는, 방법.

청구항 43

제38항에 있어서, 상기 항암제 또는 생물학적 제제 및 상기 적어도 1종의 보호제는 정제로 제형화되는, 방법.

청구항 44

제38항에 있어서, 상기 적어도 1종의 보호제는 경구 투여되는, 방법.

청구항 45

제38항에 있어서, 상기 적어도 1종의 보호제는 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 46

제38항에 있어서, 상기 대상체는 암을 앓고 있는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 대상체는 인간 대상체인, 방법.

청구항 48

제46항에 있어서, 상기 암은 방광암, 골암, 뇌종양, 유방암, 식도암, 결장직장암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 골수종, 난소암, 전립선암, 육종, 위암, 또는 갑상선암인, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 암은 백혈병인, 방법.

청구항 51

제48항에 있어서, 상기 암은 육종인, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 육종은 카포시 육종인, 방법.

청구항 53

제38항에 있어서, 상기 항암제는 단백질 키나제 저해제인, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 단백질 키나제 저해제는 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 카필조밍, 세리티닙, 코비메타닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 에블로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오시머티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 폐갑타닙, 포나티닙, 레고라페닙, 룩솔리티닙, 시롤리무스, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 토파시티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙 또는 비스모데깁인, 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 단백질 키나제 저해제는 티로신 키나제 저해제, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 티로신 키나제 저해제는 소라페닙, 수니티닙, 보수티닙, 게피티닙, 다사티밍, 다브라페닙, 베무라페닙, 이마티닙, 라파티닙, 메실레이트 및 닐로티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 티로신 키나제 저해제는 소라페닙인, 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 상기 티로신 키나제 저해제는 수니티닙인, 방법.

청구항 59

제38항에 있어서, 상기 항암제는 프로테아좀 저해제(예컨대, 보르테조밍)인, 방법.

청구항 60

제38항에 있어서, 상기 항암제는 생물학적 제제인, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 생물학적 제제는 항체인, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 항체는 아도트라스투주맙엠탄신, 알렘투주맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌톡시맙 베도틴, 카툼악소맙, 세톡시맙, 켄투주맙, 오조가미신, 이브리투모맙, 티옥세탄, 이필리무맙, 네시투무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 펌브롤리주맙, 퍼투주맙, 라무시루맙, 리톡시맙, 토시투모맙-I131, 또는 트라스투주맙인, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 항체는 트라스투주맙인, 방법.

청구항 64

제38항에 있어서, 제2 보호제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 제2 보호제는 텍스라족산인, 방법.

청구항 66

제38항에 있어서, 상기 화학식 1에 따른 적어도 1종의 보호제는 상기 항암제 또는 생물학적 제제의 투여 전 적어도 24시간에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 67

제38항에 있어서, 상기 화학식 1에 따른 적어도 1종의 보호제는 상기 항암제 또는 생물학적 제제의 투여 전 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 6, 7, 9, 10, 11 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 48시간에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 68

제38항에 있어서, 상기 화학식 1에 따른 적어도 1종의 보호제는 상기 항암제 또는 생물학적 제제와 동시에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 69

제38항에 있어서, 상기 화학식 1에 따른 적어도 1종의 보호제는 상기 항암제 또는 생물학적 제제의 상기 대상체에 투여 후 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 6, 7, 9, 10, 11 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 48시간에 투여되는, 방법.

청구항 70

제38항에 있어서, 상기 화학식 1에 따른 적어도 1종의 보호제는 상기 항암제 대 상기 보호제의 적어도 1:5 단위의 몰비로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 71

제38항에 있어서, 상기 적어도 1종의 보호제는 토포아이소머라제 II α 또는 β 저해제인, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 적어도 1종의 보호제는 토포아이소머라제 II α 및 토포아이소머라제 β 저해제인, 방법.

청구항 73

제38항에 있어서, 상기 항암제는 안트라사이클린 또는 이의 염인, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 발루비신인, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 독소루비신인, 방법.

청구항 76

제74항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 에피루비신인, 방법.

청구항 77

제74항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 이다루비신인, 방법.

청구항 78

제74항에 있어서, 상기 적어도 1종의 보호제는 토포아이소머라제 II α 또는 β 저해제인, 방법.

청구항 79

제38항에 있어서, 상기 적어도 1종의 보호제는 미리세틴, 비택신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 80

암을 치료하고 1종 이상의 항암제로부터의 심장독성을 예방하는 방법으로서,

(a) 암을 앓고 있고 그리고 대상체에서 심장독성을 유발하는 것으로 알려진 화학요법 약물 또는 생물학적 제제를 공급받고 있는 상기 대상체에게 상기 화학요법 약물 또는 생물학적 제제를 투여하는 단계; 및

(b) 상기 대상체에게 유효량의 화학식 1에 따른 보호제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계로서, 상기 보호제는 상기 대상체에서 상기 심장독성을 예방, 저감 또는 제거하는, 상기 보호제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 화학요법 약물은 안트라사이클린 또는 이의 염인, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 발루비신인, 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 독소루비신인, 방법.

청구항 84

제82항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 에피루비신인, 방법.

청구항 85

제82항에 있어서, 상기 안트라사이클린은 이다루비신인, 방법.

청구항 86

제80항에 있어서, 상기 보호제는 토포아이소머라제 II 저해제인, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 보호제는 토포아이소머라제 II α 또는 β 저해제인, 방법.

청구항 88

제80항에 있어서, 상기 보호제는 미리세틴, 비택신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시폴라본 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 89

제80항에 있어서, 상기 대상체는 인간 대상체인, 방법.

청구항 90

제80항에 있어서, 상기 암은 방광암, 골암, 뇌종양, 유방암, 식도암, 결장직장암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 골수종, 난소암, 전립선암, 육종, 위암, 또는 갑상선암인, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.

청구항 92

제90항에 있어서, 상기 암은 백혈병인, 방법.

청구항 93

제90항에 있어서, 상기 암은 육종인, 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 육종은 카포시 육종인, 방법.

청구항 95

제80항에 있어서, 상기 인간 대상체는 심장 병태를 갖거나 또는 심장 병태를 가진 병력을 갖는, 방법.

청구항 96

제80항에 있어서, 상기 심장독성은 심장 조직 손상, 전기생리학적 기능장애, 미토콘드리아 독성, 세포자멸사 및 산화적 스트레스를 포함하는, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 심장독성은 심장 조직 손상인, 방법.

청구항 98

제80항에 있어서, 상기 화학요법 약물은 단백질 키나제 저해제인, 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 상기 단백질 키나제 저해제는 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 카필조밋, 세리티닙, 코비메타닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오시머티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 폐갑타닙, 포나티닙, 레고라페닙, 록솔리티닙, 시롤리무스, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 토파시티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙 또는 비스모데깁인, 방법.

청구항 100

제80항에 있어서, 상기 단백질 키나제 저해제는 티로신 키나제 저해제인, 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 티로신 키나제 저해제는 소라페닙, 수니티닙, 보수티닙, 게피티닙, 다사티닙, 다브라페닙, 베무라페닙, 이마티닙, 라파티닙, 메실레이트 및 닐로티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 티로신 키나제 저해제는 소라페닙인, 방법.

청구항 103

제101항에 있어서, 상기 티로신 키나제 저해제는 수니티닙인, 방법.

청구항 104

제80항에 있어서, 상기 항암제는 프로테아좀 저해제(예컨대, 보르테조미드)인, 방법.

청구항 105

제80항에 있어서, 상기 생물학적 제제는 항체인, 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 상기 항체는 아도트라스투주맙애탄신, 알렘투주맙, 베마시주맙, 블리나투모맙, 브렌독시맙 베도틴, 카툼악소맙, 세톡시맙, 켄투주맙, 오조가미신, 이브리투모맙, 티옥세탄, 이필리루맙, 네시투무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 펌브롤리주맙, 퍼투주맙, 라무시루맙, 리톡시맙, 토시투모맙-I131, 또는 트라스투주맙인, 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 항체는 트라스투주맙인, 방법.

청구항 108

제80항에 있어서, 상기 대상체는 상기 보호제의 투여 후에 감소된 QTc 간격을 갖는, 방법.

청구항 109

제80항에 있어서, 상기 화학요법 약물과 상기 화학식 1의 보호제는 상기 대상체에게 동시에 투여되는, 방법.

청구항 110

제80항에 있어서, 상기 화학요법 약물과 상기 화학식 1의 보호제는 상기 대상체에게 차례로 투여되는, 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 보호제는 상기 화학요법 약물의 투여 전에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 112

제110항에 있어서, 상기 보호제는 상기 화학요법 약물의 투여 후에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 113

대상체에서 장기 손상을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 안트라사이클린, 티로신 키나제 저해제, 또는 트라스투주맙 중 적어도 1종을 포함하는 항암제를 공급받고 있는 대상체에게 유효량의 화학식 1의 보호제를 투여하는 단계를 포함하는, 장기 손상을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 114

대상체에서 장기 손상 또는 심부전을 예방하는 방법으로서, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택된 유효량의 보호제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 장기 손상 또는 심부전을 예방하는 방법.

청구항 115

키트로서,

a. 미리세틴, 비택신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택된 보호제; 및

b. 화학요법 약물 또는 생물학적 제제를 포함하되,

상기 화학요법 약물 또는 상기 생물학적 제제는 심장독성을 유발하는, 키트.

청구항 116

제115항에 있어서, 텍스라족산을 더 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제62/291,480호(출원일: 2016년 2월 4일) 및 미국 가출원 제62/348,102호(출원일: 2016년 6월 9일)의 우선권을 주장하며, 이들은 각각 모든 목적을 위하여 이들의 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다.

배경 기술

[0003] 심장독성 및 올혈성 심부전은 종양학적 요법의 심각한 부작용이며, 가장 눈에 띄는 것은 매년 백만명이 넘는 환자와 전체 소아 암환자의 절반에게 투여되는 안트라사이클린을 포함한다. 불리한 심장 부작용이 또한 단백질 키나제를 표적화하는 항체-기반 생물학 및 단백질 키나제 저해제로 치료된 환자에서 관찰된다. 심부전 비율의 특정 감소는 최대 용량의 안트라사이클린을 캐핑(capping)함으로써 그리고 이들의 투여 스케줄을 변화시킴으로써 달성되었지만, 이들은 모두 이러한 항암제의 치료적 잠재성을 심하게 제한한다. 암 약물의 심장독성은 또한 기존의 심장 병태를 지니는 환자가 치료를 받는 것을 불가능하게 할 수도 있다.

[0004] 안트라사이클린은 일반적으로 안트라센의 구조핵을 갖는 화합물의 부류이다. 이것은 종종 고도로 효과적인 화학요법제이고, 따라서 백혈병, 림프종, 유방암, 자궁암, 난소암, 방광암, 및 폐암을 비롯하여 많은 암의 치료에 사용되고 흔히 소아 암치료 요법에 사용된다. 몇몇 안트라사이클린 약물은 독소루비신, 다우노루비신, 이다루비신 및 에피루비신을 포함한다. 정확한 기전은 아직 검증되어 있지 않을 수 있지만, 안트라사이클린은 DNA 및 RNA 합성을 저해하고; 산화환원 주기를 통해 유리 라디칼 형성을 촉진시키는 한편 수퍼옥사이드의 하이드록실 라디칼로의 전환을 촉진시키며; 토포아이스오머라제(topoisomerase)(예컨대, 토포아이스오머라제 II α 및/또는 II β)를 저해하고; 그리고 개방 염색체 영역으로부터 히스톤을 추방시킴으로써 작용하는 것으로 보고된 바 있다.

[0005] 안트라사이클린 사용의 공통적인 부작용은 심장독성과 연관되며, 이것은 용량 의존적이고 또한 노출 누적에 기인될 수 있다. 심장독성은, 몇몇 경우에, 안트라사이클린의 대사 동안 산화환원 순환을 통한 독성 반응성 산소종의 형성과, 토포아이스오머라제 II의 저해에 의해 초래된 이중 가닥 DNA 파괴의 형성에 기인될 수 있다. 반응성 산소종(ROS)은 세포자멸사 경로를 활성화시킬 수 있어, 암세포와 정상 세포 둘 다에서 세포사를 유발할 수 있다. 심근세포는 산화적 스트레스에 민감할 수 있다. 심장 미토콘드리아는 안트라사이클린 및 안트라사이클린-철 착물에 의해 용이하게 손상될 수 있고, 이러한 착물은 내부 미토콘드리아막 중에 고농도로 존재하는 이음이온성(dianionic) 인지질 인지질 카디올리핀에 대한 높은 친화도를 갖는다.

[0006] 몇몇 단백질 키나제 저해제-포함 소분자 및 생물학적 저해제는 또한 심장독성을 초래할 수 있다. 단백질 키나제 저해제는 단백질 키나제의 활성도를 저해하고 암치료에 사용될 수 있는 넓은 부류의 화합물이다. 티로신 키나제는 세포 성장을 포함하는 광범위한 세포 기능(예컨대, 상피세포 성장 인자("EGFR"))을 조절하고 조절장애는 소정 형태의 암을 초래할 수 있다. 이러한 티로신 단백질 키나제의 저해는 주어진 단백질 키나제의 ATP 포켓에 결합하는 소분자를 사용하여, 표적 단백질의 인산화의 촉매화를 차단함으로써 달성될 수 있다. 소분자는 (1) 심장 세포에서 또한 역활하는 키나제를 선택적으로 저해함으로써(예컨대, 표적 적중 부작용); (2) 동일 경로에서 다수의 키나제를 표적화함으로써(예컨대, 표적외 키나제에 영향을 미침으로써); 그리고 (3) 심장 기능에서 역활하

는 비-키나제 표적을 저해함으로써 심장독성을 유발할 수 있고; 소분자는 또한 상이한 기전을 통해서 심장독성을 유발시킬 수 있다. TKI 저해제, 예컨대, 이마티닙 메실레이트(글리벡(Gleeve)(등록상표)), 닐로티니(Nilotinib)(타시그나(Tasigna)(등록상표)), 소라페닙(낙사바르(Nexavar)(등록상표)), 수니티닙(수텐트(Sutent)(등록상표)) 및 다사티닙(스프리콘(Sprycel)(등록상표))의 심장독성은 이미 보고된 바 있다(Chu *et al.*, Lancet (2007) 370:2011-2019; Xu *et al.*, Hematol Rev. (2009) Mar; 1(1): e4; Kerketta *et al.*, Nature Medicine (2006) 12:908-916).

[0007] 단백질 키나제 활성도는 또한 수용체 단백질 키나제에 대한 단클론성 항체와 같은 생물학적 약물에 의해 저해될 수 있다. 이들 치료제는 수용체 단백질 키나제가 활성화되는 것을 방지함으로써 효능을 발휘할 수 있고, 일반적으로 높은 특이성을 갖는 세포 표면 항원을 결합시킬 수 있다. 수개의 단클론성 항체가 심장 기능에 중요한 역할을 하는 수용체 단백질을 표적화하고, 따라서 그 결과로서 심장독성을 유발할 수 있다. 트라스투주맙 및 베바시주맙은 심장독성(예컨대, 심장 조직 손상, 전기생리학적 기능장애, 미토콘드리아 독성, 세포자멸사, 또는 산화적 스트레스에 기인하는 심부전)을 유발할 수 있는 단클론성 항체의 예이다. 프로테아좀 저해제 화학요법 화합물(예컨대, 보르테조미드)은 또한 심장독성 및 심부전과 연관된 것으로 알려져 있다.

[0008] 현재, 비스다이옥소페라진 텍스라죽산(DEX)이 항암제를 공급받고 있는 암환자에서 심장독성 및 심부전의 발생을 저감시키기 위하여 승인된 유일한 약물이다. DEX는, 이의 임상 효과에도 불구하고, 오로지 300 내지 500 mg/m²의 독소루비신 또는 에피루비신과 같은 안트라사이클린의 축적된 용량을 이미 공급받았던 전이성 유방암을 지닌 환자의 치료를 위하여 승인되어 있다. DEX는 어린이 및 청소년에서의 사용이 승인되지 않았으며, 암 이후의 나중 생활에서 안트라사이클린-치치된 어린 아이들에서 심부전의 높은 발생률의 보고를 발견하는 것은 특히 비판적이다. 또한, 제한된 적응증 승인 및 사용은 또한 DEX의 단점의 증거이며, 이러한 단점은 안트라사이클린의 항종양 효능을 간섭하는 점, 부차적인 악성 종양을 유도하는 것 및 혈액 및 골수 장애를 초래하는 것을 포함한다.

[0009] 많은 암 요법이 심장 기능에 영향을 미치는 심각한 영향을 고려할 때, 안트라사이클린, 단백질 키나제 저해제(예컨대, 티로신 키나제 저해제), 프로테아좀 저해제 및 기타 암치료에 의해 유발된 심장독성을 예방, 완화 또는 제거하는 효과적인 약물을 개발하기 위한 명백한 임상적 필요성이 존재한다. 특히 중요한 것은 암 약물의 항암 작용을 상당히 간섭하는 일 없이 암 약물-유도 심장독성을 예방하거나 저감시키는 약물의 개발이다. 또한 중요한 것은 호중구감소증과 같은 심각한 부작용을 유발하지 않거나, 심장 문제를 악화시키지 않거나, 또는 부차적인 악성 종양의 위험을 증가시키지 않는 심장보호 약물의 개발이다. 이들 잠재적인 약물은, 암환자에서 잠재적인 심장 손상을 보호함으로써뿐만 아니라 최대 항암 효과를 달성하도록 최적화된 화학요법 용량을 가능하게 함으로써 기존의 암 요법을 상당히 개선시킬 것이다.

발명의 내용

[0010] 도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 일반적으로 환자에게 암치료 및 보호제를 동시 투여함으로써 환자에서 암치료-유도된 심장독성을 저감시키는 방법을 도시한다.

[0012] 도 2는 일반적으로 암치료, 텍스라죽산(DEX), 및 보호제의 동시 투여를 도시한다.

[0013] 도 3은 치료 후 3일에 인간 유도 만능 줄기세포-유래 심근세포(iPSC-CM)에서 세포 생존에 대한 모의 치료, 독소루비신(DOX), 미리세틴, 또는 독소루비신과 미리세틴의 동시 투여의 효과를 도시한다.

[0014] 도 4A 내지 B는 치료 후 2일에 인간 유도 만능 줄기세포-유래 심근세포(iPSC-CM)에서 미토콘드리아 건강에 대한 독소루비신(DOX)(4A), 또는 독소루비신과 미리세틴(4B)의 동시 투여의 효과를 도시한다.

[0015] 도 5는 치료 후 3일에 인간 유도 만능 줄기세포-유래 심근세포(iPSC-CM)에서 모의 치료, 독소루비신, 또는 독소루비신과 미리세틴의 동시 투여의 효과를 도시한다.

[0016] 도 6A 내지 C는 도 3에 도시된 실험에 대한 원시 데이터(6A) 또는 정규화된 데이터(6B), 또는 도 5(6C)에 도시된 실험에 대한 원시 데이터를 제공하는 차트를 도시한다.

[0017] 도 7A 내지 C는 치료 후 3일에 인간 유도 만능 줄기세포-유래 심근세포(iPSC-CM)에서 증가된 농도에서 독소루비신-유도 세포자멸사에 대한 미리세틴(7A), 미리시트린/미리세틴(7B), 또는 다이하이드로미리세틴(7C)의 효과를 도시한다.

- [0018] 도 8은 72시간 동안 독소루비신의 증가된 농도에서 독소루비신(DOX)-유도 심장독성에 대한 미리세틴(MYR; 100 μ M)의 보호 효과를 예시한 그래프이다. Y-축, 세포 생존의 퍼센트; 그리고 X-축, DOX의 농도 증가.
- [0019] 도 9는 0.5 μ M의 독소루비신(DOX)으로 처리된, 즉, 치료된 인간 유도 만능 줄기세포-유래 심근세포의 미리세틴(MYR; 원) 및 텍스라죽산(DEX; 사각형)의 농도 증가(X-축)에 따른 구제(rescue) 퍼센트를 예시한 그래프이다.
- [0020] 도 10은 48시간 치료 후 모의 처리, DOX(0.5 μ M), DOX + DEX(100 μ M), 또는 DOX + MYR(100 μ M)에 대한, 심박동수(분당; 좌측 패널), 지속 기간(초 단위; 중앙 패널) 및 피크 높이(임의 단위; 우측 패널)의 스케일로 표현된, 심근세포의 독소루비신(DOX)-유도 수축능 기능이상에 대한 미리세틴의 보호 효과를 도시한다.
- [0021] 도 11은 세포의 대표적인 화상(좌측) 및 각 조건(우측)에 대해서 정량화된 γ H2AX-양성 세포의 퍼센트로 제시된, 48시간 치료 후에 측정된, DMSO, DOX 단독(0.5 μ M), DOX + DEX (100 μ M), 또는 DOX + MYR(100 μ M)로 치료된 인간 iPSC-유래 심근세포에서 DOX-유도 DNA 이중 가닥 파손에 대한 미리세틴(MYR)의 효과를 도시한다.
- [0022] 도 12는 모의 치료된(DMSO; 좌측), DOX 단독(0.5 μ M; 중앙), 또는 DOX + MYR(100 μ M; 우측)에 대한 대표적인 화상에 도시된 독소루비신(DOX)-유도 근섬유분절 파괴(sarcomere disruption)에 대한 미리세틴(MYR)의 보호 효과를 도시한다.
- [0023] 도 13은 텍스라죽산(DEX)과 비교해서 토포아이스머라제 II α 및 β (TOPOII α 및 TOPOII β)의 저해에 대한 미리세틴(MYR)의 보호 효과를 도시한다.
- [0024] 도 14는 그래프(상부) 및 대표적인 화상(하부)으로 예시된 TOPOII β 단백질 분해에 대한 미리세틴(MYR) 및 텍스라죽산(DEX)의 효과를 도시한다.
- [0025] 도 15는 데칸테네이션 겔(decatenation gel)에서 예시된 바와 같이 토포아이스머라제 II β (TOPOII β) 효소 저해 및 이의 상대 역가에 대한 미리세틴(MYR) 및 다이하이드로미리세틴(DHM)의 효과를 예시한 도면(상부) 및 그래프(하부).
- [0026] 도 16은 DOX-유도 세포사로부터 심근세포의 구제 시 MYR 및 DHM의 상대 역가를 예시한 그래프이다.
- [0027] 도 17은 DOX-유도 이중 가닥 파손으로부터 심근세포의 구제 시 MYR 및 DHM의 상대 역가를 예시한 그래프이다.
- [0028] 도 18은 DOX 단독 또는 DOX + MYR으로 치료된 심근세포에서 입증되는 바와 같은 TOPOII α (우측) 및 TOPOII β (좌측)의 RNA 발현 수준에 대한 MYR의 효과를 예시한 그래프이다.
- [0029] 도 19는 에피루비신(EPI; 좌측) 및 이다루비신(IDA; 우측)-유도 세포독성으로부터 심근세포를 보호함에 있어서 미리세틴(MYR)의 역가를 예시한 2개의 그래프를 도시한다.
- [0030] 도 20은 수니티닙(SUN)-유도 세포사에 대한 미리세틴(MYR)의 효과를 예시한 그래프이다.
- [0031] 도 21은 소라페닙(SOR)-유도 수축 기능장애에 대한 미리세틴(MYR)의 효과를 예시한 그래프이다.
- [0032] 도 22는 보르테조밍(BOR)-유도 세포사에 대한 미리세틴(MYR)의 효과를 예시한 그래프이다.
- [0033] 도 23은 DOX의 항암 활성도에 대한 미리세틴(MYR)의 효과 결여를 예시한 그래프이다.
- [0034] 도 24는 구획 단축률(fractional shortening)(좌측) 및 구출 분획(ejection fraction)(우측)의 퍼센트로 측정된 마우스 내 DOX-유도 수축 기능장애에 대한 MYR의 효과를 도시한다.
- [0035] 도 25는 인간 유도 만능 줄기세포로부터 유도된 심근세포 내 미토콘드리아 독성에 대한 DOX, DEX 및 각종 보호제의 효과를 도시한다.
- [0036] 도 26은 인간 유도 만능 줄기세포로부터 유도된 심근세포에서의 세포자멸사에 대한 DOX, DEX 및 각종 보호제의 효과를 도시한다.
- [0037] 도 27A 내지 도 27D는 인간 유도 만능 줄기세포-유도 심근세포에서 미토콘드리아 건강에 대한 모의 치료(27A), DEX(27B), 독소루비신과 텍스라죽산(27C)의 동시 투여, 또는 독소루비신과 비텍신(27D)의 동시 투여에 대한 효과를 도시한다.
- [0038] 도 28A 내지 도 28B는 3-일 시간 기간(좌측)에 걸친, 또는 30-시간 시점(우측)에서의 인간 유도 만능 줄기세포-유래 심근세포 내 전기생리학적 활성도에 대한, DOX, 또는 각종 농도의 비텍신(VIT)과 함께 DOX의 동시 투여의 효과를 도시한다.

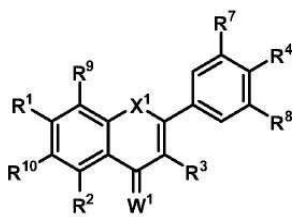
[0039] 도 29A 내지 도 29B는 MDA-MB-231 전이성 유방암 세포에서의 생존능에 대한 카엠프페롤(kaempferol)(KAE; 좌측) 및 비텍신(VIT; 우측)과 독소루비신의 동시 투여의 효과를 도시한다.

[0040] **간단한 요약**

[0041] 본 개시내용은 안트라사이클린, 단백질 키나제 저해제 및/또는 생물학적 제제로 치료된 환자에서 심장을 보호하고 심부전을 예방하기 위한 조성물, 키트, 및 방법을 제공한다. 화학요법 하에 암환자에서 심부전을 부분적으로 파괴할 위험을 최소화함으로써, 통상의 암치료가 본 명세서에 기재된 발명에 의해 개선된 효능 및 안전성을 달성할 수 있다.

[0042] 조성물은 항암제와 함께 또는 항암제 없이 1종 이상의 보호제를 포함한다. 키트는 종종 1종 이상의 보호제와, 때때로 항암제 또한 포함한다. 방법은 암치료를 포함하는 약물 또는 기타 요법에 의해 유도된 심장독성을 저감, 예방 또는 제거하는 방법을 포함한다.

[0043] 몇몇 양상에 있어서, 본 개시내용은 화학식 1에 따른 보호제 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:



화학식 1

[0044] 식 중,
[0045]

[0046] X^1 은 CR^5R^6 , NR^5 , O, S, C=O, 또는 C=S이고;

[0047] 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아실, 아실옥시, 카복실산, 에스터, 아민, 아마이드, 카보네이트, 카바메이트, 나이트로, 티오에터, 티오에스터, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 당당류, 아릴, 또는 헤테로아릴이되, 이들 중 임의의 것은 치환된 또는 비치환된, 할로젠, 하이드록실, 설퍼드릴, 나이트로, 나이트로소, 사이아노, 아지도, 또는 H이며;

[0048] R^4 , R^7 및 R^8 은 알콕시, 하이드록실 또는 H이고;

[0049] W^1 은 O 또는 S이다.

[0050] 몇몇 양상에 있어서, X^1 은 O 또는 S일 수 있고; 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 알콕시, 사이클로알킬, 할로젠, 하이드록실, 설퍼드릴, 나이트로, 나이트로소, 사이아노, 아지도, 또는 H일 수 있으며; 그리고 각각의 R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 알콕시, 하이드록실 또는 H일 수 있다.

[0051] 몇몇 양상에 있어서, X^1 은 O이고; 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 알콕시, 사이클로알킬, 할로젠, 하이드록실, 설퍼드릴, 나이트로, 나이트로소, 사이아노, 아지도, 또는 H일 수 있고; 그리고 각각의 R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 알콕시, 하이드록실 또는 H일 수 있다.

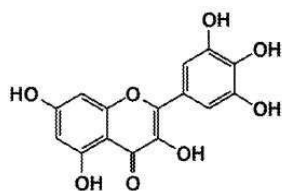
[0052] 또 다른 양상에 있어서, X^1 은 O이고; 각각의 R^1 및 R^2 는 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있고; 각각의 R^3 , R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 또는 H일 수 있으며; R^4 는 하이드록실이고; 그리고 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있다.

[0053] 또 다른 양상에 있어서, X^1 은 O이고; R^1 은 하이드록실이며; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있고; R^9 및 R^{10} 은 H이며; R^4 는 하이드록실이고; 그리고 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있다.

[0054] 또 다른 양상에 있어서, X^1 은 O이고; R^1 은 하이드록실이며; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있고; R^9 은 헤테로사이클릴 또는 H일 수 있으며; R^{10} 은 H이고; R^4 는 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있으며; 그리고 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있다.

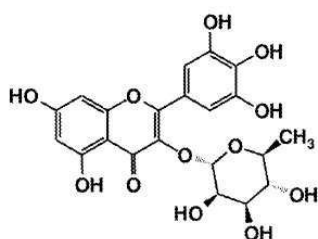
[0055] 또 다른 양상에 있어서, X^1 은 O이고; R^1 은 하이드록실이며; 각각의 R^2 및 R^9 은 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있고; R^3 은 사이클로알킬, 하이드록실 또는 H일 수 있으며; R^{10} 은 H이고; R^4 는 하이드록실이며; 그리고 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있다. 일 실시형태에서, R^3 중 사이클로알킬은 단당류일 수 있다.

[0056] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 미리세틴을 포함할 수 있고, 하기 화학식에 따른 화합물이다.



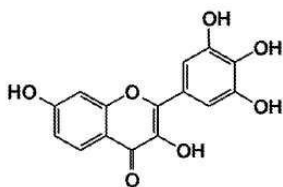
[0057]

[0058] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 미리세트린/미리시트린을 포함할 수 있고, 하기 화학식에 따른 화합물이다.



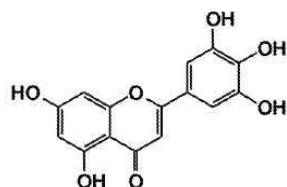
[0059]

[0060] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 로비넥틴을 포함할 수 있고, 하기 화학식에 따른 화합물이다.



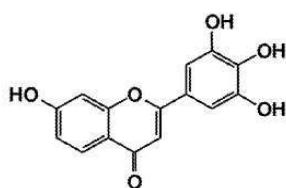
[0061]

[0062] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 트라이세틴을 포함할 수 있고, 하기 화학식에 따른 화합물이다.



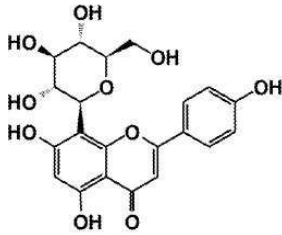
[0063]

[0064] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본을 포함할 수 있고, 하기 화학식에 따른 화합물이다.



[0065]

[0066] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 피세틴을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 케르세틴(quercetin)을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 카엠프페롤을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물 내 보호제는 다음의 구조를 갖는 화합물일 수 있다:



[0067]

[0068] 특정 예에서, 약제학적 조성물 내의 보호제는 비텍신일 수 있다.

[0069] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 화학요법 약물(들)(항암제) 또는 생물학적 제제(들)를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 화학요법 약물(들)(항암제), 및 미리세틴, 트라이세틴(5,7,3',4',5'-펜타하이드록시플라본), 로비넥틴, 피세틴, 비텍신, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 및 미리세틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 보호제(들)를 포함할 수 있다.

[0070] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 안트라사이클린 또는 이의 염을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 발루비신일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 독소루비신이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 에피루비신이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 이다루비신이다.

[0071] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법 약물은 단백질 키나제 저해제일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 단백질 키나제 저해제는 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 카필조밋, 세리티닙, 코비메타닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오시머티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 페갑타닙, 포나티닙, 레고라페닙, 록솔리티닙, 시롤리무스, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 토파시티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙 또는 비스모테깁이다.

[0072] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법 약물은 프로테아좀 저해제일 수 있다. 특정 예에서, 프로테아좀 저해제는 보르테오미딘일 수 있다.

[0073] 몇몇 실시형태에 있어서, 단백질 키나제 저해제는 티로신 키나제 저해제일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 예를 들어, 티로신 키나제 저해제는 소라페닙, 수니티닙, 보수티닙, 게피티닙, 다사티닙, 다브라페닙, 베무라페닙, 이마티닙, 라파티닙, 메실레이트 및 닐로티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 예에서, 티로신 키나제 저해제는 소라페닙이다. 다른 특정 예에서, 티로신 키나제 저해제는 수니티닙이다.

[0074] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법 약물은 생물학적 제제일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 생물학적 제제는 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항체는 아도트라스투주맙엠탄신, 알렘투주맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌톡시맙 베도틴, 카툼작소맙, 세톡시맙, 켄투주맙, 오조가미신, 이브리투모맙, 티옥세탄, 이펠리리우맙, 네시투무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 펄브롤리주맙, 퍼투주맙, 라무시루맙, 리톡시맙, 토시투모맙-I131, 또는 트라스투주맙일 수 있다. 하나의 특정 예에서, 항체는 트라스투주맙이다.

[0075] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 액체 조성물일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 캡슐, 겔 캡슐, 또는 리포솜일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 정제일 수 있다.

[0076] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 또한 추가의 보호제로서 텍스라죽산일 수 있다.

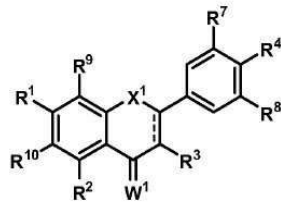
[0077] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 적어도 1mg의 1종 이상의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 0.1mg 내지 200mg의 1종 이상의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 0.1mg 내지 300mg의 1종 이상의 보호제를 포함할 수 있다.

[0078] 몇몇 실시형태에 있어서, 2종의 보호제가 존재하고 함께 공동 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 2종의 보호제가 약제학적 조성물 내에 별도의 실체(entity)로서 존재할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성

물은 화학요법 약물을 포함할 수 있고, 화학요법 약물은 2종의 보호제 중 1종과 공동 제형화된다.

[0079] 몇몇 양상에 있어서, 본 개시내용은 하기 (a) 및 (b)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:

[0080] (a) 하기 화학식 2에 따른 화합물 또는 이의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 보호제:



화학식 2

[0081]

[0082] (식 중,

[0083] \equiv 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고;

[0084] X^1 은 CR^5R^6 , NR^5 , O, S, C=O, 또는 C=S이며;

[0085] 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아실, 아실옥시, 카복실산, 에스터, 아민, 아마이드, 카보네이트, 카바메이트, 나이트로, 티오에터, 티오에스터, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴, 이들 중 임의의 것은 치환된 또는 비치환된, 할로젠, 하이드록실, 설퍼드릴, 나이트로, 나이트로소, 사이아노, 아지도, 또는 H이며;

[0086] R^4 , R^7 및 R^8 은 하이드록실이고;

[0087] W^1 은 O 또는 S임); 및

[0088] (b) 화학요법 약물 또는 생물학적 제제.

[0089] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 항암제 또는 화학요법 약물을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 보호제는 미리세틴, 트라이세틴, 로비넥틴, 피세틴, 비텍신, 다이하이드로로비넥틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 및 미리세틴린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0090] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 미리세틴을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 미리세틴린을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 로비넥틴을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 다이하이드로로비넥틴을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 비텍신을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 트라이세틴을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 케르세틴을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 카엠프페롤을 포함한다.

[0091] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 안트라사이클린 또는 이의 염을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 발루비신이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 독소루비신이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 에피루비신이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 이다루비신이다.

[0092] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법 약물은 단백질 키나제 저해제일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 단백질 키나제 저해제는 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 카필조밋, 세리티닙, 코비메타닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오시머티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 폐갑타닙, 포나티닙, 레고라페닙, 록솔리티닙, 시롤리무스, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 토파시티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙 또는 비스모데닙이다.

[0093] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법 약물은 프로테아좀 저해제이다. 특정 예에서, 프로테아좀 저해제는 보르테오미핀이다.

- [0094] 몇몇 실시형태에 있어서, 단백질 키나제 저해제는 티로신 키나제 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 티로신 키나제 저해제는 소라페닙, 수니티닙, 보수티닙, 게피티닙, 다사티닙, 다브라페닙, 베무라페닙, 이마티닙, 라파티닙, 메실레이트 및 닐로티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 예에서, 티로신 키나제 저해제는 소라페닙이다. 다른 특정 예에서, 티로신 키나제 저해제는 수니티닙이다.
- [0095] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법 약물은 생물학적 제제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 생물학적 제제는 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항체는 아도트라스투주맙애탄신, 알렘투주맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌특시맙 베도틴, 카투막소맙, 세특시맙, 켄투주맙, 오조가미신, 이브리투모맙, 티옥세탄, 이필리루맙, 네시투무맙, 니블루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 펌브롤리주맙, 퍼투주맙, 라무시루맙, 리특시맙, 토시투모맙-I131, 또는 트라스투주맙이다. 특정 예에서, 항체는 트라스투주맙이다. 특정 예에서, 항체는 베바시주맙이다.
- [0096] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 또는 300mg의 1종 이상의 보호제를 포함할 수 있다.
- [0097] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 0.1mg 내지 50mg의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 1mg 내지 10mg의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 1mg 내지 20mg의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 1mg 내지 30mg의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 1mg 내지 40mg의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 1mg 내지 50mg의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 1mg 내지 100mg의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 1mg 내지 200mg의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 40mg 내지 300mg의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 50mg 내지 400mg의 보호제를 포함할 수 있다.
- [0098] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함할 수 있고; 그리고 화학요법 약물과 보호제는 약제학적 조성물 내에 혼합된다.
- [0099] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하되, 화학요법 약물의 용량은 적어도 0.1mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하되, 화학요법 약물의 용량은 0.01mg 내지 50mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하되, 화학요법 약물의 용량은 0.01mg 내지 100mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물은 화학요법 약물을 포함하되, 화학요법 약물의 용량은 0.01mg 내지 200mg이다.
- [0100] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 적어도 50mg의 용량의 생물학적 제제를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 0.1mg 내지 100mg의 용량의 생물학적 제제를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 0.1mg 내지 200mg의 용량의 생물학적 제제를 포함한다.
- [0101] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 1:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 2:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 3:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 4:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 5:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 6:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 7:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 8:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 9:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 10:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 20:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 100:1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 1:2이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 물비는 적어도 1:3이다. 몇

몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 몰비는 적어도 1:4이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 화학요법 약물을 포함하고, 보호제 대 화학요법 약물의 몰비는 적어도 1:5이다.

- [0102] 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물 중 어느 하나를 대상체에게 투여하는 방법을 제공한다. 몇몇 양상에 있어서, 본 개시내용은 일반적으로 심장독성 또는 심부전을 예방, 저감 또는 제거하기 위한 방법을 제공한다. 몇몇 양상에 있어서, 본 개시내용은 대상체에서 화학요법 약물 또는 생물학적 제제에 의해 유도된 심장독성을 예방, 저감 또는 제거하기 위한 방법을 제공하되, 해당 방법은 1종 이상의 화학식 1에 따른 보호제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함함으로써, 대상체에서 화학요법 약물 또는 생물학적 제제에 의해 유도된 심장독성을 예방, 저감 또는 제거한다. 몇몇 경우에, 약제학적 조성물은 예컨대 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 포함한다.
- [0103] 몇몇 양상에 있어서, 본 개시내용은 대상체에서 화학요법 약물 또는 생물학적 제제에 의해 유도된 심장독성을 예방, 저감 또는 제거하기 위한 방법을 제공하되, 해당 방법은 화학식 1 또는 화학식 2에 따른 적어도 1종의 보호제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함함으로써, 대상체에서 화학요법 약물 또는 생물학적 제제에 의해 유도된 심장독성을 예방, 저감 또는 제거한다.
- [0104] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체에게는, 화학식 1 또는 2에 따른 1종 이상의 보호제(들)를 대상체에게 투여하기 전에 화학요법 약물 또는 생물학적 제제가 투여된다.
- [0105] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체에게는 화학식 1 또는 2의 적어도 2종의 보호제를 대상체에게 투여한 후에 화학요법 약물 또는 생물학적 제제가 투여된다.
- [0106] 몇몇 양상에 있어서, 본 개시내용은 암을 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 (a) 화학요법 약물 또는 생물학적 제제를 대상체에게 투여하는 단계(여기서 대상체는 암을 지니고, 화학요법 약물 또는 생물학적 제제는 대상체에서 심장독성을 유발할 수 있음); 및 (b) 화학식 1 또는 화학식 2에 따른 적어도 1종의 보호제를 대상체에게 투여하는 단계(여기서 보호제는 대상체에서 심장독성을 예방, 저감 또는 제거함)를 포함한다.
- [0107] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 암을 앓고 있는 인간을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 방광암, 골암, 뇌종양, 유방암, 식도암, 위장관암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 골수종, 난소암, 전립선암, 육종, 위암, 또는 갑상선암이다.
- [0108] 몇몇 실시형태에 있어서, 보호제의 투여 전에, 대상체는 심장 병태를 갖거나, 또는 심장 병태를 가진 병력을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 보호제의 투여는 화학요법 약물 또는 생물학적 제제에 의해 유발된 심장독성을 경험하는 대상체의 위험을 저감시킨다. 몇몇 실시형태에 있어서, 보호제의 투여는 화학요법 약물 또는 생물학적 제제에 의해 유도된 심장독성을 경험하고 있는 대상체의 위험을 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%만큼 저감시킨다. 몇몇 실시형태에 있어서, 심장독성은 심장 조직 손상, 전기생리학적 기능장애, 미토콘드리아 독성, 세포자멸사, 또는 산화적 스트레스를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 심장독성은 심장 조직 손상이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 심장독성은 전기생리학적 기능장애이다.
- [0109] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 방법에서 사용되는 화학요법 약물은 안트라사이클린 또는 이의 염을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 또는 발루비신이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 독소루비신이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 에피루비신이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안트라사이클린은 이다루비신이다.
- [0110] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 방법에서 사용되는 화학요법 약물은 단백질 키나제 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 단백질 키나제 저해제는 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 카필조밋, 세리티닙, 코비메타닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 닌데나닙, 오시머티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 페갑타닙, 포나티닙, 레고라페닙, 록솔리티닙, 시롤리무스, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 토파시티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙 또는 비스모데깁이다.
- [0111] 몇몇 실시형태에 있어서, 단백질 키나제 저해제는 티로신 키나제 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 단백질 키나제 저해제는 티로신 키나제 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 티로신 키나제 저해제는 소라페닙, 수니티닙, 보수티닙, 게피티닙, 다사티닙, 다브라페닙, 베무라페닙, 이마티닙, 라파티닙, 메실레이트 및 닐로티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 예에서, 티로신 키나제 저해제는 소라페닙이다. 다른 특정 예에서, 티

로신 키나제 저해제는 수니티닙이다.

- [0112] 몇몇 양상에 있어서, 화학요법 약물은 프로테아좀 저해제이다. 하나의 특정 예에서, 프로테아좀 저해제는 보르테조미이다.
- [0113] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 방법에서 사용되는 생물학적 제제는 항체일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항체는 아도트라스투주맙애탄신, 알렘투주맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌투시맙 베도틴, 카투막소맙, 세특시맙, 켄투주맙, 오조가미신, 이브리투모맙, 티옥세탄, 이필리루맙, 네시투무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 펌브롤리주맙, 피투주맙, 라무시루맙, 리특시맙, 토시투모맙-I131, 또는 트라스투주맙이다.
- [0114] 하나의 특정 예에서, 항체는 트라스투주맙이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 방법에 따른 대상체는 보호제의 투여 후에 감소된 QTc 간격을 갖는다. 몇몇 경우에, 보호제는, 예컨대, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 하나의 특정 예에서, 보호제는 미리세틴이다.
- [0115] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법 약물과 화학식 1 또는 화학식 2의 보호제는 대상체에게 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법 약물과 보호제는 대상체에게 순차적으로 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 보호제는 화학요법 약물의 투여 전에 대상체에게 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 보호제는 화학요법 약물의 투여 후에 대상체에게 투여된다.
- [0116] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 1 또는 화학식 2의 적어도 2종의 보호제가 투여될 수 있다. 예를 들어, 적어도 2종의 보호제는 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0117] 몇몇 실시형태에 있어서, 1종 이상의 보호제(들)는 텍스라족산을 더 포함할 수 있다.
- [0118] 본 개시내용은 대상체에서 장기 손상을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 보호제를 장기 손상을 지닌 대상체에게 투여하는 단계를 포함함으로써, 대상체에서 장기 손상을 치료 또는 예방한다.
- [0119] 본 개시내용은 또한 키트를 제공한다. 몇몇 양상에 있어서, 본 개시내용은 (a) 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택된 보호제; 및 (b) 화학요법 약물 또는 생물학적 제제를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0120] 몇몇 양상에 있어서, 본 개시내용은 (a) 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택된 보호제; (b) 화학요법 약물 또는 생물학적 제제; 및 (c) 텍스라족산을 포함하는 키트를 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 보호제는 미리세틴이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0121] 소정의 암 약물(예컨대, 안트라사이클린 약물, 단백질 키나제 저해제) 및 기타 요법은 환자의 심장독성을 유발할 수 있다. 예를 들어, 안트라사이클린-유도 심장독성은, 독소루비신과 같은 약물이 토포아이스오머라제 II 효소에 의한 DNA의 절단 시 DNA 사이에 삽입될 경우 일어남으로써, TOPOII α 또는 β가 함께 절단된 가닥을 도로 결합시키는 것을 효과적으로 방지한다.
- [0122] 본 개시내용은 그러한 심장독성을 예방, 저감 또는 제거할 수 있고 그리고 또한 심장 조직 손상, 전기생리학적 기능장애, 미토콘드리아 독성, 세포자멸사, 또는 산화적 스트레스에 의해 유발된 용량-의존적 손상을 또한 예방, 저감 또는 제거할 수 있는 약제학적 조성물 및 방법을 제공한다. 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 방법의 다수는 하나 이상의 암치료와 함께 특정 보호제의 투여에 관한 것으로서, 암치료가 환자에서 심장독성 사건을 유발하거나 악화시킬 위험을 저감시킨다. 본 명세서에 기재된 보호제는, 예컨대, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴, 미리시트린 및/또는 이들의 유도체 또는 염을 포함한다. 몇몇 경우에, 보호제는 플라보노이드일 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제는 상이한 보호제와 병용하여 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제는 텍스라족산 및 또 다른 보호제를 포함하는 조합물과 같이 병용하여 투여될 수 있다.
- [0123] 본 개시내용은 암환자 - 심장 건강한 환자 및 기존의 심장 병태를 지닌 환자를 포함함 - 가 심장독성의 위험에

의해 상당히 변경된 용량 요법 없이 목적하는 용량의 요법(예컨대, 안트라사이클린 또는 이의 염)을 받을 수 있게 할 수 있다. 본 개시내용의 다른 이점은 기존의 심장 병태를 지니거나 또는 연령 제한을 지니는 소정의 환자와 같이 보다 큰 환자 모집단이 주어진 요법을 받을 수 있게 할 수 있다는 점이다. 또한, 심장독성의 저감 또는 예방은 암환자가 심장 병태를 치료하기 위하여 약제를 섭취하는 것을 피하게 할 수 있다. 종합적으로, 본 명세서에서 제시되는 이점은 환자에 대해서 보다 양호한 치료 성과를 가능하게 도울 수 있다.

[0124] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물 및 방법(사용 방법을 포함함)은 일반적으로 화학요법 약물, 생물학적 제제, 또는 방사선 요법에 의해 유발된 심장독성을 저감, 제거 또는 예방하는 것에 관한 것이며; 이들은 또한 전기생리학적 기능장애, 미토콘드리아 독성, 세포자멸사, 또는 산화적 스트레스에 의해 유발된 장기 손상을 저감 또는 제거하는데 사용될 수 있다. 도 1은 본 명세서에서 제공되는 방법의 몇몇 실시형태의 일반적 개략도를 도시한다. 상부 패널은, 심장독성을 일으키고, 이어서 시간[130] 경과에 따라 저감된 용량의 암치료가 점차적으로 부여되는 환자[120]에게 투여되는 화학요법 약물, 생물학적 제제, 또는 방사선 요법과 같은 암치료[110]를 도시한다. 따라서, 보호제[140]의 부제 중에 암치료[110]의 투여와 연관된 심장독성은 치료를 받을 자격을 가질 수 있는 환자 모집단을 제한할 수 있다. 하부 패널에서, 암치료[110]는 환자, 예컨대, 저감된 심장독성을 경험하거나 또는 전혀 심장독성을 지니지 않은 자[151]에게 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴 및 미리시트린과 같은 보호제[140]와 함께 동시 투여됨으로써[160], 환자가 용량 요법에 내성을 갖게 할 수 있다. 암치료 및 보호제에 대한 개별의 비히클이 도시되어 있지만, 몇몇 경우에, 암치료와 보호제는 함께 공동 제형화된다. 보호제[140]와 함께 암치료[110]의 동시 투여는 건강한 환자 및 기존의 심장 병태를 가진 환자[152, 153]를 비롯하여 보다 큰 환자 모집단[150]이 암 치료를 받을 수 있게 한다.

[0125] 도 2는 또한 본 명세서에서 제공되는 실시형태의 일반적인 개략도를 도시한다. 상부 패널은 시간 경과[240]에 따라서 일부 심장독성을 경험하는 환자[230]에게 동시 투여되는 텍스라족산[220]과 암치료[210](예컨대, 화학요법 약물, 생물학적 제제, 또는 방사선 요법)를 도시한다. 보호제[250]의 부제 중에 암치료[210]와 텍스라족산[220]의 동시 투여는, 치료를 받을 자격을 가질 수 있는 환자 모집단을 제한할 수 있다. 하부 패널에서, 암치료[210], 텍스라족산[220], 및 보호제[250](예컨대, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴 및 미리시트린)는 저감된 심장독성을 경험하거나, 또는 전혀 심장독성을 지니지 않은 환자[261]에게 투여된다[270]. 이 실시형태에 있어서, 암치료[210] 및 텍스라족산[220]과 함께 보호제[250]의 동시 투여는 환자[261]에서 심장독성을 예방, 완화 또는 제거하기 위하여 텍스라족산의 활성도를 증대시킴으로써, 기존의 심장 병태를 지니거나 지니지 않는 환자[262, 263]를 포함하여 보다 큰 환자 모집단[260]이 치료를 받을 수 있게 한다. 몇몇 경우에, 보호제, 텍스라족산 및/또는 암치료는 개별적으로 투여되고; 몇몇 경우에, 이들은 동시에 또는 고용 제형으로 투여된다. 일반적으로, 본 명세서에서 제공되는 공동 제형 및 방법은 화학요법 약물, 생물학적 제제, 또는 방사선 요법에 의해 환자에게 유도된 심장독성을 저감시킬 수 있다.

[0126] 본 명세서에서 제공되는 조성물은 2종 이상의 보호제의 공동 제형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 공동 제형은 예컨대 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴, 미리시트린 및 텍스라족산을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 조성물은 소정의 암치료(예컨대, 화학요법 약물 또는 생물학적 제제)와 함께 보호제(예컨대, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴 및 미리시트린)의 공동 제형을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 본 명세서에서는 개별의 성분으로서 적어도 2종의 보호제(또는 보호제 및 암치료)를, 종종 사용 설 명서와 함께 함유하는 키트가 제공된다.

[0127] **방법**

[0128] 본 명세서에서는, 환자, 특히 암환자에게 암치료(예컨대, 화학요법 약물, 생물학적 제제 또는 방사선 요법)에 의해 유발된 심장독성을 저감, 제거 또는 예방할 수 있는 약제학적 조성물을 투여하는 방법이 제공된다. 본 명세서에서 제공되는 방법은 또한 본 명세서에서 제공되는 조성물 중 적어도 1종을 이용해서 환자의 암을 치료하는 것을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 환자는 심장이 건강할 수 있고; 몇몇 경우에, 환자는 심장 병태에 대한 위험이 있다.

[0129] 본 명세서에서 제공되는 방법은, 일반적으로 본 명세서에 기재된 적어도 1종의 보호제, 또는 적어도 1종의 보호제 및 암치료(예컨대, 안트라사이클린 약물, 단백질 키나제 저해제, 생물학적 제제, 또는 방사선 요법)를 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 보호제와 암치료는 또한 상이한 심장보호제(예컨

대, 텍스라족산)와 조합될 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제와 암치료는, 이들이 동일한 약제학적 조성물(예컨대, 정제, 캡슐, 리포솜, 액체, 또는 증기) 내에서 혼합된다는 점에서 공동 제형화될 수 있고; 몇몇 경우에, 이들은 상이한 실체로서 존재한다.

[0130] **대상체**

[0131] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물은 일반적으로 대상체에서 암치료-유도된 심장독성을 예방, 저감, 치료 또는 제거하는데 사용된다. 대상체는 임의의 인간 환자, 특히 암환자, 암에 대한 위험이 있는 환자, 또는 암의 가족력 또는 개인적 병력을 지닌 환자일 수 있다. 몇몇 경우에, 환자는 특정 암치료 병기에 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 암치료에 의해 유발된 심장독성을 저감시키기 위하여 초기 병기 또는 말기 병기 암을 지니는 인간 환자에게 투여될 수 있다.

[0132] 암환자는 임의의 유형의 암을 지닐 수 있다. 암의 예는, 부신암, 항문암, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 혈액암, 골암, 뇌종양, 유방암, 기관지암, 심혈관계암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 소화기계암, 내분기계암, 자궁내막암, 식도암, 안암(eye cancer), 위장관 종양, 신장암, 조혈 악성종양, 후두암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 중피종, 근육계암, 골수이형성 증후군(MDS), 골수종, 비장암, 비인두암, 신경계암, 림프계암, 구강암, 구인두암, 골육종, 카포시 육종, 난소암, 췌장암, 음경암, 하수체 종양, 전립선암, 직장암, 신우요관암, 생식계암, 호흡기관암, 육종, 침샘암, 골격계암, 피부암, 소장암, 위암, 고환암, 인후암, 흉선암, 갑상선암, 종양, 비뇨기계암, 자궁암, 질암, 또는 외음부암을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 용어 '림프종'은 B-세포 림프종(예컨대, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 소형 림프구성 림프종, 맨틀세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프구성 형질세포 림프종, 모발세포 백혈병, 또는 원발성 증추신경계 림프종) 또는 T-세포 림프종(예컨대, 전구체 T-림프모구 림프종, 또는 말초 T-세포 림프종)을 비롯한 임의의 유형의 림프종을 지칭할 수 있다. 용어 '백혈병'은 급성 백혈병 또는 만성 백혈병을 비롯한 임의의 유형의 백혈병을 지칭할 수 있다. 백혈병의 유형은 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 미분화 백혈병, 또는 만성 림프구성 백혈병을 포함한다. 몇몇 경우에, 암환자는 특정 유형의 암을 지니지 않는다. 예를 들어, 몇몇 경우에, 환자는 유방암이 아닌 암을 지닐 수 있다.

[0133] 암의 예는 고형 종양을 유발하지 않는 암뿐만 아니라 고형 종양을 유발하는 암을 포함한다. 또한, 본 명세서에서 언급된 암의 유형이 원발성 암(예컨대, 먼저 성장하기 시작하는 신체의 부분 뒤에 명명되는 암) 또는 이차성 또는 전이성 암(예컨대, 신체의 다른 부분으로부터 기원된 암)일 수 있다.

[0134] 암의 위험이 있는 환자는 전암성 병태와 같은 특정 병태 때문에 위험이 있을 수 있다. 전암성 병태는 광선각화증, 바렛 식도, 위축성 위염, 관상피내암, 선천성 각화증후군, 철결핍성빈혈, 편평태선, 구강 점막하 섬유증, 일광탄력섬유증, 자궁경부 이형성증, 백반증 및 홍반증을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 경우에, 환자는 세포 또는 조직 이형성증(예컨대, 세포수의 비정상 변화, 세포 형상의 비정상 변화, 세포 크기의 비정상 변화 또는 세포 색소질환의 비정상 변화) 때문에 암의 위험이 있을 수 있다.

[0135] 암의 위험이 있는 환자는 발암물질에 노출된 환자일 수 있다. 이러한 환자는 공지된 또는 개연성 있는 발암물질(예컨대, 아세틸 알데하이드, 석면 또는 담배 제품), 또는 이온화방사선(예컨대, 감마 방사선, 베타-방사선, X-방사선, 또는 자외 방사선)에 노출된 환자를 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 암의 위험이 있는 환자는 암의 가족력 때문에 위험이 있다.

[0136] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물은 또한 암의 병력을 가진 환자, 특히 심장독성 효과를 갖는 암치료(예컨대, 안트라사이클린 약물, 단백질 키나제 저해제, 프로테아좀 저해제, 또는 생물학적 제제)가 투여된 환자에서 심장독성을 예방, 저감 또는 제거하는데 사용될 수 있다. 암의 병력을 가진 환자의 예는, 차도가 있는 환자, 완전한 차도가 있는 환자, 재발된 암(relapsed cancer)을 가진 환자, 또는 재발성 암(recurring cancer)을 가진 환자를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0137] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물은 심장독성-유도제(예컨대, 암치료)가 투여되었거나, 또는 현재 투여되고 있는 환자에서 일반적으로 사용된다. 심장독성-유도제의 비제한적인 예가 본 명세서의 어디엔가에 기재되어 있고, 암치료, 화학요법 약물, 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 및 이다루비신), 단백질 키나제 저해제(예컨대, 티로신 키나제 저해제), 생물학적 제제(예컨대, 트라스투주맙), 또는 방사선 요법뿐만 아니라, 기타 심장독성을 유발하는 임의의 암치료를 포함할 수 있다. 몇몇 예에서, 본 명세서에서 개시된 약제학적 조성물은, 환자의 현재의 암치료 요법과 관련된 심장독성의 위험을 저감시키기 위하여, 심장독성 효과를 갖는 것으로 알려진 암치료에 이전에 노출된 암환자에게 투여된다. 몇몇 경우에, 약제학적 조성물은, 암치료 또는 약물에

또는 심장독성을 유발하는 다른 제제에 노출 전의 누적 효과를 저감시키거나 또는 상쇄시키기 위하여 암환자에게 투여된다. 몇몇 예에서, 미리세틴 및 안트라사이클린을 포함하는 약제학적 공동 제형은 이전의 암치료에 의해 유발된 확장성 심근병증을 지니는 전립선암 환자에게 투여될 수 있다. 다른 예에서, 비텍신을 포함하는 약제학적 공동 제형은 안트라사이클린으로 현재 치료 중인 폐암 환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 로비넥틴을 포함하는 약제학적 공동 제형은 유방 암환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 트라이세틴을 포함하는 약제학적 공동 제형은 카포시 육종 암환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 피세틴을 포함하는 약제학적 공동 제형은 유방 암환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본을 포함하는 약제학적 공동 제형은 유방 암환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 미리시트린을 포함하는 약제학적 공동 제형은 유방 암환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 미리세틴과 안트라사이클린을 포함하는 약제학적 공동 제형은 이전의 암치료에 의해 유발된 확장성 심근병증을 또한 지니는 간암 환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 미리세틴 및 독소루비신을 포함하는 약제학적 공동 제형이 육종 암환자에게 투여될 수 있다.

[0138] 몇몇 경우에, 본 명세서에서의 방법 및 조성물은 암치료에 의해 유발되지 않은 심장독성을 완화시키는데 사용될 수 있다. 그와 같이, 환자는 단백질 키나제 저해제와 같은 구체적으로 암에 대한 것이 아닌 약물에 의해 유도된 심장독성을 지닐 수 있거나 또는 이러한 심장독성을 지닐 위험이 있을 수 있다. 이러한 환자는 신경 장애 또는 심장 장애와 같은 병태를 지닐 수 있다. 몇몇 경우에, 병태는 단백질 키나제 저해제에 의해 치료 가능한 병태일 수 있다.

[0139] 몇몇 경우에, 환자는 장기 손상을 지닐 수 있거나 또는 장기 손상을 지닐 위험이 있을 수 있다. 예를 들어, 환자는 심장 조직 손상, 전기생리학적 기능장애, 미토콘드리아 독성, 세포자멸사, 또는 산화적 스트레스의 결과로서 장기 손상을 지닐 수 있다(또는 장기 손상의 위험이 있을 수 있다). 이러한 환자를 위하여, 본 명세서에서 제공되는 방법 및 조성물은 심장 조직 손상, 전기생리학적 기능장애, 미토콘드리아 독성, 세포자멸사, 또는 산화적 스트레스에 의해 유발된 장기 손상을 저감 또는 제거할 수 있다.

[0140] 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 방법 또는 조성물의 임의의 것에 의해 치료된 환자는 심장병을 지닐 수 있거나, 또는 심장병의 가족력을 지닐 수 있다. 심장병의 예는, 부정맥형성 심근증, 동맥질환, 브루가다 증후군(Brugada Syndrome), 선천적 심장병, 확장성 심근병증, 심계항진, 심장판막증, 고혈압 심장병, 비후성 심근병증, 긴 QT 증후군, 류마티스성 심장병, 또는 맥관병을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 경우에, 심장병은 심장독성제(예컨대, 안트라사이클린)에 의해 유발된다. 예를 들어, 심장병은 본 명세서에서 언급된 심장독성제 중 어느 하나에 의해 유발될 수 있다. 하나의 특정 예에서, 미리세틴 및 독소루비신을 포함하는 약제학적 공동 제형은 비후성 심근병증을 또한 지니는 유방암 환자에게 투여될 수 있다. 다른 예에서, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 중 1종 이상의 공동 제형은 이전에 투여된 화학요법 약물로부터 심장독성을 경험하고 있는 암환자에게 투여될 수 있다.

[0141] 본 명세서에 기재된 방법 또는 조성물의 어느 하나에 의해 치료된 환자는 임의의 연령일 수 있고, 성인, 유아 또는 어린이일 수 있다. 몇몇 경우에, 환자는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99세, 또는 이들 사이의 범위(예컨대, 2 내지 20세, 20 내지 40세, 또는 40 내지 90세)이다. 유익할 수 있는 환자의 특정 부류는 40세를 넘는 환자이다. 유익할 수 있는 환자의 다른 특정 부류는 소아과 환자이며, 이들은 생애에서 만성 심장 증후군의 위험이 있을 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 방법 또는 조성물 중 어느 하나에 의해 치료된 환자는 남성 또는 여성일 수 있다.

[0142] 본 명세서에 개시된 조성물 중 어느 하나는 또한 비-인간 대상체, 예컨대, 실험실 또는 농장 동물에게 투여될 수 있다. 비-인간 대상체의 비제한적인 예는 개, 염소, 기니픽, 햄스터, 마우스, 돼지, 비-인간 영장류(예컨대, 고릴라, 원숭이, 오랑우탄, 여우원숭이 또는 개코원숭이), 래트, 양, 소 또는 제브라피시를 포함한다.

[0143] **약물 투여**

[0144] 본 명세서에서 제공되는 개시내용은 화학식 1, 화학식 2 또는 이의 유도체 또는 염의 1종 이상의 보호제를 환자에게 투여함으로써 환자에서 암치료-유도된 심장독성을 예방, 저감 또는 제거하는 방법을 기술한다. 본 명세서에서의 개시내용은 또한 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴 및 미리시트린(또는 이의 유도체 또는 염)으로 이루

어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 보호제를 환자에게 투여함으로써 환자에서 암치료-유도된 심장독성을 예방, 저감 또는 제거하는 방법을 기술한다. 본 명세서에서 제공되는 개시내용은 또한 대상체(여기서 대상체는 암을 지니고 암치료가 대상체에서 심장독성 및 장기 손상을 유발할 수 있음)에게 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴 및 미리시트린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 보호제(또는 이의 유도체 또는 염)를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 기술하되, 보호제는 대상체에서 심장독성을 예방, 저감 또는 제거한다.

[0145] 본 명세서에 개시된 방법은 텍스라족산(또는 이의 유도체 또는 염)과 화학식 1, 화학식 2 또는 이의 유도체 또는 염에 따른 보호제의 조합물을 환자에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있으며; 조합된 제제는 공동 제형으로서 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 몇몇 양상에 있어서, 방법은 텍스라족산(또는 이의 유도체 또는 염)과 미리시트린(또는 이의 유도체 또는 염)의 조합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며; 조합된 제제는 공동 제형으로서 또는 개별적으로 투여될 수 있다.

[0146] 본 명세서에 개시된 방법은 텍스라족산(또는 이의 유도체 또는 염)과 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴, 및 미리시트린(또는 이의 유도체 또는 염)으로 이루어진 군으로부터 선택된 보호제와의 조합물을 포함하는 조합된 제제를 환자에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있고; 조합된 제제는 공동 제형으로서 또는 개별적으로 투여될 수 있다.

[0147] 보호제는 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물의 임의의 조합물로 대상체 또는 환자에게 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 단지 1종의 보호제(예컨대, 미리세틴 또는 이의 유도체 또는 염)가 대상체 또는 환자에게 투여된다. 몇몇 경우에, 단지 1종의 보호제(예컨대, 미리시트린 또는 이의 유도체 또는 염)이 대상체 또는 환자에게 투여된다. 몇몇 경우에, 단지 1종의 보호제(예컨대, 비텍신 또는 이의 유도체 또는 염)가 대상체 또는 환자에게 투여된다. 몇몇 경우에, 단지 1종의 보호제(예컨대, 로비넥틴 또는 이의 유도체 또는 염)가 대상체 또는 환자에게 투여된다. 몇몇 경우에, 단지 1종의 보호제(예컨대, 트라이세틴 또는 이의 유도체 또는 염)가 대상체 또는 환자에게 투여된다. 몇몇 경우에, 단지 1종의 보호제(예컨대, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 또는 이의 유도체 또는 염)가 대상체 또는 환자에게 투여된다. 특정 예에서, 본 명세서에 기재된 대상체 또는 환자에게는 치료적 유효 용량의 미리세틴(또는 이의 유도체 또는 염)이 투여될 수 있다. 다른 예에서, 본 명세서에 기재된 대상체 또는 환자에게는 치료적 유효 용량의 로비넥틴(또는 이의 유도체 또는 염)이 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 본 명세서에 기재된 대상체 또는 환자에게는 치료적 유효 용량의 비텍신(또는 이의 유도체 또는 염)이 투여될 수 있다.

[0148] 몇몇 경우에, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴, 미리시트린 및 텍스라족산으로 이루어진 군으로부터 선택된 2종의 보호제(또는 이의 유도체 또는 염)가 대상체에게 투여된다. 2종 이상의 보호제가 환자에게 투여되는 경우에, 보호제는 별개의 실체로서 또는 공동 제형으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 심장독성을 경험하고 이는 환자에게 미리세틴과 로비넥틴; 미리세틴과 텍스라족산의 치료적으로 유효한 공동 제형; 또는 본 명세서에 기재된 기타 공동 제형이 투여될 수 있다. 2종 이상의 보호제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 2종 이상의 보호제는 특정 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자에게는 먼저 미리세틴이 투여될 수 있고 이어서 텍스라족산이 투여될 수 있거나, 또는 주어진 텍스라족산이 부여되고, 이어서 미리세틴이 부여될 수 있다.

[0149] 몇몇 경우에, 항암제(예컨대, 화학요법 약물, 생물학적 제제, 단백질 키나제 저해제, 방사선 요법)(또는 기타 치료)와 화학식 1 또는 화학식 2의 1종 이상의 보호제(예컨대, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴 및 미리시트린)가 환자에게 투여될 수 있다. 암치료(또는 기타 치료) 및 적어도 2종의 보호제가 환자에게 투여되는 경우에, 암치료(또는 기타 치료)와 적어도 2종의 보호제(또는 이의 유도체 또는 염)는 임의의 조합으로 공정 제형으로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자에게는 보호제 및 화학요법 약물의 공동 제형 또는 1종 이상의 화학요법 약물과 적어도 2종의 보호제를 함유하는 공동 제형이 투여될 수 있다.

[0150] 몇몇 경우에, 환자 또는 대상체에게는 1종 이상의 보호제(또는 이의 유도체 또는 염)와 하나 이상의 암치료(또는 기타 치료)가 동시에 투여될 수 있다. 예를 들어, 방법은 보호제와 화학요법을 개별적인 실체로서 그러나 동시에 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0151] 몇몇 경우에, 환자 또는 대상체에게는 화학식 1 또는 화학식 2의 1종 이상의 보호제(또는 이의 유도체 또는 염)와 하나 이상의 암치료(또는 기타 치료)가 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 보호제는 암치료(또는 기타 치료)의 투여 전에 투여될 수 있다. 예를 들어, 암환자에게는 심장독성을 예방하기 위하여 치료적 유효 용량

의 미리세틴이 투여될 수 있고, 이어서 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)이 투여될 수 있다. 다른 예에서, 암환자에게는 심장독성을 예방하기 위하여 치료적 유효 용량의 미리시트린이 투여될 수 있고, 이어서 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)이 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 암환자에게는 심장독성을 예방하기 위하여 치료적 유효 용량의 비텍신이 투여될 수 있고, 이어서 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)이 투여될 수 있다. 다른 예에서, 암환자에게는 심장독성을 예방하기 위하여 치료적 유효 용량의 로비넥틴이 투여될 수 있고, 이어서 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)이 투여될 수 있다. 다른 예에서, 암환자에게는 심장독성을 예방하기 위하여 치료적 유효 용량의 트라이세틴이 투여될 수 있고, 이어서 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)이 투여될 수 있다. 다른 예에서, 암치료(또는 기타 치료)는 화학식 1 또는 화학식 2의 보호제(들)의 투여 전에 환자 또는 대상체에게 투여된다. 몇몇 경우에, 환자에게는 암치료(또는 기타 치료)를 받기 전에 1종 이상의 보호제가 투여되고, 이어서 암치료 후에 1종 이상의 보호제가 투여된다.

[0152] 순차적 투여의 경우에, 1종 이상의 보호제와 하나 이상의 암치료(또는 기타 치료)의 투여 사이에 지연 기간이 있을 수 있다. 예를 들어, 보호제는 암치료 또는 기타 치료의 투여 전 일정 분, 시간, 일, 또는 주(예컨대, 암치료의 투여 전 적어도 5분, 적어도 10분, 적어도 30분, 적어도 1시간, 적어도 2시간, 적어도 3시간, 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 5일, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 2개월, 최대 2개월, 최대 1개월, 최대 3주, 최대 2주, 최대 1주, 최대 6일, 최대 5일, 최대 4일, 최대 3일, 최대 2일, 최대 1일, 최대 12시간, 최대 6시간, 최대 4시간, 최대 3시간, 최대 2시간 또는 최대 1시간)에 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 전 적어도 1일에 환자에게 투여되었다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 전 최대 1일에 투여되었다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 후 최대 2시간 이내에 투여된다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 후 최대 4시간 이내에 투여된다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 후 최대 6시간 이내에 투여된다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 후 최대 12시간 이내에 투여된다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 후 최대 1일 이내에 투여된다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 후 최대 2일 이내에 투여된다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 후 최대 3일 이내에 투여된다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 후 최대 4일 이내에 투여된다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 후 최대 5일 이내에 투여된다.

[0153] 본 개시내용의 화합물(예컨대, 화학식 1의 보호제)은 환자에게 본 명세서에 기재된 용량 요법으로 항암제가 투여될 때마다 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 보호제는 환자에게 항암제가 투여되도록 스케줄링되기 전마다 24시간 이내에 환자에게 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제는 환자에게 항암제가 투여되도록 스케줄링되기 전마다 48시간 이내에 환자에게 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제는 환자에게 항암제가 투여될 때마다 환자에게 동시에 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제는 암치료 후 적어도 24시간 이내에 환자에게 항암제가 투여될 때마다 환자에게 투여될 수 있다.

[0154] 본 개시내용의 화합물은 유사한 용용성을 갖는 제제의 허용된 투여 모드의 어느 것인가에 의해, 예를 들어, 피부, 경구, 국소, 피부내, 척추강내, 정맥내, 피하, 근육내, 관절내, 척수내 또는 척수, 비강, 경막외, 직장, 질, 또는 경피/경정막 경로에 의해 투여될 수 있다. 가장 적합한 경로는 치료 중인 병태의 속성 및 중증도에 따라 좌우될 것이다. 피하, 피부내 및 경피 주사가 본 개시내용의 화합물에 대한 경로일 수 있다. 설하 투여가 본 개시내용의 화합물에 대한 투여 경로일 수 있다. 정맥내 투여가 본 개시내용의 화합물에 대한 투여 경로일 수 있다. 특정 예에서, 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 환자에게 경구 투여될 수 있다. 다른 특정 예에서, 본 명세서에서 제공되는 보호제를 포함하는 약제학적 조성물은 환자에게 (예컨대, 주사 또는 주입을 통해서) 투여될 수 있다. 다른 특정 예에서, 본 명세서에서 제공되는 보호제를 포함하는 약제학적 조성물은 환자에게 근육내 투여될 수 있다. 특정 예에서, 본 명세서에서 제공되는 보호제를 포함하는 약제학적 조성물은 환자에게 비강내로 투여될 수 있다.

[0155] 약제학적 조성물(예컨대, 경구 투여용 또는 주사, 주입, 피하 전달, 근육내 전달, 복강내 전달, 설하 전달용, 또는 기타 방법)은 액체의 형태일 수 있다. 액체 약제학적 조성물은, 예를 들어, 하기 중 1종 이상을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대, 물, 식염수 용액, 바람직하게는 생리식염수, 리거액, 등장성 염화나트륨, 용매 현탁 매질로서 역할하는 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 용매; 항박테리아제; 항산화제; 킬레이트제; 염화나트륨 또는 텍스트로스와 같은 긴강성의 조절을 위한 완충제. 비경구 조성물은 유리 또는 플라스틱제의 앰플, 1회용 주사기 또는 다회 용량 바이알에 봉입될 수 있다. 생리식염수의 사용이 바람직하고, 주사 가능한 약제학적 조성물은 바람직하게는 멸균성이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 안과학 병태 또는 질환의 치료를 위하여, 액체 약제학적 조성물이 안점적제의 형태로 눈에 적용될 수 있다. 액체 약제학적 조성물은 경구 전달될 수 있다.

- [0156] 경구 제형을 위하여, 본 명세서에 기재된 적어도 1종의 화합물 또는 제제는 단독으로 또는 정제, 분말, 과립 또는 캡슐을 만들기 위하여 적합한 첨가제와, 그리고 필요한 경우 희석제, 완충제, 보습제, 보존제, 착색제, 및 착향료와 조합하여 사용될 수 있다. 화합물은 장용 코팅 및/또는 위의 환경의 낮은 pH로부터 화합물의 보호를 제공하기 위하여 완충제로 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물에 포함된 화합물은, 예컨대, 액체, 고체 또는 반-고체 제형 중에 착향료와 함께 그리고/또는 장용 코팅과 함께 경구 전달용으로 제형화될 수 있다. 몇몇 경우에, 본 개시내용의 화합물은 가용화되어 (예컨대, 리포솜 또는 생분해성 중합체로) 캡슐화될 수 있거나 또는 적절한 비독성 액체로 코팅된 미세결정의 형태로 사용될 수 있다. 몇몇 경우에, 본 개시내용의 화합물은 가용화되어 리포솜, 마이셀 또는 둘 다로 캡슐화될 수 있다.
- [0157] 본 명세서에 기재된 화합물 또는 제제 중 임의의 것을 포함하는 약제학적 조성물은 지속성 또는 서방성(또한 시간 방출형 또는 제어된 방출형이라고도 불림)용으로 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은, 일반적으로, 잘 알려진 수법을 이용해서 제조될 수 있고, 예를 들어, 경구, 직장, 피부내 또는 피하 이식에 의해, 또는 목적하는 표적 부위에서 이식에 의해 투여될 수 있다. 지속-방출형 제형은 담체 기질에 분산되고/되거나 속도 제어 막에 의해 둘러싸인 저장소 내에 수용된 화합물을 함유할 수 있다. 이러한 제형 내에서 사용하기 위한 부형제는 생체적 합성이고, 또한 생분해성일 수 있으며; 바람직하게는 제형은 비교적 일정한 수준의 활성 성분 방출을 제공한다. 부형제의 비제한적인 예는 물, 알코올, 글리세롤, 키토산, 알지네이트, 콘드로이틴, 비타민 E, 광유, 및 다이메틸 설펝사이드(DMSO)를 포함한다. 지속 방출형 제형 내에 함유된 화합물의 양은 이식 부위, 방출의 속도 및 예상되는 지속 기간, 및 치료되거나 예방될 병태, 질환 또는 장애의 속성에 좌우된다.
- [0158] 본 명세서에서 제공된 개시내용은 또한 화학식 1 또는 화학식 2의 1종 이상의 보호제를 환자에게 투여함으로써 대상체에서 장기 손상을 예방, 저감 또는 제거하기 위한 방법을 기술한다. 대상체에서 장기 손상을 예방, 저감 또는 제거하기 위한 화학식 1 또는 화학식 2의 보호제는, 제한 없이, 미리세틴, 비택신, 로비벡틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비벡틴 또는 미리시트린(또는 이의 유도체 또는 염)을 포함할 수 있다. 특히, 장기 손상은 심장 조직 손상, 전기생리학적 기능장애, 미토콘드리아 독성, 세포자멸사, 또는 산화적 스트레스에 의해 유발되어, 심부전을 초래할 수 있다. 예를 들어, 화학식 1의 화합물(즉, 보호제)을 포함하는 약제학적 조성물은 암치료-유도된 심부전을 경험하고 있는 환자에게 투여될 수 있고, 여기서 추가의 심부전이 약제학적 조성물의 투여에 의해 예방된다.
- [0159] 본 명세서에 기재된 약제학적 방법 및 조성물은 환자의 암치료-유도된 심장독성을 예방, 저감 또는 제거한다. 따라서, 본 명세서에서 제공되는 방법 및 조성물은 환자(예컨대, 심장 건강한 환자, 심장병을 지닌 환자)가 심장독성의 위험에 의해 상당히 변경된 용량 요법 없이도 더 높은 용량의 요법을 받을 수 있게 한다. 몇몇 경우에, 본 명세서에서의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 0.1 mg/m², 1 mg/m², 2 mg/m², 3 mg/m², 4 mg/m², 5 mg/m², 6 mg/m², 27 mg/m², 8 mg/m², 9 mg/m², 10 mg/m², 11 mg/m², 12 mg/m², 13 mg/m², 14 mg/m², 15 mg/m², 16 mg/m², 17 mg/m², 18 mg/m², 19 mg/m², 20 mg/m², 21 mg/m², 22 mg/m², 23 mg/m², 24 mg/m², 25 mg/m², 26 mg/m², 27 mg/m², 28 mg/m², 29 mg/m², 30 mg/m², 31 mg/m², 32 mg/m², 33 mg/m², 34 mg/m², 35 mg/m², 36 mg/m², 37 mg/m², 38 mg/m², 39 mg/m², 40 mg/m², 41 mg/m², 42 mg/m², 43 mg/m², 44 mg/m², 45 mg/m², 46 mg/m², 47 mg/m², 48 mg/m², 49 mg/m², 50 mg/m², 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 450 mg/m², 500 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m², 1250 mg/m², 1500 mg/m², 1750 mg/m², 또는 2000 mg/m² 초과와 화학요법 약물(예컨대, 안트라사이클린, 독소루비신 또는 이의 유도체 또는 염)의 1일 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0160] 몇몇 경우에, 본 명세서에서의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 약 0.1 mg/m², 0.2 mg/m², 0.3 mg/m², 0.4 mg/m², 0.5 mg/m², 0.6 mg/m², 0.7 mg/m², 0.8 mg/m², 0.9 mg/m², 1 mg/m², 1.1 mg/m², 1.2 mg/m², 1.3 mg/m², 1.4 mg/m², 1.5 mg/m², 1.6 mg/m², 1.7 mg/m², 1.8 mg/m², 1.9 mg/m², 2 mg/m², 2.1 mg/m², 2.2 mg/m², 2.3 mg/m², 2.4 mg/m², 2.5 mg/m², 2.6 mg/m², 2.7 mg/m², 2.8 mg/m², 2.9 mg/m², 3 mg/m², 3.1 mg/m², 3.2 mg/m², 3.3 mg/m², 3.4 mg/m², 3.5 mg/m², 3.6 mg/m², 3.7 mg/m², 3.8 mg/m², 3.9 mg/m², 4 mg/m², 4.1 mg/m², 4.2 mg/m², 4.3 mg/m², 4.4 mg/m², 4.5 mg/m², 4.6 mg/m², 4.7 mg/m², 4.8 mg/m², 4.9 mg/m², 5 mg/m², 5.1 mg/m², 5.2 mg/m², 5.3 mg/m², 5.4 mg/m², 5.5 mg/m², 5.6 mg/m², 5.7 mg/m², 5.8 mg/m², 5.9 mg/m², 6 mg/m², 6.1 mg/m², 6.2 mg/m², 6.3 mg/m², 6.4 mg/m², 6.5 mg/m², 6.6 mg/m², 6.7 mg/m², 6.8 mg/m², 6.9 mg/m², 7 mg/m², 7.1 mg/m², 7.2 mg/m², 7.3 mg/m², 7.4 mg/m², 7.5 mg/m², 7.6 mg/m², 7.7 mg/m², 7.8 mg/m², 7.9 mg/m², 8 mg/m², 8.1 mg/m², 8.2 mg/m², 8.3 mg/m², 8.4 mg/m², 8.5 mg/m², 8.6 mg/m², 8.7 mg/m², 8.8 mg/m², 8.9 mg/m², 9 mg/m², 9.1 mg/m², 9.2 mg/m², 9.3 mg/m², 9.4 mg/m², 9.5 mg/m², 9.6 mg/m², 9.7 mg/m², 9.8 mg/m², 9.9 mg/m², 10 mg/m², 11 mg/m², 12 mg/m², 13 mg/m², 14 mg/m², 15 mg/m², 16 mg/m², 17 mg/m², 18 mg/m²

m², 19 mg/m², 20 mg/m², 21 mg/m², 22 mg/m², 23 mg/m², 24 mg/m², 25 mg/m², 26 mg/m², 27 mg/m², 28 mg/m², 29 mg/m², 30 mg/m², 31 mg/m², 32 mg/m², 33 mg/m², 34 mg/m², 35 mg/m², 36 mg/m², 37 mg/m², 38 mg/m², 39 mg/m², 40 mg/m², 41 mg/m², 42 mg/m², 43 mg/m², 44 mg/m², 45 mg/m², 46 mg/m², 47 mg/m², 48 mg/m², 49 mg/m², 50 mg/m², 51 mg/m², 52 mg/m², 53 mg/m², 54 mg/m², 55 mg/m², 56 mg/m², 57 mg/m², 58 mg/m², 59 mg/m², 60 mg/m², 61 mg/m², 62 mg/m², 63 mg/m², 64 mg/m², 65 mg/m², 66 mg/m², 67 mg/m², 68 mg/m², 69 mg/m², 70 mg/m², 71 mg/m², 72 mg/m², 73 mg/m², 74 mg/m², 75 mg/m², 76 mg/m², 77 mg/m², 78 mg/m², 79 mg/m², 80 mg/m², 81 mg/m², 82 mg/m², 83 mg/m², 84 mg/m², 85 mg/m², 86 mg/m², 87 mg/m², 88 mg/m², 89 mg/m², 90 mg/m², 91 mg/m², 92 mg/m², 93 mg/m², 94 mg/m², 95 mg/m², 96 mg/m², 97 mg/m², 98 mg/m², 99 mg/m², 또는 100 mg/m²의 생물학적 제제의 1일 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0161] 몇몇 경우에, 본 명세서에서의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 약 0.1 mg/m², 1 mg/m², 2 mg/m², 3 mg/m², 4 mg/m², 5 mg/m², 6 mg/m², 7 mg/m², 8 mg/m², 9 mg/m², 10 mg/m², 11 mg/m², 12 mg/m², 13 mg/m², 14 mg/m², 15 mg/m², 16 mg/m², 17 mg/m², 18 mg/m², 19 mg/m², 20 mg/m², 21 mg/m², 22 mg/m², 23 mg/m², 24 mg/m², 25 mg/m², 26 mg/m², 27 mg/m², 28 mg/m², 29 mg/m², 30 mg/m², 31 mg/m², 32 mg/m², 33 mg/m², 34 mg/m², 35 mg/m², 36 mg/m², 37 mg/m², 38 mg/m², 39 mg/m², 40 mg/m², 41 mg/m², 42 mg/m², 43 mg/m², 44 mg/m², 45 mg/m², 46 mg/m², 47 mg/m², 48 mg/m², 49 mg/m², 50 mg/m², 51 mg/m², 52 mg/m², 53 mg/m², 54 mg/m², 55 mg/m², 56 mg/m², 57 mg/m², 58 mg/m², 59 mg/m², 60 mg/m², 61 mg/m², 62 mg/m², 63 mg/m², 64 mg/m², 65 mg/m², 66 mg/m², 67 mg/m², 68 mg/m², 69 mg/m², 70 mg/m², 71 mg/m², 72 mg/m², 73 mg/m², 74 mg/m², 75 mg/m², 76 mg/m², 77 mg/m², 78 mg/m², 79 mg/m², 80 mg/m², 81 mg/m², 82 mg/m², 83 mg/m², 84 mg/m², 85 mg/m², 86 mg/m², 87 mg/m², 88 mg/m², 89 mg/m², 90 mg/m², 90 mg/m², 95 mg/m², 100 mg/m², 110 mg/m², 120 mg/m², 130 mg/m², 140 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 170 mg/m², 180 mg/m², 190 mg/m², 200 mg/m², 300 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m²의 화학식 1 또는 화학식 2(예컨대, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴, 미리스트린 및/또는 이의 유도체 또는 염)의 보호제 약물의 1일 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0162] 본 명세서에 기재된 보호제의 1일 고정 용량, 또는 보호제의 조합물의 총체적인 용량은 0.1mg 초과, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 21 mg, 22mg, 23mg, 24mg, 25mg, 26mg, 27mg, 28mg, 29mg, 30mg, 31mg, 32mg, 33mg, 34mg, 35mg, 36mg, 37mg, 38 mg, 39mg, 40mg, 41mg, 42mg, 43mg, 44mg, 45mg, 46mg, 47mg, 48mg, 49mg, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 750mg 또는 그 이상의 보호제(또는 이의 염의 유도체 또는 염)일 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제 또는 보호제들은 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴, 미리스트린 및/또는 이의 유도체 또는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 예에서, 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)과 적어도 10mg의 미리세틴의 공동 제형을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 본 명세서에서의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3mg, 3.1mg, 3.2mg, 3.3mg, 3.4mg, 3.5mg, 3.6mg, 3.7mg, 3.8mg, 3.9mg, 4mg, 4.1mg, 4.2mg, 4.3mg, 4.4mg, 4.5mg, 4.6mg, 4.7mg, 4.8mg, 4.9mg, 5mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7mg, 7.1mg, 7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13 mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 21mg, 22mg, 23mg, 24mg, 25mg, 26mg, 27mg, 28mg, 29mg, 30 mg, 31mg, 32mg, 33mg, 34mg, 35mg, 36mg, 37mg, 38mg, 39mg, 40mg, 41mg, 42mg, 43mg, 44mg, 45mg, 46mg, 47 mg, 48mg, 49mg, 50mg, 100mg, 500mg, 750mg, 또는 1g의 미리세틴(또는 이의 염의 유도체 또는 염)의 1일 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0163] 다른 예에서, 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 적어도 10mg의 미리세틴과 함께 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)의 공동 제형을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 본 명세서에서의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3mg, 3.1mg, 3.2mg, 3.3mg, 3.4mg, 3.5mg, 3.6mg, 3.7mg, 3.8mg, 3.9mg, 4mg, 4.1mg, 4.2mg, 4.3mg, 4.4mg, 4.5mg, 4.6mg, 4.7mg, 4.8mg, 4.9mg, 5mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7mg, 7.1mg,

7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 21mg, 22mg, 23mg, 24mg, 25mg, 26mg, 27mg, 28mg, 29mg, 30mg, 31mg, 32mg, 33mg, 34mg, 35mg, 36mg, 37mg, 38mg, 39mg, 40mg, 41mg, 42mg, 43mg, 44mg, 45mg, 46mg, 47mg, 48mg, 49mg, 50mg, 100mg, 500mg, 750mg, 또는 1g의 미리세트린 (또는 이의 임의의 유도체 또는 염)의 1일 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0164] 또 다른 예에서, 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 적어도 10mg의 비택신과 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)의 공동 제형을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 여기서 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3mg, 3.1mg, 3.2mg, 3.3mg, 3.4mg, 3.5mg, 3.6mg, 3.7mg, 3.8mg, 3.9mg, 4mg, 4.1mg, 4.2mg, 4.3mg, 4.4mg, 4.5mg, 4.6mg, 4.7mg, 4.8mg, 4.9mg, 5mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7mg, 7.1mg, 7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 21mg, 22mg, 23mg, 24mg, 25mg, 26mg, 27mg, 28mg, 29mg, 30mg, 31mg, 32mg, 33mg, 34mg, 35mg, 36mg, 37mg, 38mg, 39mg, 40mg, 41mg, 42mg, 43mg, 44mg, 45mg, 46mg, 47mg, 48mg, 49mg, 50mg, 100mg, 500mg, 750mg, 또는 1g의 비택신(또는 이의 임의의 유도체 또는 염)의 1일 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0165] 몇몇 경우에, 본 명세서에서의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3mg, 3.1mg, 3.2mg, 3.3mg, 3.4mg, 3.5mg, 3.6mg, 3.7mg, 3.8mg, 3.9mg, 4mg, 4.1mg, 4.2mg, 4.3mg, 4.4mg, 4.5mg, 4.6mg, 4.7mg, 4.8mg, 4.9mg, 5mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7mg, 7.1mg, 7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 21mg, 22mg, 23mg, 24mg, 25mg, 26mg, 27mg, 28mg, 29mg, 30mg, 31mg, 32mg, 33mg, 34mg, 35mg, 36mg, 37mg, 38mg, 39mg, 40mg, 41mg, 42mg, 43mg, 44mg, 45mg, 46mg, 47mg, 48mg, 49mg, 50mg, 100mg, 500mg, 750mg, 또는 1g의 로비넥틴(또는 이의 임의의 유도체 또는 염)의 1일 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0166] 몇몇 경우에, 본 명세서에서의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3mg, 3.1mg, 3.2mg, 3.3mg, 3.4mg, 3.5mg, 3.6mg, 3.7mg, 3.8mg, 3.9mg, 4mg, 4.1mg, 4.2mg, 4.3mg, 4.4mg, 4.5mg, 4.6mg, 4.7mg, 4.8mg, 4.9mg, 5mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7mg, 7.1mg, 7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 21mg, 22mg, 23mg, 24mg, 25mg, 26mg, 27mg, 28mg, 29mg, 30mg, 31mg, 32mg, 33mg, 34mg, 35mg, 36mg, 37mg, 38mg, 39mg, 40mg, 41mg, 42mg, 43mg, 44mg, 45mg, 46mg, 47mg, 48mg, 49mg, 50mg, 100mg, 500mg, 750mg, 또는 1g의 트라이세틴(또는 이의 임의의 유도체 또는 염)의 1일 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0167] 몇몇 경우에, 본 명세서에서의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3mg, 3.1mg, 3.2mg, 3.3mg, 3.4mg, 3.5mg, 3.6mg, 3.7mg, 3.8mg, 3.9mg, 4mg, 4.1mg, 4.2mg, 4.3mg, 4.4mg, 4.5mg, 4.6mg, 4.7mg, 4.8mg, 4.9mg, 5mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7mg, 7.1mg, 7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 21mg, 22mg, 23mg, 24mg, 25mg, 26mg, 27mg, 28mg, 29mg, 30mg, 31mg, 32mg, 33mg, 34mg, 35mg, 36mg, 37mg, 38mg, 39mg, 40mg, 41mg, 42mg, 43mg, 44mg, 45mg, 46mg, 47mg, 48mg, 49mg, 50mg, 100mg, 500mg, 750mg, 또는 1g의 트라이세틴(또는 이의 임의의 유도체 또는 염)의 1일 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

mg, 23mg, 24mg, 25mg, 26mg, 27mg, 28mg, 29mg, 30mg, 31mg, 32mg, 33mg, 34mg, 35mg, 36mg, 37mg, 38mg, 39mg, 40mg, 41mg, 42mg, 43mg, 44mg, 45mg, 46mg, 47mg, 48mg, 49mg, 50mg, 100mg, 500mg, 750mg, 또는 1g의 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본(또는 이의 임의의 유도체 또는 염)의 1일 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0168] 몇몇 경우에, 본 명세서에서의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3mg, 3.1mg, 3.2mg, 3.3mg, 3.4mg, 3.5mg, 3.6mg, 3.7mg, 3.8mg, 3.9mg, 4mg, 4.1mg, 4.2mg, 4.3mg, 4.4mg, 4.5mg, 4.6mg, 4.7mg, 4.8mg, 4.9mg, 5mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7mg, 7.1mg, 7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 21mg, 22mg, 23mg, 24mg, 25mg, 26mg, 27mg, 28mg, 29mg, 30mg, 31mg, 32mg, 33mg, 34mg, 35mg, 36mg, 37mg, 38mg, 39mg, 40mg, 41mg, 42mg, 43mg, 44mg, 45mg, 46mg, 47mg, 48mg, 49mg, 50mg, 100mg, 500mg, 750mg, 또는 1g의 피세틴(또는 이의 임의의 유도체 또는 염)의 1일 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0169] 본 명세서에 기재된 약제학적 방법 및 조성물은 환자에서 암치료-유도된 심장독성을 예방, 저감 또는 제거한다. 따라서, 본 명세서에서 제공되는 방법 및 조성물은 환자가 심장독성의 위험에 의해 상당히 변경된 용량 요법 없이 더 빈번하게 요법을 받을 수 있게 한다. 본 명세서에서 제공되는 화학요법 약물, 생물학적 제제 또는 약제학적 조성물 내의 보호제의 1일 용량은 1회 이상의 용량/일로 환자에게 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 화학요법 약물의 1일 용량은 단일 용량으로 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 화학요법 약물의 1일 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 용량/일로 분할될 수 있다. 예를 들어, 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)의 1일 용량은 3회 용량/일로 분할될 수 있다. 몇몇 경우에, 화학요법 약물의 1일 용량은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 또는 60회 주입/시간으로 분할될 수 있다. 몇몇 경우에, 화학요법 약물을 포함하는 조성물의 각 주입은 적어도 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 35분, 40분, 45분, 50분, 55분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 3.5시간, 4시간, 4.5시간, 5시간, 5.5시간, 또는 6시간 동안 지속될 수 있다. 몇몇 경우에, 생물학적 제제의 1일 용량은 단일 용량으로 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 생물학적 제제의 1일 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24회 용량/일로 분할될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 제제(예컨대, 베바시주맙)의 1일 용량은 3회 용량/일로 분할될 수 있다. 몇몇 경우에, 생물학적 제제의 1일 용량은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 또는 60회 주입/시간으로 분할될 수 있다. 몇몇 경우에, 생물학적 제제를 포함하는 조성물의 각 주입은 적어도 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 35분, 40분, 45분, 50분, 55분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 3.5시간, 4시간, 4.5시간, 5시간, 5.5시간, 또는 6시간 동안 지속될 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제의 1일 용량은 단일 용량으로 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제의 1일 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24회 용량/일로 분할될 수 있다. 예를 들어, 1일 용량의 보호제(예컨대, 미리세틴)는 3회 용량/일로 분할될 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제의 1일 용량은 시간당 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회 주입으로 분할될 수 있다. 몇몇 경우에, 1종 이상의 보호제(들)를 포함하는 조성물의 각 주입은 적어도 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 35분, 40분, 45분, 50분, 55분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 3.5시간, 4시간, 4.5시간, 5시간, 5.5시간, 또는 6시간 동안 지속될 수 있다.

[0170] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 1일당 1회 이상 환자에게 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 약제학적 조성물은 1일당 1회 환자에게 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 약제학적 조성물은 1일당 적어도 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회, 15회, 16회, 17회, 18회, 19회, 20회, 21회, 22회, 23회, 또는 24회 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 1일당 3회 환자에게 투여될 수 있다.

[0171] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 1일 이상 동안 환자에게 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 약제학적 조성물은 1일 동안 환자에게 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 약제학적 조성물은 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 20년, 30년, 40년, 또는 50년 동안 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 암환자에게는 적어도 1년의 기간 동안 독소루비신과 미리세틴의 약제학적 공동 제형이 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 약제학적 조성물은 2일 이상의 연속일 동안 환자에게 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 약제학적 조

성물은 2일 이상의 비연속일 동안 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자에게는 4일 동안 매일 연속하여 약제학적 조성물이 투여될 수 있다. 다른 예에서, 환자에게는 제1일, 제2일, 제3일, 제7일 및 제15일에 약제학적 조성물에 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 환자에게 일정 시간 기간에 걸쳐서 약제학적 조성물이 투여될 경우, 1일에 환자에게 투여되는 투약량은 후속일에 환자에게 투여되는 투약량과는 상이할 수 있다. 예를 들어, 환자에게는 제1일에 5mg의 약제학적 조성물이 투여될 수 있고, 그 후속일에는 10mg의 약제학적 조성물이 투여될 수 있다.

[0172] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 시간 경과에 따라 효과적일 수 있다. 몇몇 경우에, 약제학적 조성물은 1일 이상 동안 효과적일 수 있다. 몇몇 경우에, 약제학적 조성물의 효능의 지속 기간은 긴 시간 기간에 걸친다. 몇몇 경우에, 약제학적 조성물의 효능은 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 또는 1개월 초과일 수 있다.

[0173] 본 명세서에서 제공되는 방법은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 임의의 일부로서 텍스라죽산(또는 이의 임의의 유도체 또는 염)을 환자에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이러한 방법은 적어도 1종의 보호제와 텍스라죽산을 함유하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 허용하며, 여기서 적어도 1종의 보호제와 텍스라죽산의 공동 제형은 텍스라죽산 단독의 투여에 비해서 더 큰 보호 효과를 제공할 수 있다. 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 중 임의의 약제학적 조성물의 투여는 환자 풀(pool)에 걸쳐서 심장독성의 가능성을 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%만큼 저감시킬 수 있다. 예를 들어, 텍스라죽산이 투여된 환자 풀 내 환자가 심장독성을 경험할 가능성이 80%가 있다면, 미리세틴과 텍스라죽산의 공동 제형을 환자에게 투여함으로써 심장독성을 경험할 가능성을 75%만큼 저감시킬 수 있고, 결과적으로 환자가 심장독성을 경험할 가능성은 20%로 된다. 이러한 보다 큰 보호 효과는 또한 기존의 심장 병태를 지닌 자를 비롯한 보다 큰 환자의 모집단이 암치료(예컨대, 독소루비신)를 받는 것을 가능하게 할 수 있으며, 그렇지 않다면 불가능했었을 것이다. 몇몇 경우에, 텍스라죽산은, 약제학적 조성물 내에 혼합되거나, 또는 별개의 실체로서 존재하는 점에서, 약제학적 조성물 내에 공동 제형화될 수 있다. 몇몇 경우에, 암치료, 보호제 및 텍스라죽산은 동시에 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 암치료, 보호제 및 텍스라죽산은 순차적으로 투여될 수 있다. 일례에서, 암환자에게는 1일당 적어도 1회 단일 용량으로 화학요법 약물, 텍스라죽산, 및 미리세틴의 공동 제형이 투여될 수 있다. 다른 예에서, 암환자에게는 텍스라죽산이 투여될 수 있고, 이어서 미리세틴이 투여될 수 있다.

[0174] 약제학적 조성물 내 투여된 텍스라죽산(또는 이의 임의의 유도체 또는 염)의 용량은 0.1 mg/m² 초과, 1 mg/m², 2 mg/m², 3 mg/m², 4 mg/m², 5 mg/m², 6 mg/m², 7 mg/m², 8 mg/m², 9 mg/m², 10 mg/m², 11 mg/m², 12 mg/m², 13 mg/m², 14 mg/m², 15 mg/m², 16 mg/m², 17 mg/m², 18 mg/m², 19 mg/m², 20 mg/m², 21 mg/m², 22 mg/m², 23 mg/m², 24 mg/m², 25 mg/m², 26 mg/m², 27 mg/m², 28 mg/m², 29 mg/m², 30 mg/m², 31 mg/m², 32 mg/m², 33 mg/m², 34 mg/m², 35 mg/m², 36 mg/m², 37 mg/m², 38 mg/m², 39 mg/m², 40 mg/m², 41 mg/m², 42 mg/m², 43 mg/m², 44 mg/m², 45 mg/m², 46 mg/m², 47 mg/m², 48 mg/m², 49 mg/m², 50 mg/m², 51 mg/m², 52 mg/m², 53 mg/m², 54 mg/m², 55 mg/m², 56 mg/m², 57 mg/m², 58 mg/m², 59 mg/m², 60 mg/m², 61 mg/m², 62 mg/m², 63 mg/m², 64 mg/m², 65 mg/m², 66 mg/m², 67 mg/m², 68 mg/m², 69 mg/m², 70 mg/m², 71 mg/m², 72 mg/m², 73 mg/m², 74 mg/m², 75 mg/m², 76 mg/m², 77 mg/m², 78 mg/m², 79 mg/m², 80 mg/m², 81 mg/m², 82 mg/m², 83 mg/m², 84 mg/m², 85 mg/m², 86 mg/m², 87 mg/m², 88 mg/m², 89 mg/m², 90 mg/m², 91 mg/m², 92 mg/m², 93 mg/m², 94 mg/m², 95 mg/m², 96 mg/m², 97 mg/m², 98 mg/m², 99 mg/m², 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 450 mg/m², 500 mg/m², 750 mg/m², 1 g/m², 5 g/m², 10 g/m² 이상일 수 있다. 특정 예에서, 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 50 mg/m²의 텍스라죽산과 함께 화학식 1 또는 화학식 2의 보호제(예컨대, 미리세틴)의 공동 제형을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0175] 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은 약 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3mg/kg, 3.5 mg/kg, 4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg, 25 mg/kg, 26 mg/kg, 27 mg/kg, 28 mg/kg, 29 mg/kg, 30 mg/kg, 31 mg/kg, 32 mg/kg, 33 mg/kg, 34 mg/kg, 35 mg/kg, 36 mg/kg, 37 mg/kg, 38 mg/kg, 39 mg/kg, 40 mg/kg, 41 mg/kg, 42

mg/kg, 43 mg/kg, 44 mg/kg, 45 mg/kg, 46 mg/kg, 47 mg/kg, 48 mg/kg, 49 mg/kg, 50 mg/kg, 51 mg/kg, 52 mg/kg, 53 mg/kg, 54 mg/kg, 55 mg/kg, 56 mg/kg, 57 mg/kg, 58 mg/kg, 59 mg/kg, 60 mg/kg, 61 mg/kg, 62 mg/kg, 63 mg/kg, 64 mg/kg, 65 mg/kg, 66 mg/kg, 67 mg/kg, 68 mg/kg, 69 mg/kg, 70 mg/kg, 71 mg/kg, 72 mg/kg, 73 mg/kg, 74 mg/kg, 75 mg/kg, 76 mg/kg, 77 mg/kg, 78 mg/kg, 79 mg/kg, 80 mg/kg, 81 mg/kg, 82 mg/kg, 83 mg/kg, 84 mg/kg, 85 mg/kg, 86 mg/kg, 87 mg/kg, 88 mg/kg, 89 mg/kg, 90 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 110 mg/kg, 120 mg/kg, 130 mg/kg, 140 mg/kg, 150 mg/kg, 160 mg/kg, 170 mg/kg, 180 mg/kg, 190 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg, 400 mg/kg, 500 mg/kg의 용량의 화학식 1 또는 화학식 2의 보호제를 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 양상에 있어서, 보호제는 미리세틴, 비택신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴, 미리시트린 및 이의 유도체 또는 염으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 환자에게는 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3mg/kg, 3.5 mg/kg, 4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg, 25 mg/kg, 26 mg/kg, 27 mg/kg, 28 mg/kg, 29 mg/kg, 30 mg/kg, 31 mg/kg, 32 mg/kg, 33 mg/kg, 34 mg/kg, 35 mg/kg, 36 mg/kg, 37 mg/kg, 38 mg/kg, 39 mg/kg, 40 mg/kg, 41 mg/kg, 42 mg/kg, 43 mg/kg, 44 mg/kg, 45 mg/kg, 46 mg/kg, 47 mg/kg, 48 mg/kg, 49 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 또는 100 mg/kg, 150 mg/kg, 또는 200 mg/kg의 보호제가 정맥내 투여된다. 일 실시형태에서, 환자에게는 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)을 투여하기 전 적어도 10분에 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 미리세틴이 투여된다. 일 실시형태에서, 환자에게는 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)을 투여하기 전 적어도 10분에 약 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 용량으로 미리세틴이 투여된다. 일 실시형태에서, 환자에게는 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)을 투여하기 전 적어도 30분에 약 0.5 mg/kg 내지 약 200mg/kg의 용량으로 미리세틴이 정맥내 투여된다. 일 실시형태에서, 환자에게는 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)을 투여하기 전 적어도 1시간에 약 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg의 용량으로 미리세틴이 정맥내 투여된다. 일 실시형태에서, 환자에게는 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)을 투여하기 전 적어도 2시간에 약 0.5 mg/kg 및 약 200 mg/kg의 용량으로 미리세틴이 정맥내 투여된다. 일 실시형태에서, 환자에게는 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)을 투여하기 전 적어도 4시간에 약 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg의 용량의 미리세틴이 정맥내 투여된다. 일 실시형태에서, 환자에게는 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)을 투여하기 전 적어도 6시간에 약 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg의 용량의 미리세틴이 정맥내 투여된다. 일 실시형태에서, 환자에게는 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)의 투여 후 적어도 6시간에 약 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg의 용량의 미리세틴이 정맥내 투여된다. 일 실시형태에서, 미리세틴은 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)의 투여 전 적어도 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간(들)에 약 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg의 용량으로 경구 투여된다.

[0176] 몇몇 양상에 있어서, 환자에게는, 예를 들어, 환자가 암으로 진단된 후에 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)의 제1 투여 전 적어도 4시간에 0.5 mg/kg 내지 약 200 mg/kg의 용량으로 보호제(예컨대, 미리세틴, 비택신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴 또는 미리시트린)가 정맥내 또는 경구 투여된다.

[0177] **환자 반응**

[0178] 본 명세서에서 제공된 방법 및 조성물은 화학요법 약물, 생물학적 제제, 또는 방사선 요법에 의해 유발된 환자의 심장독성을 예방, 저감 또는 제거한다. 또한, 본 명세서에서 개시된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것은, 또한 암치료-유도된 장기 손상(예컨대, 심장 조직 손상, 전기생리학적 기능장애, 미토콘드리아 독성, 세포자멸사, 또는 산화적 스트레스에 의해 유발된 장기 손상)을 예방, 저감 또는 제거할 수 있다.

[0179] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물은 일반적으로 환자의 심장독성을 저감시킬 수 있다. 심장독성의 예는, 미토콘드리아 독성, 세포자멸사, 전기생리학적 기능장애(예컨대, QT 연장), 기계적 기능장애(예컨대, 저감된 구출 분획), 산화적 스트레스, 심장 조직 손상(예컨대, 산화적 스트레스에 의해 유발된 손상, 미토콘드리아 손상, 또는 반응성 산소종의 용량의 증가에 의해 유발된 손상), 및 심장이 아닌 임의의 장기(예컨대, 간, 신장 또는 췌장)에 대한 세포독성 손상을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0180] 미토콘드리아 독성은 주어진 세포, 조직, 장기 또는 유기체 내에 활성 미토콘드리아의 수를 감소시키는 임의의 손상을 지칭할 수 있다. 몇몇 경우에, 미토콘드리아 독성은 시험관내 검정을 사용하여 측정될 수 있다. 미토콘드리아 독성을 측정하는데 사용될 수 있는 이러한 하나의 방법은, (1) 세포핵을 나타내는 세포-침투성 형광 염

료 및 (2) 활성 미토콘드리아에 의해 봉쇄된 세포-침투성 형광 염료인 테트라메틸로다민 메틸 에스터(TMRM)에 세포를 동시-노출시키는 것에 의한다. 미토콘드리아 독성은 세포핵의 총수에 대한 TMRM-양성 세포의 분율로서 계산될 수 있다. 시험관내 검정에 의해 측정된 바, 암치료-유도된 미토콘드리아 독성은, 미치료 대조군에 비해서, 심근세포에서 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과일 수 있다. 예를 들어, 1 마이크로몰의 독소루비신에 적어도 48시간 동안 심근세포를 노출시키는 것은, 미치료 대조군에 비해서, 100% 미토콘드리아 독성을 유발할 수 있다. 본 명세서에 기재된 약제학적 방법 및 조성물은 일반적으로 암치료-유도된 미토콘드리아 독성을 저감시킨다. 시험관내 검정에 의해 측정된 바, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 중 어느 하나에 심근세포를 노출시키는 것은, 보호제의 부재 중에 암치료에 노출된 심근세포에 비해서, 미토콘드리아 독성을 100%, 99%, 98%, 91%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 74%, 73%, 72%, 71%, 70%, 69%, 68%, 67%, 66%, 65%, 64%, 63%, 62%, 61%, 60%, 59%, 58%, 57%, 56%, 55%, 54%, 53%, 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1%만큼 저감시킬 수 있다. 예를 들어, 1 마이크로몰의 독소루비신과 115 마이크로몰의 미리세틴의 공동 제형에 적어도 48시간 심근세포를 노출시키는 것은 1 마이크로몰의 독소루비신에 노출된 심근세포에 비해서 미토콘드리아 독성을 30%만큼 저감시킬 수 있다.

[0181] 세포자멸사는 세포가 프로그램된 세포사를 거치는 과정을 지칭할 수 있다. 세포자멸사를 거치는 세포 내의 검출 가능한 변화는 미토콘드리아로부터의 사이토크롬 C의 전좌, 감소된 미토콘드리아 기능, 막 구조의 변화, 증가된 단백질분해 활성도, 및 DNA 단편화를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 경우에, 세포자멸사는 시험관내 검정을 이용하여 측정될 수 있다. 세포자멸사를 측정하는데 사용될 수 있는 이러한 하나의 방법은 (1) 세포핵을 나타내는 세포-침투성 형광 염료 및 (2) 세포자멸사 세포에 고유하게 존재하는 활성화된 카스파제 3에 대한 형광발생 기질인 셀이벤트 카스파제(CellEvent Caspase) 3/7 검출시약에 세포를 동시 노출시키는 것에 의한다. 세포자멸사 퍼센트는 세포핵의 총수에 대한 셀이벤트(CellEvent)-양성 세포의 분율로서 계산될 수 있다. 시험관내 검정에 의해 측정된 바, 암치료-유도된 세포자멸사는, 미치료 대조군에 비해서, 심근세포에서 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과일 수 있다. 예를 들어, 1 마이크로몰의 독소루비신에 적어도 48시간 동안 심근세포를 노출시키는 것은 미치료 대조군에 비해서, 100% 세포자멸사를 유발할 수 있다.

[0182] 본 명세서에 기재된 약제학적 방법 및 조성물은 일반적으로 암치료-유도된 세포자멸사를 저감시킬 수 있다. 시험관내 검정에 의해 측정된 바, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 중 어느 하나에 심근세포를 노출시키는 것은, 보호제의 부재 중에 암치료에 노출된 심근세포에 비해서, 세포자멸사를 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 74%, 73%, 72%, 71%, 70%, 69%, 68%, 67%, 66%, 65%, 64%, 63%, 62%, 61%, 60%, 59%, 58%, 57%, 56%, 55%, 54%, 53%, 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1%만큼 저감시킬 수 있다. 예를 들어, 1 마이크로몰의 독소루비신과 115 마이크로몰의 미리세틴의 공동 제형에 적어도 48시간 동안 심근세포를 노출시키는 것은, 1 마이크로몰의 독소루비신에 노출시킨 심근세포에 비해서 미토콘드리아 독성을 30%만큼 저감시킬 수 있다.

[0183] 전기생리학적 기능장애는 생물학적 조직을 통과하는 이온의 흐름이 파괴되는 임의의 손상을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)을 암환자에게 투여하는 것은 급성 심근경색증을 유발할 수 있으며, 여기서 이온은 손상된 심장 조직을 통해 더이상 흐르지 않아 전도 차단을 초래할 수 있다. 몇몇 경우에, 전기생리학적 기능장애는 QT 간격의 연장을 포함할 수 있고, 그리고 생체내 검정을 이용해서 측정될 수

있다. QT 간격은 심전도에서의 Q파의 시작과 T파의 끝 사이의 시간을 기재하는데 사용될 수 있다. QT 연장은 지연된 심실 재분극화를 나타낼 수 있고, 심장을 조기 후탈분극(early after-depolarization: EAD)화시키는 성향이 있어 회귀성 부정맥(예컨대, 다형성 심실빈맥(Torsades de Pointes))을 유발할 수 있다. QT 간격은 또한 심장 주기(RR)의 길이, 하나의 QRS 복합의 개시와 다음 QRS 복합의 개시 사이의 시간량에 좌우될 수 있다. 보정된 QT(QTc) 간격은 주기 길이를 고려해서 보정된 QT 간격을 나타내는데 사용될 수 있다. 베제트 식($QTc=QT/\sqrt{RR}$), 프리데리치아 식($QTc=QT/\sqrt[3]{RR}$), 또는 회귀 분석 방법($QTc=QT+0.154(1-RR)$)은 모두 QT 간격으로부터 QTc 간격을 계산하는데 사용될 수 있다.

[0184] 환자에게 화학요법 약물, 생물학적 제제, 또는 방사선 요법의 투여는 보호제의 부재 중에 환자의 기준선 QTc 간격을 넘는 QTc 연장을 초래할 수 있다. 환자에 대한 기준선 QTc 간격은 임의의 약물의 투여 전에 환자에서 측정된 QTc 간격이다. 예를 들어, 보호제의 부재 중에 환자에게 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)의 투여는 환자에 대한 기준선 QTc 간격을 넘는 40 밀리초(ms)의 QTc 연장을 유발할 수 있다. 몇몇 경우에, 특히 보호제의 부재 중에, 환자에의 화학요법 약물, 생물학적 제제, 또는 방사선 요법의 투여는, 환자의 기준선 QTc 간격을 넘는 적어도 1ms, 2ms, 3ms, 4ms, 5ms, 6ms, 7ms, 8ms, 9ms, 10ms, 15ms, 20ms, 25ms, 30ms, 35ms, 40ms, 45ms, 50ms, 55ms, 60ms, 65ms, 70ms, 75ms, 80ms, 85ms, 90ms, 95ms 또는 100ms의 QTc 연장을 유발할 수 있다.

[0185] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 중 임의의 것의 투여는 환자의 기준선 QTc 간격을 넘는, 환자에 의해 경험된 암치료-유도된 QTc 연장을 제한할 수 있다. 예를 들어, 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신)과 보호제(예컨대, 미리세틴)의 공동 제형을 환자에게 투여하는 것은 5ms 미만의 QTC 연장을 유발할 수 있다. 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 환자의 기준선 QTc 간격을 넘는 QTc 연장의 100ms, 95ms, 90ms, 85ms, 80ms, 75ms, 70ms, 65ms, 60ms, 55ms, 50ms, 45ms, 40ms, 35ms, 30ms, 25ms, 20ms, 15ms, 10ms, 9ms, 8ms, 7ms, 6ms, 5ms, 4ms, 3ms, 2ms 또는 1ms 미만의 증가를 유발할 수 있다.

[0186] 몇몇 경우에, 전기생리학적 기능장애는 또한 감소된 전기 활성도를 포함할 수 있고, 시험관내 검정을 이용해서 측정될 수 있다. 다전극배열(multielectrode array: MEA)은 세포(예컨대, 심근세포)가 접촉될 수 있는 다수의 평면 전도성 전극을 포함하는 디바이스이다. MEA로부터 측정된 전기 기록의 크기와 형상이 수개의 인자(예컨대, 세포 균질성, 세포와 전극 간의 접촉, MEA의 기하 형태)에 좌우될 수 있지만, 일시적 변화(temporal change)는 접촉 세포의 전기 활성도에 대한 정보(예컨대, 활성 전극의 퍼센트, 장 전위 지속 기간 및 심박동수)를 제공하도록 전극에 의해 측정될 수 있다.

[0187] 보호제의 부재 중에 화학요법 약물, 생물학적 제제, 또는 방사선 요법에 심근세포를 노출시키는 것은, 시험관내 검정에 의해 측정된 바, 활성 전극(예컨대, 접촉 셀로부터 소정 전극 활성도를 측정하는 것이 가능한 전극)의 퍼센트의 일시적 감소를 유발할 수 있다. 예를 들어, 적어도 24시간 동안 1 마이크로몰의 독소루비신에 심근세포를 노출시키는 것은, 제로 시간에 비해서, 50%의 활성 전극의 수의 감소를 유발할 수 있다. 몇몇 경우에, 보호제의 부재 중에(예컨대, 미리세틴) 암치료(예컨대, 독소루비신)에 심근세포를 노출시키는 것은, 시험관내 검정에 의해 측정된 바, 활성 전극의 수의 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 74%, 73%, 72%, 71%, 70%, 69%, 68%, 67%, 66%, 65%, 64%, 63%, 62%, 61%, 60%, 59%, 58%, 57%, 56%, 55%, 54%, 53%, 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1%만큼의 저감을 유발할 수 있다. 특정 예에서, 1 μ M 독소루비신에 적어도 24시간 동안 심근세포를 노출시키는 것은 활성 전극의 수의 50%만큼의 저감을 유발할 수 있다.

[0188] 본 명세서에 기재된 약제학적 방법 및 조성물은 일반적으로 암치료-유도된 전기생리학적 기능장애를 저감시킨다(예컨대, 활성 전극의 수의 감소). 시험관내 검정에 의해 측정된 바, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 중 어느 하나에 심근세포를 노출시키는 것은, 보호제의 부재 중에 암치료에 노출된 심근세포에 비해서 활성 전극의 수의 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 미만의 감소를 유도할 수 있다. 예를 들어, 적어도 24시간 1 μ M 독소루비신과 100 μ M 미리세틴의 공동 제형에 심근세포를 노출시키는 것은 활성 전극의 수의 5% 미만의 감소를 유도할 수 있다.

- [0189] 본 명세서에 기재된 약제학적 방법 및 조성물은 일반적으로 환자가 암치료의 투여에 의해 심장독성을 경험할 위험을 저감시킨다. 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 약제학적 방법 및 조성물은 환자의 심장독성 위험을 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 74%, 73%, 72%, 71%, 70%, 69%, 68%, 67%, 66%, 65%, 64%, 63%, 62%, 61%, 60%, 59%, 58%, 57%, 56%, 55%, 54%, 53%, 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1%만큼 저감시킬 수 있다. 몇몇 경우에, 본 명세서에 개시된 약제학적 방법 및 조성물은 환자의 심장독성 위험을 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%만큼 저감시킬 수 있다. 예를 들어, 환자가 보호제(예컨대, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 미리시트린 및/또는 이의 유도체 또는 염)의 부재 중에 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)이 투여된 경우 QT 연장을 경험할 90%의 위험을 지닌다면, 환자는 보호제가 화학요법 약물과의 공동 제형으로서 또는 개별적으로 투여된 경우 QT 연장에 대한 위험의 50% 저감을 경험할 수 있어, 환자에서 45% QT 연장에 대한 위험을 초래할 수 있다. 예를 들어, 한의 특정 실시형태에 있어서, 환자에게는, 화학요법 약물(예컨대, 독소루비신, 에피루비신 또는 이다루비신)의 투여 전 적어도 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 또는 6시간에 약 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 용량에서 보호제(예컨대, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 미리시트린 및/또는 이의 유도체 또는 염)로 정맥내 투여되되, 여기서, QT 연장에 대한 위험은 보호제를 받지 않은 대조군의 것과 비교해서 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%만큼 저감된다.
- [0190] 수축성에 대한 안트라사이클린-유도 심장독성의 효과는 또한 수축 기능의 표시자인 구획 단축률(FS) 및 구출 분획(EF)을 측정함으로써 평가될 수 있다. 독소루비신과 같은 안트라사이클린은 수축 특성에 극심한 영향을 지닐 수 있다. 그러나, 화학식 1 또는 화학식 2의 보호제(예컨대, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴, 미리시트린 및/또는 이의 유도체 또는 염)가 투여된 환자는, 예컨대, FS 및 EF의 현저한 개선에 의해 관찰된 바와 같은 상당히 저감된 독소루비신-유도 심장독성을 경험할 수 있다. 예를 들어, 미리세틴은, 보호제가 투약되지 않고 안트라사이클린으로 치료된 대조군에 비해서, 환자에서 안트라사이클린-유도 FS 및 EF 기능장애를 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%만큼 구제할 수 있다.
- [0191] 숫자 또는 수치 범위를 지칭할 경우 용어 "약"은 지칭된 숫자 또는 수치 범위가 실험 변동성 이내(또는 통계학적 실험 오차 이내)에서 근사치이고, 따라서 숫자 또는 수치 범위는 예를 들어, 기술된 숫자 또는 수치 범위의 1% 내지 10%에서 변할수 있는 것을 의미한다.
- [0192] 용어 "치료적 유효량"은 일반적으로, 화합물 또는 기타 요법을 필요로 하는 대상체에게 투여된 경우, 병태 또는 이의 위험을 예방, 저감, 치료 또는 제거하는데 최소한으로 충분한 화합물 또는 기타 요법의 화합물의 양(또는 용량)을 지칭할 수 있다. 몇몇 경우에, 용어 "치료적 유효량"은 대상체에게 투여된 경우 예방적 효과를 갖기에 충분한 화합물 또는 기타 요법의 양을 지칭할 수 있다. 치료적 유효량은, 예를 들어, 대상체의 병태, 대상체의 체중과 나이, 질환 상태의 중증도 및 투여 방법 등에 따라 좌우될 수 있고, 여기서 이들 모두는 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0193] **조성물**
- [0194] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 화학식 1 또는 화학식 2에 개시된 보호제(예컨대, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴, 미리시트린 및/또는 이의 유도체 또는 염)를 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 1종 이상의 보호제를 임의의 조합으로, 2종 이상의 보호제를 임의의 조합으로, 3종 이상의 보호제를 임의의 조합으로, 또는 4종 이상의 보호제를 임의의 조합으로 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 약제학적 조성물은 적어도 2종의 보호제(예컨대, 미리세틴, 비텍신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 미리세틴(미리시트린), 텍스라죽산, 및/또는 이의 유도체 또는 염)의 공동 제형, 또는 적어도 1종의 보호제와 암치료(예컨대, 화학요법 약물, 생물학적 제제, 단백질 키나제 저해제 또는 방사선 요법)의 공동 제형일 수 있다. 약제학적 조성물 내의 보호제는 암치료에 의해 유발된 심장독성을 저감, 제거 또는 예방할 수 있다. 부가적으로, 약제학적 조성물 내의 보호제는 또한 암치료에

의해 유발된 장기 손상을 저감, 제거 또는 예방할 수 있다. 일례에서, 본 개시내용은 미리세틴과 텍스라족산을 포함하는 공동 제형을 제공한다. 다른 예에서, 본 개시내용은 화학요법 약물 독소루비신과 미리세틴을 포함하는 공동 제형을 제공한다.

[0195] 몇몇 경우에, 조성물 내 보호제 중 적어도 1종은 플라보노이드, 또는 이의 유도체일 수 있다. 일반적으로, 플라보노이드는 2개의 페닐과 1개의 복소환식 고리로 이루어진 15-탄소 골격 백본(backbone)을 가진 임의의 화합물일 수 있다. 플라보노이드는, 안트록산틴, 플라바논, 플라보놀, 플라바놀, 플라반, 알노사이아나딘, 바이오플라보노이드, 아이소플라보노이드, 아이소플라본, 아이소플라반, 아이소플라반다이올, 아이소플라벤, 또는 네오플라보노이드를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 화합물의 부류 중 어느 것인가에 속할 수 있다. 플라보노이드의 비제한적인 예는 아야닌(ayanin), 칼리노사이트(carlinoside), 다이하이드로다이드제인(dihydrodaidzein), 다이하이드로오바바틴(dihydroobavatin), 이리제닌(irigenin), 아이소안하이드로이카리틴(isoanhydroicaritin), 아이소쿠라리논(isokurarinone), 아이소잔토후몰(isoxanthohumol), 가테닌(gardenin), 루피위그테온(lupiwighteone), 메톡시푸에라린(methoxypuerarin), 미리피신(mirificin), 미리세틴, 미리세트린(미리시트린), 다이하이드로미리세틴, 피로사이드, 카엠프페롤, 케르세틴, 스웨티신(swertisin), 시잘테린(syzalterin), 트라이세틴, 피세틴, 로비넥틴, 다이하이드로로비넥틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록실플라본, 5,7,3',4',5'-펜타하이드록시플라본 또는 테베티아플라본을 포함한다. 일례에서, 본 명세서에서 개시된 약제학적 조성물은 플라본, 예컨대, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및 트라이세틴을 포함할 수 있다. 다른 예에서, 본 명세서에서 개시된 약제학적 조성물은 플라보놀, 예컨대, 미리세틴, 피세틴, 로비넥틴, 케르세틴 및 카엠프페롤을 포함할 수 있다. 다른 예에서, 본 명세서에서 개시된 약제학적 조성물은 미리세트린을 포함할 수 있다. 추가의 예에서, 본 명세서에서 개시된 약제학적 조성물은 플라바놀, 예컨대, 다이하이드로미리세틴 및 다이하이드로로비넥틴을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 본 명세서에서 개시된 약제학적 조성물은 텍스라족산과 플라보노이드인 미리세틴의 공동 제형을 포함할 수 있다. 특히, 플라보노이드인 미리세틴은 심장 조직 내 효소 활성도를 조절할 수 있는 단백질인 비루베이트 데하이드로게나제 키나제(PDK4)의 활성도를 변경시킴으로써 심장에서 미토콘드리아 독성을 조절할 수 있다.

[0196] 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 하기 화학식 1에 따른 화합물 또는 이의 염을 포함할 수 있다:



[0197]

[0198] 식 중,

[0199] X^1 은 CR^5R^6 , NR^5 , O, S, C=O, 또는 C=S이고;

[0200] 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아실, 아실옥시, 카복실산, 에스터, 아민, 아마이드, 카보네이트, 카바메이트, 나이트로, 티오에터, 티오에스터, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 당당류, 아릴, 또는 헤테로아릴, 이들 중 임의의 것은 치환된 또는 비치환된, 할로젠, 하이드록실, 설피드릴, 나이트로, 나이트로소, 사이아노, 아지도, 또는 H이며;

[0201] R^4 , R^7 및 R^8 은 알콕시, 하이드록실 또는 H이고;

[0202] W^1 은 O 또는 S이다.

[0203] 몇몇 양상에 있어서, X^1 은 O 또는 S일 수 있고; 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 알콕시, 사이클로알킬, 할로젠, 하이드록실, 설피드릴, 나이트로, 나이트로소, 사이아노, 아지도, 또는 H일 수 있으며; 그리고 각각의 R^4 , R^7 및 R^8 은 알콕시, 하이드록실 또는 H일 수 있다.

[0204] 몇몇 양상에 있어서, X^1 은 O일 수 있고; 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 알콕시, 사이클로알킬, 할로젠, 하이드록실, 설피드릴, 나이트로, 나이트로소, 사이아노, 아지도, 또는 H일 수 있으며; 그리고 각각의

R^4 , R^7 및 R^8 은 알콕시, 하이드록실 또는 H일 수 있다.

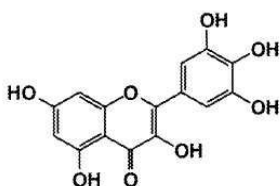
[0205] 또 다른 양상에 있어서, X^1 은 O일 수 있고; 각각의 R^1 및 R^2 는 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있으며; 각각의 R^3 , R^9 및 R^{10} 은 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 또는 H일 수 있고; R^4 는 하이드록실일 수 있으며; 및 R^7 및 R^8 은 하이드록실 또는 H일 수 있다.

[0206] 또 다른 양상에 있어서, X^1 은 O일 수 있고; R^1 은 하이드록실일 수 있으며; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있고; R^9 및 R^{10} 은 H일 수 있으며; R^4 는 하이드록실일 수 있고; 그리고 R^7 및 R^8 은 하이드록실 또는 H일 수 있다.

[0207] 또 다른 양상에 있어서, X^1 은 O이고; R^1 은 하이드록실이며; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있고; R^9 는 헤테로사이클릴 또는 H일 수 있으며; R^{10} 은 H이고; R^4 는 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있으며; 그리고 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있다.

[0208] 또 다른 양상에 있어서, X^1 은 O이고; R^1 은 하이드록실이며; 각각의 R^2 및 R^9 는 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있고; R^3 은 사이클로알킬, 하이드록실 또는 H일 수 있으며; R^{10} 은 H이고; R^4 는 하이드록실이며; 그리고 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 하이드록실 또는 H일 수 있다. 일 실시형태에서, R^3 중의 사이클로알킬은 단당류일 수 있다.

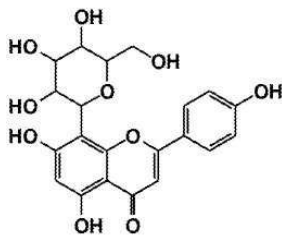
[0209] 특정 예에서, 화합물은 하기 화학식의 것일 수 있다:



[0210]

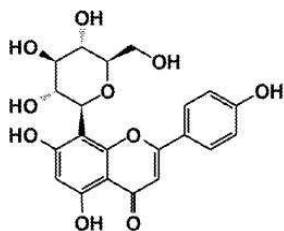
[0211] 특정 예에서, 화합물은 미리세틴일 수 있다. 하나의 특정 예에서, 화합물은 로비넥틴일 수 있다. 하나의 특정 예에서, 화합물은 트라이세틴일 수 있다. 하나의 특정 예에서, 화합물은 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본일 수 있다. 하나의 특정 예에서, 화합물은 피세틴일 수 있다. 하나의 특정 예에서, 화합물은 카엠프페롤일 수 있다. 하나의 특정 예에서, 화합물은 케르세틴일 수 있다.

[0212] 특정 예에서, 약제학적 조성물 내의 보호제는 이하의 구조를 갖는 화합물일 수 있다:



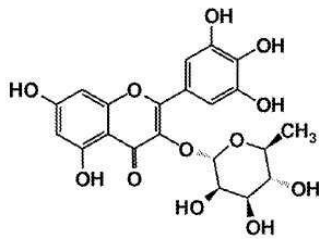
[0213]

[0214] 특정 예에서, 약제학적 조성물 내의 보호제는 비텍신일 수 있되, 여기서 비텍신은 이하의 구조를 갖는다:



[0215]

[0216] 특정 예에서, 화합물은 화학식 1에 따른 화합물 또는 이의 염일 수 있되, 식 중, R^1 은 하이드록실이고, R^2 는 하이드록실이며, R^3 은 단당류이고, R^4 는 하이드록실이며, R^7 은 하이드록실이고, R^8 은 하이드록실이며, R^9 는 H이고, R^{10} 은 H이며, X^1 은 O이고, 그리고 W^1 은 O이다. 특정 예에서, 화합물은 이하의 화학식일 수 있다:

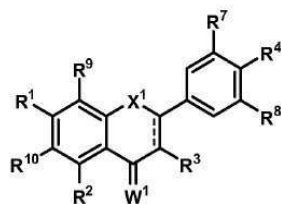


[0217]

[0218] 특정 예에서, 화합물은 미리세트린/미리시트린일 수 있다.

[0219] 몇몇 경우에, 단당류는 천연 또는 비천연 당분자일 수 있다. 단당류의 비제한적인 예는 글루코스, 텍스트로스, 프럭토스, 갈락토스, 만노스, 리보스, 데옥시리보스, D-알로스, L-알로스, D-알트로스, L-알트로스, D-푸코스, L-푸코스, D-굴로스, L-굴로스, D-소르보스, D-타가토스, D-아라비노스, L-아라비노스, D-릭소스, L-릭소스, 람노스, D-리보스, 리불로스, 수크로리불로스, D-자일로스, D-에리트로스, L-에리트로스, 에리트리톨로스, D-트레오스 및 L-트레오스를 포함한다.

[0220] 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 하기 화학식 2에 따른 화합물 또는 이의 염을 포함할 수 있다:



화학식 2

[0221]

[0222] 식 중,

[0223] X^1 은 CR^5R^6 , NR^5 , O, S, C=O 또는 C=S이고;

[0224] $---$ 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내며;

[0225] 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아실, 아실옥시, 카복실산, 에스터, 아민, 아마이드, 카보네이트, 카바메이트, 나이트로, 티오에터, 티오에스터, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 단당류, 아릴, 또는 헤테로아릴, 이들 중 임의의 것은 치환된 또는 비치환된, 할로젠, 하이드록실, 설퍼드릴, 나이트로, 나이트로소, 사이아노, 아지도, 또는 H이고;

[0226] R^4 , R^7 및 R^8 은 하이드록실이며;

[0227] W^1 은 O 또는 S이다.

[0228] 하나의 특정 예에서, 약제학적 조성물 중 화학식 2는 다이하이드로로비넥틴을 포함할 수 있다.

[0229] 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 내의 암치료는 화학요법 약물(예컨대, 안트라사이클린, 단백질 키나제 저해제 및 프로테아좀 저해제)일 수 있다. 일반적으로, 화학요법 약물은 환자 또는 대상체에서 심장 독성을 유발할 수 있는 약물일 수 있다. 안트라사이클린의 비제한적인 예는 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미토칸트론, 또는 발루비신을 포함할 수 있다. 단백질 키나제 저해제의 비제한적인 예는 티로신 키나제 저해제, 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 카필조밋, 세리티닙, 코비메타닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌

바티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오시머티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 폐갑타닙, 포나티닙, 레고라페닙, 룩솔리티닙, 시롤리무스, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 토파시티닙, 템시롤리무스, 트라메티닙, 반데타닙, 베무라페닙 또는 비스모데깁을 포함할 수 있다. 심장독성을 유발하는 티로신 키나제 저해제의 비제한적인 예는 다사티닙, 이마티닙, 라파티닙, 메시레이트, 닐로티닙, 소라페닙 및 수니티닙을 포함한다. 프로테아좀 저해제의 비제한적인 예는 보르테오미드를 포함한다.

[0230] 몇몇 경우에, 본 명세서에서 개시된 약제학적 조성물은 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신)과 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물(예컨대, 미리세틴, 비택신, 로비넥틴, 트라이세틴, 피세틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 다이하이드로로비넥틴, 미리시트린, 및/또는 이의 유도체 또는 염)의 공동 제형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 독소루비신과 미리세틴의 공동 제형을 포함한다. 다른 예에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 단백질 키나제 저해제 또는 프로테아좀 저해제(예컨대, 아파티닙 또는 보르테조미드)와 미리세틴의 공동 제형을 포함할 수 있다. 다른 예에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 티로신 키나제 저해제와 보호제의 공동 제형을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 수니티닙과 미리세틴의 공동 제형을 포함할 수 있다. 다른 예에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 소라페닙과 미리세틴의 공동 제형을 포함할 수 있다.

[0231] 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 내의 암치료는 생물학적 제제(예컨대, 항체)일 수 있다. 생물학적 제제의 비제한적인 예는 아도트라스투주맙엠탄신, 알렘투주맙, 베바시주맙, 블리나투모맙, 브렌텍시맙 베도틴, 카투막소맙, 세톡시맙, 쟈투주맙, 오조가미신, 이브리투모맙, 티옥세탄, 이필리무맙, 네시투무맙, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 파니투무맙, 켈브롤리주맙, 퍼투주맙, 라무시루맙, 리톡시맙, 토시투모맙-I131, 또는 트라스투주맙을 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에서 개시된 약제학적 조성물은 베바시주맙과 미리세틴의 공동 제형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 개시된 약제학적 조성물은 트라스투주맙과 미리세틴의 공동 제형을 포함할 수 있다.

[0232] 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서, 절대 입체화학의 관점에서, 아미노산에 대해서 (*R*)- 또는 (*S*)-로서 또는 (*D*)- 또는 (*L*)-로서 정의되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기타 입체이성질체 형태를 발생할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 이성질체뿐만 아니라, 이들의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. "입체이성질체"는 호환 가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖지만 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성된 화합물을 지칭한다. 본 개시내용은 각종 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 상정하고, 분자가 서로 중첩 가능하지 않은 거울상을 갖는 2가지 입체이성질체를 지칭하는 "거울상이성질체"를 포함한다. 광학적으로 활성인 (+)와 (-), (*R*)-과 (*S*)-, 또는 (*D*)-와 (*L*)-이성질체는 카이럴 신포닉 또는 카이럴 시약을 이용해서 제조될 수 있거나, 또는 통상의 수법, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정화를 이용해서 분할될 수 있다. 개별의 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상의 수법은, 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 카이럴 합성, 또는 예를 들어, 카이럴 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀성 이중 결합 또는 기타 화학적 비대칭의 다른 중심을 함유할 경우, 그리고 달리 특정되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다.

[0233] 필요한 경우, 본 개시내용의 화합물의 (R)- 및 (S)-이성질체는, 존재할 경우, 당업자에게 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 분리될 수 있는 부분입체이성질체 염 또는 복합체의 형성에 의해, 예를 들어, 결정화에 의해; 분리될 수 있는 부분입체이성질체성 유도체의 형성을 통해서, 예를 들어, 결정화, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해; 거울상이성질체-특이적 시약에 의한 하나의 거울상이성질체의 선택적 반응, 예를 들어, 효소 산화 또는 환원에 이어서 변형된 거울상이성질체와 미변형된 거울상이성질체의 분리에 의해; 또는 카이럴 환경에서, 예를 들어, 카이럴 지지체, 예컨대, 결합된 카이럴 리간드를 갖는 실리카 상에서, 또는 카이럴 용매 중에서 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분할될 수 있다. 대안적으로, 특정 거울상이성질체는 광학적으로 활성인 시약, 기질, 결정 또는 용매를 이용한 비대칭 합성에 의해, 또는 비대칭 전환에 의해 하나의 거울상이성질체를 다른 것으로 전환시킴으로써 합성될 수 있다.

[0234] 화합물은 이의 거울상이성질체적으로 순수한 형태로 투약될 수 있다. 몇몇 예에서, 화합물은 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과와 거울상이성질체 과량을 갖는다. 화합물은 이의 부분입체이성질체적으로 순수한 형태로 투약될 수 있다. 화합물은 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%보다 많은 거울상이성질체 과량을 갖는다.

[0235] 입체중심은 칸-잉골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 우선순위 규칙을 이용해서 정의될 수 있다. 화합물은 R-입

체형태에서 입체중심을 가질 수 있다. 화합물은 S-입체형태에서 입체중심을 가질 수 있다.

- [0236] 일부 화합물은 다형체를 나타낼 수 있다. 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물의 라세미체, 광학 활성, 다형체 또는 입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되며, 이는 본 명세서에 기재된 유용한 특성을 지니며, 광학적으로 활성인 형태를 어떻게 제조하는지(예를 들어, 재결정 수법에 의한 라세미 형태의 분할에 의해, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해, 카이럴 합성에 의해, 또는 카이럴 정지상을 이용하는 크로마토그래피 분리에 의해) 당업계에 잘 알려져 있다.
- [0237] 소정의 특정 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 하나 초과 화합물이 대상체에게 한번에 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 2종의 화합물은 조합되어 상승작용적으로 또는 부가적으로 작용할 수 있고, 어느 하나의 화합물은 단독으로 투여된 경우보다 더 적은 양으로 사용될 수 있다.
- [0238] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물 및/또는 이의 약제학적 조성물은 다른 치료제와 병용 요법으로 사용될 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물 및/또는 이의 약제학적 조성물 및 치료제는 부가적으로 또는 더 바람직하게는 상승작용적으로 작용할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물 및/또는 이의 약제학적 조성물은 다른 치료제의 투여와 동시에 투여된다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 화합물 및/또는 이의 약제학적 조성물은 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물 및/또는 이의 약제학적 조성물은 다른 치료제의 투여 전에 또는 이의 투여 후에 투여된다.
- [0239] 본 개시내용의 화합물은, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 일반적으로 치료적 유효량으로 투여된다. 실제로 투여된 화합물의 양은, 치료 중인 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 화합물 및 이의 상대 활성도, 연령, 체중, 개별 환자의 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 비롯한 관련 환경을 감안하여, 의사 또는 간병인에 의해 결정될 수 있다.
- [0240] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 화합물염을 더 제공한다. 용어 "염"은 당업계에 잘 알려진 각종 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유도된 염을 지칭한다. 염은, 예를 들어, 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다. 산 부가염을 형성하기 위하여 화합물에 첨가되는 산은 유기산 및 무기산일 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기산은, 예를 들어, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 염기 부가염을 형성하기 위하여 화합물에 첨가되는 염기는 유기 염기 또는 무기 염기일 수 있다. 몇몇 경우에, 염은 금속염일 수 있다. 몇몇 경우에, 염은 암모늄염일 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기염은, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기염기는, 예를 들어, 1차, 2차 및 3차 아민, 천연 유래 치환된 아민을 비롯하여 치환된 아민, 환식 아민, 염기성 이온교환수지 등을 포함한다.
- [0241] 산 부가염은 본 명세서에 기재된 화합물에 산의 첨가로부터 형성될 수 있다. 몇몇 경우에, 산은 유기산일 수 있다. 몇몇 경우에, 산은 무기산일 수 있다. 적합한 산의 비제한적인 예는 염산, 브로민화수소산, 요오드화수소산, 질산, 아질산, 황산, 아황산, 인산, 니코틴산, 아이소니코틴산, 락트산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 타르타르산, 아스코르브산, 겐티신산, 글루콘산, 글루카론산, 당산, 폼산, 벤조산, 글루탐산, 판토텐산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 옥살산, 말레산, 하이드록시말레산, 메틸말레산, 글리콜산, 말산, 신남산, 만델산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산, 엠본산, 페닐아세트산, N-사이클로헥실설파산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 2-하이드록시 에탄설폰산, 에탄-1,2-다이설폰산, 4-메틸벤젠설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산, 2-포스포글리세르산, 3-포스포글리세르산, 글루코스-6-인산 및 아미노산을 포함한다. 적합한 산 부가염의 비제한적인 예는 염산염, 브로민화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 아질산염, 황산염, 아황산염, 인산염, 인산수소산염, 인산이수소산염, 탄산염, 중탄산염, 니코틴산염, 아이소니코틴산염, 락트산염, 살리실산염, 4-아미노살리실산염, 타르타르산염, 아스코르브산염, 겐티신산염, 글루콘산염, 글루카론산염, 당산염, 폼산염, 벤조산염, 글루탐산염, 판토텐산염, 아세트산염, 프로피온산염, 부티레이트염, 푸마르산염, 숙신산염, 시트르산염, 옥살산염, 말레산염, 하이드록시말레산염, 메틸말레산염, 글리콜산염, 말산염, 신남산염, 만델산염, 2-페녹시벤조산염, 2-아세톡시벤조산염, 엠본산염, 페닐아세트산염, N-사이클로헥실설파산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염, 2-하이드록시 에탄설폰산염, 에탄-1,2-다이설폰산염, 4-메틸벤젠설폰산염, 나프탈렌-2-설폰산염, 나프탈렌-1,5-다이설폰산염, 2-포스포글리세르산염, 3-포스포글리세르산염, 글루코스-6-인산염 및 아미노산염을 포함한다.
- [0242] 금속염은 본 명세서에 기재된 화합물에 무기산의 부가로부터 생성될 수 있다. 무기 염기는 염기성 반대이온, 예

를 들어, 하이드록사이드, 카보네이트, 바이카보네이트, 또는 포스페이트와 쌍을 이룬 금속 양이온으로 이루어진다. 금속은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이금속, 또는 주족 금속일 수 있다. 적합한 금속의 비제한적인 예는 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘, 세륨, 마그네슘, 망간, 철, 칼슘, 스트론튬, 코발트, 티타늄, 알루미늄, 구리, 카드뮴 및 아연을 포함한다. 적합한 금속염의 비제한적인 예는 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 세슘염, 세륨염, 마그네슘염, 망간염, 철염, 칼슘염, 스트론튬염, 코발트염, 티타늄염, 알루미늄염, 구리염, 카드뮴염, 및 아연염을 포함한다. 암모늄염은 본 명세서에 기재된 화합물에 암모니아 또는 유기 아민의 부가로부터 생성될 수 있다. 적합한 유기 아민의 비제한적인 예는 트라이에틸 아민, 다이아이소프로필 아민, 에탄올 아민, 다이에탄올 아민, 트라이에탄올 아민, 몰폴린, N-메틸몰폴린, 피페리딘, N-메틸피페리딘, N-에틸피페리딘, 다이벤질 아민, 피페라진, 피리딘, 피라졸, 피피라졸, 이미다졸, 피라진, 피피라진, 에틸렌다이아민, N,N'-다이벤질에틸렌 다이아민, 프로카인, 클로로프로카인, 콜린, 다이사이클로헥실 아민, 및 N-메틸글루카민을 포함한다. 적합한 암모늄염의 비제한적인 예는 트라이에틸 아민염, 다이아이소프로필 아민염, 에탄올 아민염, 다이에탄올 아민염, 트라이에탄올 아민염, 몰폴린염, N-메틸몰폴린염, 피페리딘염, N-메틸피페리딘염, N-에틸피페리딘염, 다이벤질 아민염, 피페라진염, 피리딘염, 피라졸염, 피피라졸염, 이미다졸염, 피라진염, 피피라진염, 에틸렌 다이아민염, N,N'-다이벤질에틸렌 다이아민염, 프로카인염, 클로로프로카인염, 콜린염, 다이사이클로헥실 아민염, 및 N-메틸글루카민염일 수 있다.

[0243] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 향균 및 항진균제, 등장 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 이러한 매질 및 약제학적으로 허용 가능한 물질용의 이러한 매질 및 제제의 사용은, 당업계에 잘 알려져 있다. 임의의 통상의 매질 또는 제제가 활성 성분과 상용성이 아닌 것을 제외하고, 본 개시내용의 치료적 조성물에서의 이의 사용이 상정된다. 보충적인 활성 성분이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0244] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 의도된 기능의 수행을 용이하게 하기 위하여 화합물과 동시에 투여될 수 있는 비히클 및 담체를 포함하도록 의도된다. 약제학적으로 활성인 물질을 위한 이러한 매질의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 이러한 비히클 및 담체의 예는 용액, 용매, 분산 매질, 지연제, 유화제 등을 포함한다. 다중 결합 화합물과 함께 사용하기에 적합한 임의의 기타 통상의 담체가 또한 본 개시내용의 범위에 포함된다.

[0245] 본 개시내용의 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분은 부형제에 의해 희석될 수 있다. 적합한 부형제의 몇몇 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알긴산염, 트래거캔트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, PEG, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 멸균 식염수, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제형은 부가적으로 탭크, 스테아르산마그네슘 및 광유와 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 및 착향료를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 조성물은 당업계에 공지된 절차를 이용함으로써 환자에게 투여 후 활성 성분의 신속한, 지속적인 또는 지연된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0246] 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은, 장기 보존을 제공할 수 있거나, 강력한 활성 성분을 함유하는 제형의 부피를 증대시킬 수 있거나, 약물 흡수를 용이하게 할 수 있거나, 점도를 저감시킬 수 있거나, 향미를 첨가할 수 있거나, 또는 약제학적 조성물의 용해도를 증대시킬 수 있는 부형제를 포함할 수 있다. 부형제의 비제한적인 예는 점착방지제, 결합제(예컨대, 수크로스, 락토스, 전분, 셀룰로스, 젤라틴 또는 폴리에틸렌 글리콜), 코팅제(예컨대, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 젤라틴), 붕해제, 염료, 향미제(예컨대, 민트, 복숭아향, 라즈베리 또는 바닐라), 활택제, 윤활제, 보존제(예컨대, 산, 에스터, 페놀, 수은 화합물, 또는 암모늄 화합물), 흡수제, 또는 비히클(예컨대, 석유 또는 광유)을 포함할 수 있다.

[0247] **제형**

[0248] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 포함하는 고체 제형을 포함하는 임의의 유형의 제형일 수 있다.

[0249] 몇몇 경우에, 고체 제형은 단독으로 또는 화학요법 약물 또는 생물학적 제제와 조합하여 제형화된 적어도 0.01mg, 0.1mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 90mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 또는 1000mg의 화학식 1 또는 화학식 2의 1종 이상의 보호제를 포함한다.

[0250] 몇몇 경우에, 고체 제형은 적어도 0.1mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 90mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 550

mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1g, 5g, 10g, 25g, 50g 또는 100g의 1종 이상의 보호제(예컨대, 미리세틴, 및/또는 이의 유도체 또는 염)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 미리세틴(100mg 용량 중 75g)과 독소루비신(100mg 용량 중 25mg)의 100mg 고체 공동 제형일 수 있다.

[0251] 몇몇 경우에, 고체 제형(또는 기타 유형의 제형)은 적어도 0.1mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 90mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 또는 1000mg의 텍스라죽산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 미리세틴(100mg 용량 중 75mg)과 텍스라죽산(100mg 용량 중 25mg)의 100mg 고체 공동 제형일 수 있다.

[0252] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 액체 제형일 수 있다. 몇몇 경우에, 액체 제형은 단독으로 또는 화학요법 약물 또는 생물학적 제제 중 하나와 함께 제형화된 화학식 1 또는 화학식 2의 1종 이상의 보호제(들)를 적어도 0.1 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml, 70 mg/ml, 80 mg/ml, 90 mg/ml, 100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml, 250 mg/ml, 300 mg/ml, 350 mg/ml, 400 mg/ml, 450 mg/ml, 500 mg/ml, 550 mg/ml, 600 mg/ml, 650 mg/ml, 700 mg/ml, 750 mg/ml, 800 mg/ml, 850 mg/ml, 900 mg/ml, 950 mg/ml, 또는 1000 mg/ml 농도로 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 100 mg/ml 농도의 보호제 미리세틴 및 50 mg/ml 농도의 독소루비신을 포함할 수 있다.

[0253] 몇몇 경우에, 액체 제형은 적어도 0.1 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml, 70 mg/ml, 80 mg/ml, 90 mg/ml, 100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml, 250 mg/ml, 300 mg/ml, 350 mg/ml, 400 mg/ml, 450 mg/ml, 500 mg/ml, 550 mg/ml, 600 mg/ml, 650 mg/ml, 700 mg/ml, 750 mg/ml, 800 mg/ml, 850 mg/ml, 900 mg/ml, 950 mg/ml, 또는 1000 mg/ml 농도의 미리세틴, 또는 이의 유도체 또는 염을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 100 mg/ml 농도의 미리세틴을 포함할 수 있다.

[0254] 몇몇 경우에, 액체 제형은 1종 이상의 보호제와 공동 제형화된 적어도 0.1 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml, 70 mg/ml, 80 mg/ml, 90 mg/ml, 100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml, 250 mg/ml, 300 mg/ml, 350 mg/ml, 400 mg/ml, 450 mg/ml, 500 mg/ml, 550 mg/ml, 600 mg/ml, 650 mg/ml, 700 mg/ml, 750 mg/ml, 800 mg/ml, 850 mg/ml, 900 mg/ml, 950 mg/ml, 또는 1000 mg/ml 농도의 텍스라죽산을 포함할 수 있다.

[0255] 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 적어도 2 보호제를 포함할 수 있다. 1종의 보호제 대 적어도 1종의 다른 보호제의 몰비는 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:1,000, 약 1:10,000, 또는 약 1:10,000 초과일 수 있다.

[0256] 몇몇 경우에, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 암치료(예컨대, 화학요법 약물 또는 생물학적 제제) 및 적어도 1종의 보호제를 포함할 수 있다. 암치료 대 적어도 1종의 다른 보호제의 몰비는 약 10,000 초과:1, 약 10,000:1, 약 1,000:1, 약 100:1, 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:1,000, 약 1:10,000, 또는 약 1:10,000 초과일 수 있다.

[0257] **키트**

[0258] 몇몇 경우에, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 키트 내에 조립될 수 있다. 몇몇 경우에, 키트 보호제를 포함할 수 있되, 여기서 보호제는 키트 내에 별개의 실체로서 또는 공동 제형으로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 키트는 미리세틴, 트라이세틴, 로비넥틴, 피세틴, 비택신, 다이하이드로로비넥틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 미리시트린 및 텍스로죽산으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 보호제를 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 키트는 적어도 2종의 보호제를 포함할 수 있되, 여기서 2종의 보호제는 키트 내에 별개의 실체로서 또는 공동 제형으로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 키트는 미리세틴, 트라이세틴, 로비넥틴, 피세틴, 비택신, 다이하이드로로비넥틴, 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본, 미리시트린 및 텍스로죽산으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2종의 보호제를 포함할 수 있다. 특정 예에서, 키트는 미리세틴과 텍스라죽산의 공동

제형을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 키트는 암치료 및 적어도 1종의 보호제를 포함할 수 있되, 여기서 암치료 및 적어도 1종의 보호제는 키트 내에 별개의 실체로서 또는 공동 제형으로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 키트는 암치료 및 미리세틴 및/또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 암치료 및 로비넥틴 및/또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 암치료 및 다이하이드로로비넥틴 및/또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 암치료 및 트라이세틴 및/또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 암치료 및 피세틴 및/또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 암치료 및 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본 및/또는 이의 유도체를 포함할 수 있다.

[0259] 일 실시형태에서, 키트는 독소루비신과 미리세틴의 공동 제형을 포함할 수 있다.

[0260] 몇몇 경우에, 키트는 또한 사용하기 위한 설명서를 포함할 수 있다. 키트는 또한 바이알, 튜브, 니들, 패키지 또는 기타 재료를 포함할 수 있다.

[0261] 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물의 단위 용량을 지닌 키트는 통상 경구 또는 주사 가능한 용량으로 제공된다. 이러한 키트는 단위 용량을 수용하는 용기, 질환을 치료함에 있어서 약물의 수반된 유의 및 사용을 기술하는 정보 포장 삽지, 및 임의로 조성물의 전달을 위한 기구 또는 디바이스를 수용하는 용기를 포함할 수 있다.

[0262] 키트는 조성물의 투여에 적합한 임의의 디바이스를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물의 주사 가능한 제형을 포함하는 키트는 피하 투여에 적합한 바늘 및 주사 부위의 멸균화를 위한 알코올 와이프를 포함할 수 있다.

[0263] 몇몇 경우에, 키트에는 설명서가 제공될 수 있다. 설명서는 키트 내에 제공될 수 있거나, 또는 전자 방식으로 접근될 수 있다. 설명서는 본 개시내용의 조성물을 사용하는 방법에 대한 정보를 제공할 수 있다. 설명서는 본 개시내용의 디바이스를 사용하는 방법에 대한 정보를 더 제공할 수 있다. 설명서는 본 개시내용의 방법을 수행하는 방법에 대한 정보를 더 제공할 수 있다. 몇몇 경우에, 설명서는 투약 정보를 제공할 수 있다. 설명서는 작용 기작, 약물의 제형, 유해한 위험, 금기사항 등과 같은 약물 정보를 제공할 수 있다. 몇몇 경우에, 키트는 클리닉 또는 병원에서 투여를 위하여 의사 또는 간호 관리 제공자에 의해 구입된다. 몇몇 경우에, 키트는 실험실에서 구입되어 후보 화합물을 선별하는데 사용된다.

[0264] 실시예

[0265] 실시예 1. 미리세틴은 장기(long-term) 심장보호를 제공한다(세포 생존능)

[0266] 세포 샘플은 유도 만능 줄기세포를 심근세포에 분화시킴으로써 준비하였다. 세포는 분화 후 4일 동안 배양하고, 실험을 수행하기 전 제3일에 배지를 바꾸었다. 샘플은 72시간 동안 모의 처리(혹은 치료), 1.25 μ M 독소루비신으로 처리, 미리세틴으로 처리, 또는 1.25 μ M의 독소루비신과 미리세틴으로 동시 처리하였다. 처리 후, 세포핵을 나타내도록 샘플을 핵스트(Hoeschst) 33342에서 항온처리하였다. 세포는 인셀 어날라이저2200(INCell Analyzer2200)를 사용해서 화상 형성하고, 이 화상을 분석하여 세포의 총수를 정량화하고, 대조군에 대해서 정규화된 총 세포의 퍼센트로서 플롯하였으며(좌측), 여기서, 각 데이터 점은 3개의 생물학적 복제물로부터 얻었다. 대표적인 화상(도 3, 우측)이 각 샘플에 대해서 제시되며, 여기서 핵스트 33342 신호의 증가는 이온 세포 생존능 증가를 나타낸다.

[0267] 심근세포는 72시간 동안 모의 치료, 1.25 μ M 독소루비신으로 처리, 미리세틴으로 처리, 또는 1.25 μ M의 독소루비신과 미리세틴으로 동시 치료하고, 이어서 총 세포의 총수를 검출하기 위하여 염색하였다(도 3). 미리세틴은 세포 생존능의 강력한 프로텍터(potent protector)였다. 미리세틴의 부재 중에 1.25 μ M 독소루비신으로 처리된 심근세포는, 모의-처리 대조군에 비해서, 총 세포수의 62.6% 저감을 나타내었던 반면, 미리세틴과 1.25 μ M 독소루비신으로 동시 치료된 심근세포는 총 세포수의 27.57% 저감을 나타내었다. 독소루비신의 부재 중에 미리세틴으로 처리된 심근세포는, 모의-처리 대조군에 비해서, 총 세포수에 유의한 차이를 나타내지 않았다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. 대표적인 화상이 각 샘플에 대해서 제시되며, 여기서 핵스트 33342 신호의 증가는 세포 생존능의 증가를 나타낸다. 미리세틴의 부재 중에 1.25 μ M 독소루비신으로 처리된 심근세포(도 3, 우측: 하부 좌측 패널)는, 모의-처리 대조군에 비해서(도 3, 우측: 상부 좌측 패널), 핵스트 33342 신호의 저감을 나타내었던 반면, 79 μ M 미리세틴 및 1.25 μ M 독소루비신으로 동시 처리된 심근세포(도 3, 우측: 하부 우측 패널)는, 핵스트 33342 신호의 더 적은 저감을 나타내었다. 독소루비신의 부재 중에 미리세틴으로 처리된 심근세포(도 3, 우측: 상부 우측 패널)는, 모의-처리 대조군에 비해서 핵스트 33342 신호에 유의한 차이를 나타내지 않았다.

[0268] 실시예 2. 치료 후 2일에 독소루비신-유도 심장독성에 대한 미리세틴의 효과(미토콘드리아 독성)

- [0269] 인간 iPSC-유래 심근세포는 유도 만능 줄기세포를 심근세포에 분화시킴으로써 준비하였다. 세포는 분화 후 4일 동안 배양하고, 실험을 수행하기 전 3일째에 배지를 바꾸었다. 심근세포는 2일 동안 1.25 μ M 독소루비신(도 4A)로 처리하거나, 또는 1.25 μ M의 독소루비신과 79 μ M 미리세틴(도 4B)으로 동시 처리하였다. 처리 후, 미토콘드리아 건강을 나타내기 위하여 테트라메틸로다민 메틸 에스터(TMRM) 염료를 이용해서, 세포핵을 확인하기 위하여 핵스트 33342를 이용해서 샘플을 항온처리하였다. 세포를 인셀 어날라이저2200을 이용해서 화상 형성하였다. 대표적인 화상이 각 샘플에 대해서 제시되는데, 여기서 TMRM 신호의 감소는 미토콘드리아 독성의 증가를 나타낸다. 미리세틴은, 미리세틴의 부재 중에 1.25 μ M 독소루비신으로 처리한 세포에 비해서(도 4A), 1.25 μ M 독소루비신과 79 μ M 미리세틴(도 4B)으로 동시 처리한 세포에서의 보다 큰 TMRM 신호에 의해 나타난 바와 같이, 독소루비신-유도 미토콘드리아 독성에 대해서 강력한 프로텍터였다.
- [0270] **실시예 3. 치료 후 3일에 독소루비신-유도 심장독성에 대한 미리세틴의 효과(수축성)**
- [0271] 인간 iPSC-유래 심근세포는 위에서 기재된 바와 같이 준비하였다. 샘플은 72시간 동안 모의 처리하거나, 1.25 μ M 독소루비신으로 처리하거나, 79 μ M 미리세틴으로 처리하거나, 또는 1.25 μ M의 독소루비신과 79 μ M 미리세틴으로 동시 처리하였다. 처리 후, 심근세포를 박동시키는 비디오는 펄스(Pulse)를 이용해서 캡처하고, 세포 수축의 플롯으로부터 심박동수를 정량화하기 위하여 분석하였으며(도 5; 좌측), 여기서 각 데이터 점은 3벌의 생물학적 복제물로부터 얻었다. 세포 수축의 대표적인 플롯(도 5; 우측)이 각 샘플에 대해서 제시된다. 미리세틴은 세포 수축성에 대한 강력한 프로텍터였다. 모의 처리된 심근세포는 분당 33.33 박동수에서 수축된 반면, 미리세틴의 부재 중에 1.25 μ M 독소루비신에 의한 처리는 수축을 완전히 저해하였다. 미리세틴으로 처리하거나, 또는 미리세틴과 1.25 μ M 독소루비신으로 동시 처리한 심근세포는, 각각 분당 39.33 또는 37.33 박동수로 수축되었다. 도 6A 내지 C는 도 3에 도시된 실험에 대한 원시 데이터(6A) 또는 정규화된 데이터(6B), 또는 도 5에 도시된 실험에 대한 원시 데이터(6C)를 제공하는 차트를 도시한다.
- [0272] **실시예 4. 치료 후 3일에 독소루비신-유도 심장독성에 대한 각종 플라보놀 및 플라본의 효과(세포자멸사)**
- [0273] 심근세포는 위에서 기재된 바와 같이 준비하였다. 세포는 3일 동안 1 μ M의 독소루비신과, 미리세틴(도 7A), 미리세틴(도 7B), 또는 다이하이드로미리세틴(도 7C)으로 동시 처리하였다. 처리 후, 샘플은 세포자멸사-양성 세포를 나타내도록 셀이벤트 염료로 그리고 세포핵을 나타내도록 제2 염료로 항온처리하였다. 세포는 인셀 어날라이저2200을 이용해서 화상형성하고, 세포자멸사 세포의 퍼센트를 정량화하기 위하여 화상을 분석하였다. 데이터는 각 데이터점이 3벌로부터 얻어지는 스크리닝의 2개의 독립적인 세트로부터 제시된다.
- [0274] 독소루비신과 미리세틴(도 7A), 미리시트린(도 7B), 또는 다이하이드로미리세틴(도 7C) 중 하나에 의해 동시-처리된 심근세포는 각각 20.46 μ M, 38.48 μ M, 40.48 μ M의 반치 최소 저해 농도(IC50; 예컨대, 50 퍼센트의 세포자멸사를 유도하는 약물 농도)와 함께 세포자멸사에 대한 보호 효과를 나타내었다.
- [0275] **실시예 5. 미리세틴은 심근세포에서 DOX의 세포독성을 저감시킨다**
- [0276] DOX-유도 세포독성에 대한 MYR의 효과를 평가하기 위하여, 인간 iPSC-유래 심근세포를 72시간 동안 모의-처리(삼각형)하거나 또는 100 μ M의 미리세틴(MYR; 원)과 증가하는 농도의 독소루비신(DOX)으로 처리하고, 이어서 미토콘드리아 건강(TMRM, 라이프 테크놀로지스사(Life Technologies)) 및 세포핵(핵스트(Hoechst)33342, 라이프 테크놀로지스사)을 나타내는 염료들과 함께 항온처리하였다. 세포는 인셀 어날라이저2200(GE)을 이용해서 화상형성하였다. 건강한 세포의 총수를 계수하고, 모의-치료 대조군의 퍼센트로서 플롯하였다. 독소루비신에 의해 50%의 세포가 사멸된 치사 농도(LC50)는 iPSC 심근세포에 대해서 모의 처리 조건에서의 0.41 μ M로부터 MYR-처리 조건에서의 1.29 μ M로 전이되었다(도 8). 데이터는 각 데이터 점이 3벌로부터 얻어진 다수의 독립적인 선별 세트로부터 제시된다(n=3). Y-축: 세포 생존의 퍼센트; 그리고 X-축: 증가하는 농도의 DOX(도 8).
- [0277] **실시예 6. 미리세틴은 심근세포에서 DOX-유도 세포사에 대해서 보호한다**
- [0278] 심근세포에서 DOX-유도 세포사로부터 구제율을 측정하기 위하여, 미리세틴의 보호 효과는 텍스라죽산(DEX; 관리의 표준)의 것과 직접 비교되었다. 인간 iPSC-유래 심근세포는 0.5 μ M의 독소루비신 및 증가하는 농도의 미리세틴(MYR, 원) 또는 텍스라죽산(DEX, 사각형)으로 처리하였다. 72시간의 처리 후에, 세포는 미토콘드리아 건강(TMRM, 라이프 테크놀로지스사) 및 세포핵(핵스트33342, 라이프 테크놀로지스사)을 나타내는 염료들을 이용해서 항온처리하였다. 세포는 인셀 어날라이저2200(GE)을 이용해서 화상형성하였다. 건강한 세포의 총수를 계수하고 독소루비신-치료 대조군의 퍼센트로서 플롯하였다. MYR에 대한 반치 최대 유효 농도(EC50)는 7.50 μ M이었다(도 9). 이와 대조적으로, DEX는 DOX-유도 세포독성으로부터 어떠한 유의한 구제도 나타내지 않았다. (n=3).

[0279] 실시예 7. 미리세틴은 심근세포에서 DOX-유도 수축성 기능장애 및 DNA 이중 가닥 파손에 대해서 보호한다

[0280] 심장세포의 수축성에 대한 미리세틴의 보호 효과를 평가하기 위하여, 세포 샘플은 유도 만능 줄기세포를 심근세포에 분화시킴으로써 준비하였다.

[0281] 세포는 분화 후 4일 동안 배양하고, 실험을 수행하기 전 3일째에 배지를 바꾸었다. 인간 iPSC-유래 심근세포는 이어서 DMSO, DOX(0.5 μ M), DOX + DEX(100 μ M), 또는 DOX + MYR(100 μ M)로 처리하였다. 48시간의 처리 후에, 심근세포를 박동시키는 비디오 펄스(Pulse)(셀로지사(Cellogy))로 캡처하였다. DOX 처리는 박동수, 지속기간 및 피크 높이의 저감에 의해 입증되는 바와 같이, 심근세포 수축의 기능장애를 유도하였다. 이 수축 기능장애는 DEX에 비해서 MYR에 의해 유의하게 보정되었다(도 10). 데이터는 각 데이터 점이 6가지 샘플(n=6)로부터 얻어진 실험의 다수의 독립적인 세트로부터 제시된다. 스튜던트 T-시험(비쌍, 양방 검정)이 차이의 유의성을 결정하기 위하여 사용되었다.

[0282] MYR이 세포에서 DOX-유도 DNA 이중 가닥 파손에 대해 보호하는지의 여부를 결정하기 위하여, 인간 iPSC-유래 심근세포를 DMSO, DOX(0.5 μ M), DOX + DEX(100 μ M), 또는 DOX + MYR(100 μ M)로 처리하였다. 48시간의 처리 후에, 이중 가닥 파손을 검출하기 위하여 세포를 γ H2AX(EMD 밀리포어사(EMD Millipore))에 대항하는 항체로 면역염색하였다. 이어서 세포는 인셀 어날라이저2200(GE)을 이용해서 화상형성하고, γ H2AX 양성 세포의 퍼센트를 각 조건에 대해서 정량화하였다. DEX가 시험된 심장 세포에서 DOX-유도 이중 가닥 파손에 대해서 보호를 거의 또는 전혀 나타내지 않았지만, MYR은 DOX-관련 DNA 손상으로부터 유의한 보호를 부여하였다(도 11). 스튜던트 T-시험(비쌍, 양방 검정; n=6).

[0283] 실시예 8. MYR은 DOX에 의한 근섬유분절 파괴에 대해 보호한다

[0284] DOX-유도 세포사는 심근세포조직화(예컨대, 근절(sarcomere))의 구조적 파괴의 엄격도에 의해 종종 드러난다. DOX-유도 근섬유분절 파괴에 대한 MYR의 보호 효과를 평가하기 위하여, 인간 iPSC-유래 심근세포는 DMSO, DOX(0.5 μ M), 또는 DOX + MYR(100 μ M)로 처리하였다. 72시간의 처리 후에, 심장 세포의 근절 조직화를 나타내기 위하여 세포를 카디악 트로포닌 T(Cardiac Troponin T)(에이빔사(Abeam))에 대한 항체로 면역염색하였다. 도 12에 도시된 바와 같이, MYR은 심근세포의 DOX-유도 근섬유분절 파괴에 대해서 유의한 보호를 부여하였으며, 이것은 DOX-유도 세포사에 대한 MYR의 보호 효과가 심근세포의 구조적 온전성에 의해 잘 드러난 것을 시사한다.

[0285] 실시예 9. 미리세틴은 TOPOII α 및 β 의 강력한 저해제이다

[0286] 심장보호에 대한 미리세틴(MYR)의 분자 기전 및 텍스라죽산(DEX)의 기전의 통찰력을 얻기 위하여, 토포아이스머라제 II(즉, TOPOII α 및 β)에 대한 이들 2가지 화합물의 효과인, DOX의 외관적 표적이 평가되었다.

[0287] 200ng의 운동핵 DNA(kDNA)를 1 효소 단위의 TOPOII α 또는 TOPOII β 효소(인스피랄리스(Inspiralis))로 그리고 각종 농도의 MYR 또는 DEX로 37°C에서 30분 동안 항온처리하였다. 이어서, 데칸테이션된 DNA(하부 밴드)의 가시화를 위하여 1% 아가로스 겔에 반응물을 분리하였다. 촉매 저해의 효율은 이 밴드의 상대 강도를 측정함으로써 정량화되었다.

[0288] MYR 및 DEX는 각각 1.18 μ M 및 52.70 μ M의 농도에서 TOPOII α 효소 활성도의 50% 저해(IC50)를 나타내었다(도 13; n=3). MYR 및 DEX에 대한 TOPOII β 효소 활성도의 IC50은 각각 2.07 μ M 및 34.43 μ M이었다(도 13; n=3). 데이터는 MYR이 두 토포아이스머라제 II α 및 β 에 대해서 DEX보다 유의하게 더 강력한 저해제인 것을 시사한다.

[0289] 실시예 10. DEX와 달리, MYR은 TOPOII 단백질 분해를 유도하지 못한다

[0290] MYR의 분자 기전을 DEX의 것과 더욱 구별하기 위하여 그리고 또한 상기 데칸테이션 검정에서 관찰된 TOPOII에 대한 MYR의 저해 효과가 TOPOII 단백질의 분해에 의한 것인지를 결정하기 위하여, 인간 iPSC-유래 심근세포는 24시간 동안 DMSO, DEX(100 μ M), 또는 MYR(100 μ M)로 처리하고, 토포아이스머라제 II β (BD 바이오사이언시스사(BD Biosciences))에 대한 항체로 면역염색하였다.

[0291] 세포는 인셀 어날라이저2200(GE)을 이용해서 화상형성하고, 토포아이스머라제 II β 단백질 수준을 정량화하였다. 차이의 유의성을 결정하기 위하여 스튜던트 T-시험(비쌍, 양방 검정)을 사용하였다.

[0292] 도 14에 도시된 바와 같이, DEX에 의해 처리는 iPSC-CMs에서 TOPOII β 의 현저한 소실을 초래하는 한편, MYR은 토포아이스머라제 II β 단백질 수준에 대한 효과를 발휘하지 못하였다(도 14)(n=3). 이 결과는, DEX가 토포아이스머라제 II β (TOPOII β)의 안정성에 부정적으로 영향을 미칠 수 있고, 이는 심장 세포로부터 이들 효소의 고갈

을 초래할 수 있고, 안트라사이클린에 의한 이들 효소에 대한 독성 효과에 의해 발생된 DNA 손상의 방지를 효과적으로 방지한다는 가설을 확인해주었다. 이들 결과는 또한 MYR가 안트라사이클린-유도 독성으로부터 보호를 부여하는 기작이 전체적으로 독립적이고 DEX의 것으로부터 구별될 수 있는 것을 확인해주었다. 또한, 토포아이스머라제 저해에서 관찰된 MYR의 효과는 심장 세포에 대한 DOX의 쇠약화 영향으로부터 효소의 고갈 또는 TOPOII β 단백질 분해에 기인하지 않는다. 이것은 토포아이스머라제 II 활성도의 저해, 특히 TOPOII 효소의 안정성에 영향을 미치는 일 없이, 심장보호를 부여하는 MYR의 능력에 대한 중요한 인자라고 결론지을 수 있다.

[0293] **실시예 11. DHM이나 DHR은 어느 것도 TOPOII α 또는 TOPOII β 를 저해하지 못한다**

[0294] DOX-유도 독성에 대한 심장보호를 부여하는 MYR의 능력이 DEX와는 독립적이므로, 다른 플라보노이드 화합물이 MYR처럼 토포아이스머라제 II 활성도에 유사한 영향을 갖는지의 여부를 결정하기 위하여 더욱 조사하였다.

[0295] 우선, MYR(플라보놀) 및 다이하이드로미리세틴(플라바노놀)이 토포아이스머라제 II 효소 기능에 대한 이들의 저해 효과에 대해서 시험되었다. 다이하이드로미리세틴(DHM)은 플라보노이드 골격의 주된 C-고리에서 단일 결합의 존재를 제외하고 유사한 화학 구조를 공유한다.

[0296] 200ng의 운동핵 DNA(kDNA)를 1 효소 단위의 TOPOII β 및 상이한 농도의 MYR(원) 또는 DHM (삼각형)로 37°C에서 30분 동안 항온처리하였다(도 15). 이어서 테칸테이션된 DNA(하부 밴드)의 가시화를 위하여 1% 아가로스 겔에 반응물을 분리하고, 촉매 저해의 효율은 이 밴드의 상대 강도를 측정함으로써 정량화하였다. 놀랍게도, DHM은 극도의 농도(> 200 μ M)에서도 TOPOII β (n=3)(도 15) 또는 TOPOII α 효소 활성도를 저해하지 못하였다.

[0297] 또한, DHM에 대한 이 결과는 다이하이드로로비넥틴(DHR) 및 로비넥틴(ROB)에 의해 개별의 실험에서 확인되었으며, 여기서 DHM과 마찬가지로 DHR은, 이들 토포아이스머라제를 향하여 저해 활성도를 보이지 않은 한편, MYR과 마찬가지로 로비넥틴은, TOPOII β 및 TOPOII α 둘 다에 대해서 높은 수준의 저해를 나타내었다. 이들 데이터는 플라본/플라보노이드 골격의 C-고리에서의 구조적 차이가 TOPOII 저해에서 중요한 역할을 하는 것을 나타낸다.

[0298] **실시예 12. MYR은 DHM보다 DOX-유도 세포사를 보호함에 있어서 2배 더 강력하다**

[0299] 다음에, 심장보호를 부여하는 MYR의 능력은 이들 두 화합물이 이들의 구조 및 TOPOII 저해 활성도에서 독특한 특성을 나타내므로 DHM의 것과 직접 비교되었다. 세포 샘플은 유도 만능 줄기세포를 심근세포에 분화시킴으로써 준비하였다. 세포는 분화 후 4일 동안 배양하고, 실험을 수행하기 전 3일째에 배지를 바꾸었다. 인간 iPSC-유래 심근세포를 0.5 μ M의 독소루비신과 증가하는 농도의 미리세틴(MYR, 원) 또는 다이하이드로미리세틴(DHM, 삼각형)으로 처리하였다. 72시간의 처리 후에, 세포는 미토콘드리아 건강 및 세포핵을 나타내는 염료들을 이용해서 항온처리하였다. 세포를 이어서 화상 형성하고 건강한 세포의 총수를 계수하고 위에서 기재된 바와 같이 독소루비신-치료 대조군의 퍼센트로서 플롯하였다.

[0300] 도 16에 나타난 바와 같이, MYR은, MYR 및 DHM에 대한 반치 최대 유효 농도(EC50)가 각각 7.50 μ M 및 13.96 μ M 이므로(n=3), DHM보다 DOX-유도 세포사를 보호함에 있어서 2배 더 강력한 역가를 나타내었다. 이들 결과에 기초하여, 플라본/플라보노이드 골격의 C 고리에서의 이중 결합이 토포아이스머라제 II에 대한 저해 효과를 부여함으로써 심장보호 특성에 대한 역가를 증대시키는 것으로 결론지었다.

[0301] 이들 관찰에 이어서 DOX-유도 DNA 이중 가닥 파손 검정이 수행되었다. 인간 심근세포는 0.5 μ M의 독소루비신으로 그리고 증가하는 농도의 MYR(원) 또는 DHM(삼각형)으로 처리하였다. 48시간의 처리 후에, 세포는 DNA 이중 가닥 파손을 검출하기 위하여 γ H2AX(EMD 밀리포어사)에 대항하는 항체로 면역염색하였다. 세포는 인셀 어날라이저2200(GE)을 이용해서 화상형성하고, γ H2AX-양성 세포의 퍼센트를 각 조건에 대해서 정량화하였다. MYR은, 이의 세포사 구조율과 일관되게, DHM보다 DOX-유도 이중 가닥 파손을 보호함에 있어서 2배 더 강력하였다. MYR 및 DHM에 대한 DOX-유도 이중 가닥 파손이 50%로 저감된 농도(IC50)는 각각 5.28 μ M 및 11.30 μ M이었다(도 17)(n=3).

[0302] 독소루비신에 노출된 심근세포에 대한 미리세틴의 효과를 조사하기 위하여, mRNA 발현 수준은 DOX 단독, 미리세틴 단독 및 DOX + 미리세틴으로 처리된 세포에서 결정하였다. 놀랍게도, 미리세틴은 TOPOII β mRNA 발현에 대한 임의의 효과를 그 자체로 갖지 않지만, DOX는 TOPOII β 발현을 24시간 및 48시간에 유의하게 억제하였다(도 18). 그러나, 미리세틴의 존재 하에, TOPOII β 발현은 미리세틴에 의해 정상에 가까운 수준으로 회복되어, DOX에 의한 임의의 전사 변경을 효율적으로 방지하였다(도 18). 이 데이터는 TOPOII β 발현에 대해서 DOX와 미리세틴 간의 상승작용 효과임을 나타낸 것을 시사하였다. TOPOII α 의 발현에 관하여, DOX는 시간 경과에 따라서 TOPOII α 의 발현을 서서히 억제하였다. 그러나, DOX의 존재 하에, 미리세틴은 TOPOII α 를 더욱 억제하며, 이는 분자 수준 및 세포 수준에서 이들 토포아이스머라제 II에 대한 미리세틴의 상이한 효과를 시사한다. TOPOII α 에

대한 미리세틴 및 DOX의 조합된 하향 조절 효과는 DOX 단독에서 관찰되던 것보다 더 크다.

[0303]

실시예 13. MYR 유사체의 심장보호 특성

[0304]

구조(예컨대, 플라본/플라보놀 골격)와 생물학적 활성(예컨대, 심장보호, TOPOII 저해 등) 간의 관계를 더욱 조사하기 위하여, 미리세틴과 관련된 추가의 플라보노이드 화합물의 그룹이 확인되고 그들의 활성도에 대해서 시험되었다.

[0305]

I.TOPOII 저해를 통해 매개된 심장-보호 특성을 가진 플라보노이드의 확인

[0306]

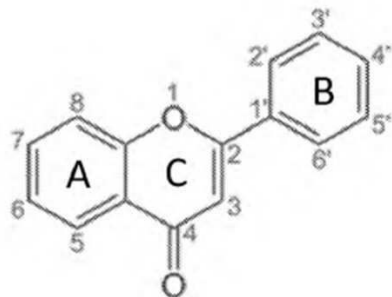
안트라사이클린-유도 심장독성은 토포아이스머라제 II 효소에 의한 DNA의 절단 시 독소루비신과 같은 약물이 DNA 사이에 삽입될 경우 일어나며, 이에 따라서 TOPOII α 또는 β 가 절단된 DNA 가닥을 함께 도로 결합하는 것을 효과적으로 방지한다. 따라서, 작업 가설은 토포아이스머라제 II α 및 β (TOPOII α 및 TOPOII β) 저해를 통해서 매개되는 플라보노이드의 심장보호 특성에 기초하여 제공되었다.

[0307]

MYR 골격의 하이드록실 치환체에 대한 체계적 연구가 생물학적 활성에 대해서 수행되었다. 목적은 어느 치환체(예컨대, 하이드록실, 알콕실, 또는 복소환식)가 각종 위치에서 요구되는지를 확인하고 그리고 어느 화학 구조(들)가 심장보호제에 대해 필수 성분인지를 결정하기 위하여 MYR 부근의 화학적 공간을 탐사할 수 있다.

[0308]

생물학적 활성에 관하여, 생화학적 데칸테네이션 검정이 TOPOII α 및 TOPOII β 저해를 평가하기 위하여 위에서 기재된 바와 같이 사용되었다. 독소루비신 처리된 인간 iPSC-유래 심근세포는 심근세포에 대한 이들 유사체의 보호 효과를 측정하는데 사용되었다.



플라본/플라보놀 골격

[0309]

[0310]

베어(bare) 플라본에서 시작해서, 3, 5, 7, 3', 4', 또는 5'번 위치에서 존재하거나 누락된 하이드록실 치환체를 갖는 48가지 미리세틴 유사체 화합물이 동정되었다(미리세틴은 모두 6개의 하이드록실 치환체가 존재하는 화합물이다). 48가지 미리세틴 유사체 이외에, 플라본의 B-고리가 없는 크로몬과, C-고리에 이중 결합을 결여하는 다이하이드로미리세틴 및 다이하이드로로비베크틴(DHR)이 있었다.

[0311]

치환체가 비텍신과 유사한 A-고리 상의 8 및/또는 6번 위치에서 그리고 또한 C-고리 상의 2' 및/또는 6'번 위치에서 플라본 골격에 편입될 수 있기 때문에, 하이드록실, 알콕시, 알킬 및 복소환식, 할라이드가 분석을 위하여 상정되었다. 이 연구는 또한 3, 5, 7, 3', 4', 및/또는 5'번 위치에서 알콕시 (특히 메톡시), 알킬 (메틸), 복소환식 또는 할라이드와 같이, MYR 골격(화학식 1)에 존재하는 하이드록실 치환체 이외의 화학적 모이어티를 포함하였다.

[0312]

이 연구는 종점 활성도에 대해서 요구되는 MYR 골격에 기초한 최소 구조의 식별을 유도하였다. 심장보호에 대한 생물학적 활성(예컨대, TOPOII β 저해, 및 DNA 이중 가닥 파손)에 대해서 선택된 3, 5, 7, 3', 4', 5'번 위치에서의 하이드록실기의 특정 조합의 화합물 중에서, 3, 5, 7, 3', 4', 5'번 위치에서 존재하거나 누락된 치환체의 특정 조합을 갖는 화합물의 소정의 군이 감소된 세포독성을 갖는 심장보호제로서 생물학적 특성에 대해서 임계적인 것으로 판명되었다.

표 1

ID	화합물명	iPSC-CM 보호 최대 효과 (%)	EC50 (μ M)	독성	구제	TOPOII β 저해	TOPOII α 저해
1	3,5,7,3',4',5'- 헥사하이드록시플라본 (미리세틴)	78	14.48	-	++++	+++	+++
2	3,7,3',4',5'- 펜타하이드록시플라본 (로비네티)	64	12.62	-	++++	+++	+++
3	5,7,3',4',5'- 펜타하이드록시플라본 (트라이세틴)	56	17.19	*	+++	+++	+++
4	3,5,7,3',4'- 펜타하이드록시플라본 (케르세틴)	58	20.5	*	++	+++	+++
5	3,7,3',4'- 테트라하이드록시플라본 (피세틴)	36	16.32	*	++	+++	+++
6	7,3',4',5'- 테트라하이드록시플라본	71	17.13	-	+++	-	-
7	3,5,7,4'- 테트라하이드록시플라본 (카엠프페롤)	46	26.01	-	++	-	-
8	3',4',5'- 트라이하이드록시플라본	64	43.01	-	+	-	-
9	5,7,3',4'- 테트라하이드록시플라본 (부테롤린)	62	9.67	*	+++	-	-
10	3,7,4'- 트라이하이드록시플라본 (레조카엠프페롤)	27	3.26	*	+	-	-
11	7,3',4'- 트라이하이드록시플라본	24	6.25	*	+	-	-
12	3,3',4'- 트라이하이드록시플라본	16	6.43	*	+	-	-
13	5,7,4'- 트라이하이드록시플라본	†	-	-	-	N/A	N/A

[0313]

	(아피게닌)						
14	3',4' - 다이하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
15	7,4' - 다이하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
16	3,4' - 다이하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
17	4' -하이드록시플라본	†	-	-	-	N/A	N/A
18	3,7,3' - 트라이하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
19	3,5,7- 트라이하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
20	3,7- 다이하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
21	7,3' - 다이하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
22	3,3' - 다이하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
23	5,7- 다이하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
24	7-하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
25	3 -하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
26	3',5' - 다이하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
27	3' -하이드록시플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
28	플라본	†	-	*	-	N/A	N/A
29	크로몬	†	-	-	-	N/A	N/A
30	다이하이드로로비넥틴	53	14.02	-	+++	-	-
31	3'-O-메틸미리세틴	76	58.7	-	+	-	-
32	4'-O-메틸미리세틴	68	48.6	-	+	-	-
33	3,5-O - 다이메틸미리세틴	†	-	*	-	-	-
34	3',4',5'-O- 트라이메틸미리세틴	†	-	*	-	-	-
35	3',4',5'-O- 트라이메틸로비넥틴	†	-	*	-	-	-
36	7,3',4',5'-O- 테트라메틸로비넥틴	†	-	*	-	-	-

[0314]

37	3,7,3',4',5'-O- 펜타메틸로비넥틴	†	-	*	-	-	-
38	7-하이드록시-4- 크로몬	†	-	*	-	-	-

+ 화합물은 각각의 생물학적 특성에 대한 양성 효과를 나타내었다

- 화합물은 각각의 생물학적 특성에 대한 음성 효과를 나타내었다.

† 화합물은 초기 스크린에 대해 10 μM 또는 100 μM에서 30% 초과 보호 최대 효과를 나타내는데 실패하였다.

* 화합물은 100μM에서 세포독성을 나타내었다.

N/A, 화합물이 세포독성을 나타내었지만 심장보호 활성을 나타내지 않았으므로 실험은 수행되지 않았다

[0315]

[0316] **TOPOII β 저해 및 심장보호 효과에 대한 하이드록실 치환체의 최소 요건**

[0317]

상기 표 1에 나타난 바와 같이, TOPOII β 저해제(1 내지 5)의 공통적인 특성은, 플라보노이드 화합물에 대해서 TOPOII β를 저해시키도록 하이드록실 치환체가 3, 7, 3' 및 4'번 위치에 요구된다는 추론을 가능하게 하였다. 유일한 예외는 3-하이드록실 치환체를 갖지 않는 트라이세틴(3)이며; 다른 4가지 TOPOII β 저해제는 모두 3, 7, 3' 및 4'번 위치에 하이드록실 치환체를 갖는다. 또한, 상기 표 1에서의 심장보호 화합물(1 내지 12)의 공통적인 특성은, B-고리 상의 4' 하이드록실 치환체가 3, 7 및 3'번 위치에 나머지 3개의 하이드록실 치환체 중 2개

와 함께 중요한 특성일 수 있고 심장보호 활성도에 대해서 7번 위치가 바람직하다는 추론을 가능하게 하였으며; 유일한 예외는 B-고리 상의 3', 4' 및 5'번 위치에 3개의 하이드록실 치환체를 갖지만 3 및 7번 위치에서 하이드록실을 갖지 않은 화합물 8이다. 또한, 시험된 화합물의 독성을 고려하면(표 1 참조), B-고리 상에 3개의 3', 4' 및 5' 하이드록실 치환체를 모두 갖는 심장보호 화합물(1 내지 12)이 100 μ M 미만의 농도에서 독성 효과를 나타내지 못하는 반면, 3' 및 4'번 위치에만 하이드록실 치환체를 갖는 이들 심장보호 화합물이 대신에 100 μ M 미만의 농도에서 독성 효과를 나타내는 경향을 추론할 수 있다. 재차, 이 경향에 대한 하나의 예외는 트라이세틴(3)이었는데, 이것은 B-고리 상에 3개의 하이드록실 치환체를 모두 함유함에도 불구하고 100 μ M 미만의 농도에서 일부의 독성 효과를 나타낸다. B-고리 상에 4' 하이드록실 치환체를 유일하게 갖는 2종의 심장보호 화합물(카엠프페롤 7 및 레조카엠프페롤 10) 중, 카엠프페롤은 100 μ M 미만에서 독성 효과를 나타내지 않는 한편, 레조카엠프페롤은 100 μ M 미만의 농도에서 독성 효과를 나타내었다. 이 분석에 의거해서 이하와 같은 결론을 내렸다:

[0318] (1) 심장보호를 위하여, B-고리 상의 4' 하이드록실 치환체가 하기 중 하나와 함께 요구된다: (a) 3, 7 및 3' 번 위치에 3개의 하이드록실 치환체 중 2개, 이때 7번 위치가 바람직함, 또는 (b) B-고리 상의 3', 4' 및 5'번 위치에 모두 3개의 하이드록실 치환체;

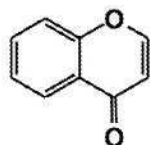
[0319] (2) 심장독성을 위하여, B-고리 상의 3', 4' 및 5' 하이드록실 치환체가, 100 μ M 미만의 농도에서 독성 효과를 완화시키기 위하여 B-고리 상에 3' 및 4' 하이드록실 치환체; 또는 A/C 고리계 상의 3개의 3, 5 및 7 하이드록실 치환체 모두와 함께 B-고리 상에 4' 하이드록실만 바람직함; 및

[0320] (3) TOP2II β 저해를 위하여, 3, 7, 3' 및 4'번 위치에 모두 4개의 하이드록실 치환체가 요구된다. 트라이세틴(3)은 이들 요건을 따르지 않아 범위 외이다.

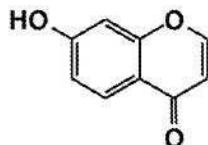
[0321] B-고리에 대한 분석

[0322] 표 1에 나열된 화합물로부터 B-고리 상의 4'번 위치가 심장보호를 위하여 하이드록실 치환체를 필요로 한다는 것이 용이하게 명백하다. 초기 스크린을 통과한 12가지 화합물(1 내지 12) 중에서, 이들은 모두 4'-하이드록실 치환체를 갖는다. 게다가, 초기 스크린을 통과하지 못한 16종의 화합물(13 내지 28) 중에서, 7가지(18 내지 24)에는 4'-하이드록실 치환체가 존재하지 않았다. 초기 스크린을 통과하지 못한 나머지 5가지 4'-하이드록실 화합물(13 내지 17)은 최소의 치환, 예컨대, 화합물 17에서와 같이 오로지 4'-하이드록실, 또는 화합물 14, 15, 및 16에서와 같이 4'-하이드록실과 함께 오로지 하나의 다른 하이드록실 치환체를 갖는다. 화합물 13만이 위에서 기재된 3, 7, 및 3'의 세트로부터 요구된 하이드록실 치환체 중 하나를 가지며; 따라서, 이는 또한 심장보호 활성도에 대한 최소 요건을 충족시키지 못한다. 요약하면, B-고리 상의 4'번 위치에서 하이드록실 치환체의 존재는 필수이지만 심장보호될 플라보노이드 화합물에 대한 충분 조건은 아니다. 이 구조적 요건은 생물학적 표적과 복잡하여 보호체의 B-고리 상의 4' 하이드록실 사이에 수소-결합의 존재에서 강력하게 적중된다.

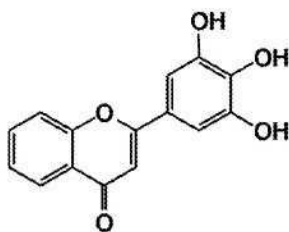
[0323] 1. 크로몬-관련 화합물



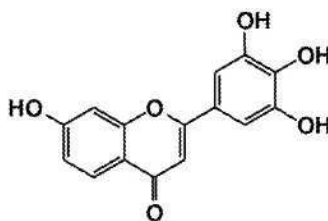
크로몬 (CHR)



7-하이드록시-4-크로몬



3',4',5'-트라이하이드록시플라본



7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본

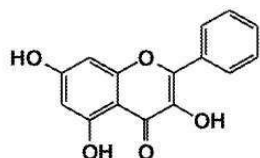
[0324]

[0325] 각각 플라본 골격의 B-고리를 전체적으로 결여하는 크로몬(29)과 7-하이드록시-4-크로몬(38)은 둘 다 심장 보호에 긍정적인(즉, 양성) 효과를 보이지 않았다. 화합물은 어느 것도 TOP2II β 또는 α 저해를 부여하지 않았다

(표 1). 또한, 7-하이드록시-4-크로몬은 100 μ M에서 높은 수준의 세포독성을 나타내었다. 이들 2개의 B-고리를 갖지 않는 화합물과 대응하는 3-치환된 B-고리 플라본 화합물(8 및 6, 각각)을 비교하면, B-고리의 존재가 심장보호에 필요한 것으로 결론지어졌다.

[0326]

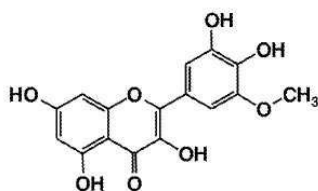
다음에, 7-하이드록시-4-크로몬으로부터 얻어진 관찰은 B-고리를 갖는 3,5,7-트라이하이드록시플라본에서 더욱 조사되었지만 모두 B-고리 치환체를 결여하였다. 3,5,7-트라이하이드록시플라본은 심장보호도 TOP2II 저해도 나타내지 않았고 일반화된 세포독성을 나타내었는 바, 이것은 심장보호 활성도에 대해서 B-고리에서 하나 이상의 모이어티가 필요한 것을 나타낸다.



3,5,7-트라이하이드록시플라본

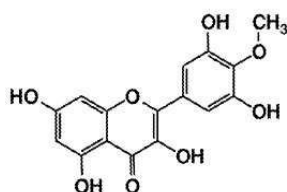
[0327]

2.B-고리 상의 메톡시 치환체

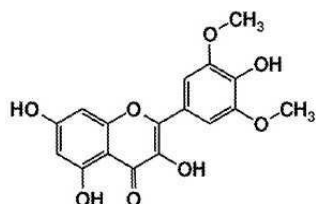


3'-O-메틸미리세틴

[0329]



4'-O-메틸미리세틴



3',5'-O-다이메틸미리세틴

[0330]

B-고리가 생물학적 활성에 대한 중요한 성분인 것으로 보이므로, 하이드록실 및/또는 메톡시기와의 각종 위치적 조합을 가진 B-고리를 갖는 화합물은 이의 활성도에 대해서 시험되었다.

[0331]

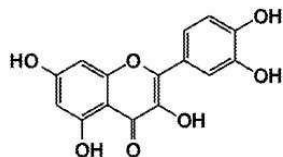
[0332]

3' 위치에서 메톡시를 갖는 3'-O-메틸미리세틴은 TOP2II 효소를 저해하는데 실패하였지만, 일반화된 세포독성을 보이지 않고 심장보호를 부여하였다. 그러나, 심장보호에 대한 유의한 역가 손실을 나타내었다(EC_{50} , $\sim 59 \mu$ M). 마찬가지로, 4' 위치에 메톡시를 갖는 4'-O-메틸미리세틴은 TOP2II 저해 없이 심장보호를 부여하였다. 이 화합물은 MYR의 것에 비해서 심장보호에 대한 역가 손실 (EC_{50} , $\sim 48.7 \mu$ M)을 표시하였다. 이것은 B-고리의 3' 또는 4'에서 단일 메톡시 치환체의 존재가 심장보호를 위하여 중요한 인자인 것을 시사한다. 이 관찰을 확인하면, B-고리의 3' 및 5'번 위치에서 메톡시를 갖지만 4번 위치에서 메톡시 치환체를 결여하고 있는 3',5'-O-다이메틸미리세틴은, 심장보호도 TOP2II α 및 TOP2II β 저해도 나타내지 못했다. 이 화합물은 또한 유의한 세포독성을 나타내었다. 3', 4' 및 5'번 위치에서의 다수의 메톡시 대체를 갖는 기타 화합물이 또한 심장보호 및 TOP2II 저해에 대해서 시험되었다. 예를 들어, 3',4',5'-O-트라이메틸미리세틴, 3',4',5'-O-트라이메틸로비넥틴, 3,7,3',4',5'-O-펜타메틸로비넥틴, 7,3',4',5'-O-테트라메틸로비넥틴의 전부는 전체적으로 심장보호 또는

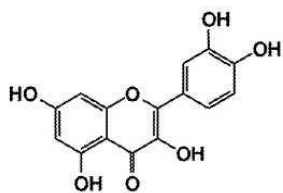
TOPOII 저해를 나타내는데 실패하였다. 모두 100 μ M에서 증가된 수준의 세포독성을 나타내었다.

[0333] 따라서, 4' 또는 3' 하이드록실을 메톡시로 대체하는 것은 역가를 유의하게 저감시키고, TOPOII 저해의 완전한 손실을 초래한다. 또한, 메톡시 치환이 약간 확대되어, B-고리로부터 화합물을 연장시키므로, 심지어 미미한 수준에서도 B-고리로부터 연장되는 보다 큰 치환체를 갖는 것은 TOPOII 효소와 화합물 간의 상호작용에 대한 입체 장애를 제거할 수 있는 것으로 상정되었다. 따라서, B-고리에서의 하이드록실기(3',4',5')는 심장보호를 초래하고 TOPOII 효소 저해에서 중요한 역할을 할 수 있는 임계적 성분인 것으로 보인다.

[0334] 3. 케르세틴 및 카엠프페롤



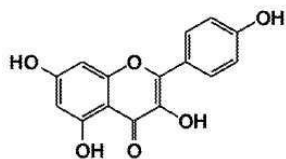
또는



케르세틴

[0335]

[0336] 케르세틴은 심장보호를 부여하였고, TOPOII 저해를 나타내었다. 그러나, 심근세포에 대한 일반적인 세포독성의 높은 수준이 100 μ M의 농도에서 관찰되었다.



카엠프페롤

[0337]

[0338] 카엠프페롤은 100 μ M에서 일부 수준의 세포독성 없이 중간 수준의 심장보호를 나타내었지만, TOPOII α 또는 TOPOII β 에 대한 어떠한 저해 효과도 나타내지 않았다. 그러나, 카엠프페롤은 감소된 역가를 나타냈고 최대 50% 구제율을 달성하는데 실패하였다.

[0339] 이 데이터로부터 3' (또는 5') 하이드록실을 제거하는 것은 반드시 TOPOII 저해의 손실을 초래하지 않지만, 케르세틴에서 관찰된 바와 같은 증가된 세포독성 및 저감된 역가를 초래한 것으로 추론되었다. 그러나, 이들 데이터는 B-고리로부터 3' 4', 또는 5' 하이드록실기를 제거하는 것이 특히 위치 4'에서 역가의 현저한 저감 및/또는 TOPOII 저해의 손실을 초래한다는 결론을 유도하였다.

[0340] 종합하면, 1개 또는 2개의 3', 4', 또는 5' 하이드록실을 알콕시(예컨대, 메톡시)기로 대체하는 것은 화합물에 세포독성을 부여한다. 카엠프페롤에서 관찰된 바와 같이 MYR 골격으로부터 3' 및 5' 하이드록실기의 제거 또는 케르세틴에서와 같이 3' 또는 5' 하이드록실의 제거는 심장보호에 대한 역가를 저감시키고 화합물에 세포독성을 부여할 수 있다. 그러나, B-고리 상의 모든 하이드록실을 제거하는 것은 심장보호 및 TOPOII 저해의 완전한 손실을 초래하고, 3,5,7-트라이하이드록시플라본에서 관찰된 바와 같은 심각한 세포독성을 유발한다. 또한, B-고리의 4' 하이드록실은 TOPOII 저해 및 최소 세포독성과 함께 심장보호에 대한 증가된 역가를 초래하는 증대된 물리적 속성을 요구하는 것으로 보인다.

[0341] 따라서, B-고리에 대한 바람직한 치환체는 미리세틴 및 로비베크틴에 의해 입증되는 바와 같은 역가 및 최소 독성을 확보하기 위하여 3', 4' 및 5'번 위치 모두에서 -OH이다.

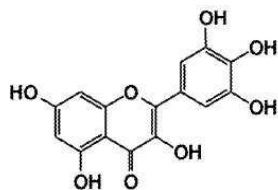
[0342] A 및 C-고리 분석

[0343] 플라본-플라보놀 골격의 헤테로이환식 A/C 고리게 상의 치환체가 심장보호 활성도에 대해서 평가되었다. B-고리

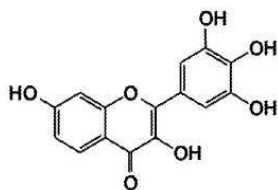
상에 대한 행해진 관찰에 의거해서, A-C 고리의 3, 5, 7, 위치에서 -OH와의 각종 조합과 함께 B-고리 상에 하이드록실기를 갖는 화합물의 서브세트가 시험되었다.

[0344]

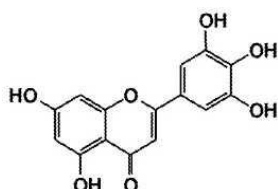
1. 미리세틴, 로비넥틴 및 트라이세틴



미리세틴 (MYR)



로비넥틴 (ROB)

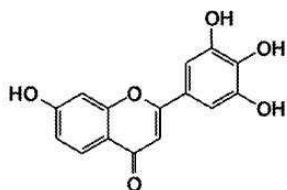


트라이세틴 (TRI)

[0345]

[0346]

MYR(3,5,7,3',4',5'-헥사하이드록시플라본) 및 ROB(3,7,3',4',5'-펜타하이드록시플라본)는 약 10 내지 20 μ M의 EC₅₀와 10 μ M 미만에서의 TOP2II β 및 TOP2II α 저해를 갖는 심장보호의 증가의 수준을 나타내었다. 마찬가지로, 3번 위치에서 -OH를 결여하는 트라이세틴(5,7,3',4',5'-펜타하이드록시플라본)은 또한 100 μ M의 낮은 수준의 세포독성으로 심장보호 및 TOP2II 저해를 나타내었다. 또한, A/C 고리계의 3 및 5번 위치 둘 다에서 -OH를 결여하는 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본은 심장보호를 나타냈지만, TOP2II 효소를 저해하지 못하였다.



7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본

[0347]

[0348]

그러나, 3',4',5'-트라이하이드록시플라본 및 7번 위치에 -OH를 갖지 않는 기타 화합물은 심장보호 또는 TOP2II 저해를 위하여 30 μ M 미만의 역가를 나타내는데 실패하였다. 이들 데이터는, A-고리의 7번 위치에서의 하이드록실(-OH)이 심장보호를 위하여 요구될 수 있지만 3 및/또는 5번 위치에 적어도 하나의 -OH가 심장보호용의 이들 화합물의 활성화(예컨대, 역가 및/또는 TOP2II 저해)를 크게 증대시킬 수 있는 것을 시사하였다. 따라서, A/C-고리(3,7)계 내 하이드록실은 심장보호 및 TOP2II 저해를 위하여 중요한 역할을 하되, 단, 3',4',5' 하이드록실은 B-고리 상에 존재한다. 특히 A-고리 내 7번 위치에서의 -OH는 활성화도에 대해서 임계적인 것으로 보인다.

[0349]

실시예 14. 항암제에 대한 MYR의 보호 효과

[0350]

1. 안트라사이클린

[0351]

MYR은 에피루비신-유도 세포사 및 이다루비신-유도 세포사에 대해서 보호한다

[0352]

에피루비신 및 이다루비신은 환자에서 심부전과 연관되는 안트라사이클린이다. 위에서 기재된 독소루비신에 부가해서, MYR의 효과는 에피루비신- 및 이다루비신-유도 심장 손상에 대해서 시험되었다. 도 19에 예시된 바와

같이, 인간 iPSC 유래 심근세포는 72시간 동안 모의-처리(삼각형)하거나 또는 100 μ M의 MYR(원)과 증가하는 농도의 에피루비신 또는 이다루비신으로 처리하고, 이어서 위에서 기재된 바와 같이 미토콘드리아 건강 및 세포핵을 나타내는 염료들을 이용해서 항온처리하였다. 세포를 화상형성하고, 건강한 세포의 총수를 계수하고 모의 처리 대조군의 퍼센트로서 플롯하였다.

- [0353] 에피루비신(LC50)에 의해 세포의 50%가 사멸하는 치사 농도는 모의 처리 조건에서의 0.49 μ M에서 MYR-처리 조건에서의 1.28 μ M로 전이되었는 바, 이는 MYR가 심근세포에서의 에피루비신-유도 세포사에 대해서 효과적으로 보호된 것을 나타낸다(도 19, 좌측). (n=3)
- [0354] 유사하게, 이다루비신의 LC50은 모의 처리 조건에서의 0.59 μ M에서 MYR-처리 조건에서의 1.04 μ M로 전이되었는 바, 이는 MYR가 또한 이다루비신-유도 세포사에 대해서 보호된 것을 나타낸다(도 19, 우측). (n=3)
- [0355] 2. 단백질 키나제 및 프로테아좀 저해제
- [0356] MYR은 보르테조밍-, 수니티닙- 및 소라페닙-유도 세포사에 대해서 보호한다
- [0357] 심장독성은 각종 항암제에 의해 유발된 산화환원 주기를 통한 독성 반응성 산소종(ROS)의 형성에 기인될 수 있다. 반응성 산소종(ROS)은 세포자멸사 경로를 활성화시킬 수 있어, 암세포와 정상 세포 둘 다에서 세포사를 초래한다. 심근세포는 특히 산화적 스트레스에 민감할 수 있고, 심장 미토콘드리아는 안트라사이클린, TKI 또는 프로테아좀 저해제와 같은 항암제에 의해서 용이하게 파괴될 수 있다. 위에서 제시된 데이터에 따르면, 본 명세서에 기재된 MYR 및 이의 유사체의 심장 세포를 보호하는 능력이 다면화될 수 있는 것으로 가정되었다: (1) 안트라사이클린에서와 같은 심장 세포에서 TOP2 α 효소를 상호작용시킴에 의한 보호; 및 (2) TOP2 α 의 분자 기전(예컨대, ROS 킬레이트화, 미토콘드리아 온전성의 촉진)과는 독립적으로 작용하는 효과. MYR이 비-안트라사이클린 약물에 대해 심장보호를 부여하는지를 결정하기 위하여, 화합물은 단백질 키나제 저해제-유도 세포독성에 대해서 심장 세포를 보호하는 그의 능력에 대해서 시험되었다.
- [0358] 수니티닙 및 소라페닙은 백혈병 및 육종을 비롯한 광범위한 암을 치료하는데 사용되는 티로신 키나제 길항제이다. 그러나, 수니티닙과 소라페닙은 환자에서 심부전과 같은 이상 반응(adverse event)을 유발하는 것으로 보고되었다. 티로신 키나제는 신호 전달 경로에 연루된 많은 단백질의 활성화를 담당하는 효소이다. 이들 단백질은 TKI가 저해를 표적화하는 것으로 알려진 인산화 단계를 통해서 활성화된다.
- [0359] 보르테조밍은 다발성 골수종 및 림프종을 치료하는데 사용되는 프로테아좀 저해제이다. 일부 암에서, 암세포를 정상적으로 파괴하는 단백질은 조기에 파손된다. 보르테조밍은 이 과정에서 차단되어, 이들 단백질이 암세포의 분해를 파괴시키게 할 수 있다.
- [0360] 세포 샘플은 유도 만능 줄기세포를 심근세포에 분화시킴으로써 준비하였다. 세포는 분화 후 4일 동안 배양하고, 실험을 수행하기 전 3일째에 배지를 바꾸었다. 인간 줄기세포 유래 심근세포는 이어서 DMSO, 수니티닙(10 μ M) 또는 수니티닙 + 증가하는 농도의 MYR(1 내지 100 μ M)로 72시간 처리하고, 이어서 미토콘드리아 건강 및 세포핵을 나타내는 염료들로 항온처리하였다. 세포를 화상형성하고 건강한 세포의 총수를 계수하고 수니티닙-처리 대조군의 퍼센트로서 플롯하였다. MYR은 심근세포에서 수니티닙-유도 세포사에 대한 보호를 나타내었다(도 20). (n=3). 마찬가지로, MYR은 5 μ M 소라페닙 처리된 심근세포에서 80% 초과 심장 기능장애를 성공적으로 교정하였다(도 21). 100 μ M 미리세틴에 의한 처리는 또한 구제d 보르테조밍-유도 심장독성을 구제하였다(도 22). 이들 데이터는 MYR이 단백질 키나제 저해제-유도 심근세포 세포사에 대해서 보호되는 것을 시사한다.
- [0361] 실시예 15. 독소루비신의 항암 활성도와와의 간섭 없음
- [0362] 비스다이옥소피페라진 텍스라족산(DEX)은 항암제를 공급받은 암환자에서 심부전의 발생을 저감시키기 위하여 이용 가능한 유일한 약물이다. DEX는, 이의 임상 효과에도 불구하고, 안트라사이클린의 항종양 효능을 간섭하고, 부차적인 악성 종양을 유도하고, 혈액 및 골수 장애를 유발하는 등과 같은 몇가지 부작용과 연관된다. 이들 제한은 소정의 암환자에 대해서 이의 사용을 심하게 제한한다.
- [0363] 화합물이 DEX에서 관찰된 것과 유사한 결점을 갖는지의 여부를 결정하기 위하여 MYR의 효과를 조사하였다. 유방암 세포(MDA-MB-231)는 72시간 동안 모의 처리하거나 또는 100 μ M의 MYR로 그리고 증가하는 농도의 독소루비신으로 처리하였다(도 23). 세포 생존능 검정을 행하였다(셀타이터-글로(CellTiter-Glo), 프로메가사(Promega)). 발광은 시너지 HT(Synergy HT)(Biotek) 마이크로플레이트 판독기를 통해서 기록하고, 모의-처리 대조군의 퍼센트로서 플롯하였다. 모의-처리(0.53 μ M)와 MYR-처리(0.48 μ M) 간에 세포 생존능(LC50)에 있어서 본질적으로 차이가 관찰되지 않았는데, 이것은 MYR이 독소루비신의 항암 활성도를 간섭하지 않는 것을 나타낸다(도 23)(n=3).

[0364] **실시예 16. DOX-유도 독성에 대한 심장 보호의 생체내 검증**

[0365] 급성 안트라사이클린-유도 심장독성 모델은 잭슨 래보라토리(The Jackson Laboratory)로부터 얻은 9 내지 10주령의 C57BL/6 마우스에서 확립하였다. 동물은 식염수 처리군(n=8), 독소루비신 처리군(n=16) 또는 독소루비신+MYR 처리군(n=17)의 3군으로 나누었다. 독소루비신(20 mg/kg), MYR(40 mg/kg) 및 식염수는 단일 복강내 주사를 통해서 투여하였다. MYR은 독소루비신 처리 전 30분에 투여하였다. 동물의 일반 건강은 연구 과정 전체를 통해서 1일 기준으로 모니터링하였다. 마우스는 아이소플루란(~1.0%)을 이용해서 마취시키고, 기준선 측정치를 얻기 위하여 -제4일에 VevoLAZR 영상 시스템(비주얼소닉스사(VisualSonics Inc.), 캐나다 토론토 소재)을 이용해서 흉부경유 심장초음파검사를 수행하고, 이어서 처리 후 5일에 수행하였다. 좌심실(LV) M-모드 화상은 유두근에 가까운 2차원 단축 뷰에서 얻었다. 수축기와 확장기 동안의 심내막 조직의 추적은 오프라인으로 행하였다. 이들 데이터는 이어서 수축기 기능의 전반적인 표시자인 구획 단축률(FS) 및 구출 분획(EF)을 계산하는데 사용되었다.

[0366] 수축 특성은 연구 과정 동안 식염수 군에서 변하지 않았다. 이와 대조적으로, 독소루비신 처리는 수축 특성에 현저한 영향을 지녔다. 이 군에서, FS 및 EF는 각각 15% 및 19%만큼 시간에 따라 유의하게 감소되었다($P < 0.001$). MYR 처리는 FS 및 EF의 각각 7% 및 10%의 개선에 의해 관찰된 바와 같이 독소루비신-유도 심장독성을 유의하게 저감시켰다($P < 0.05$)(도 24). 독소루비신보다 2배 더 높은 농도에서, MYR은 독소루비신에 의해 유발된 EF 기능장애의 49% 구제 및 FS의 52% 구제를 유도하였다(도 24).

[0367] **실시예 17. 미토콘드리아 독성에 관한 독소루비신-유도 심장독성에 대한 각종 보호제(비타민 포함)의 효과**

[0368] 세포 샘플은 유도 만능 줄기세포를 심근세포에 분화시킴으로써 준비하였다. 세포는 분화 후 4일 동안 배양하고, 실험을 수행하기 전 3일째에 배지를 바꾸었다. 샘플은 48시간 동안 모의 처리하거나, 1 μ M의 독소루비신으로 처리하거나, 또는 1 μ M의 독소루비신과 표시된 약물로 처리하였다. 처리 후, 샘플을 미토콘드리아 건강을 나타내기 위하여 테트라메틸로다민 메틸 에스터(TMRM) 염료로, 세포핵을 동정하기 위하여 제2 염료로 향온처리하였다. 세포는 인셀 어날라이저2200을 이용해서 화상형성하고 TMRM-음성 세포의 퍼센트를 정량화하기 위하여 화상을 셀프로파일러(CellProfiler)에 의해 분석하였다. 대표적인 데이터는 각 데이터 점이 3벌의 생물학적 복제물로부터 얻어지는 2개의 독립적인 세트의 스크린으로서 보호제로서 제시된다. 데이터 정규화는 모의 처리 샘플(0% 미토콘드리아 독성) 및 1 μ M 독소루비신-처리 샘플(100% 미토콘드리아 독성)에 기초하여 데이터를 재교정함으로써 수행되었다.

[0369] 심근세포는 모의-처리('처리 없음')하거나, 1 μ M 독소루비신('Dox 1 μ M')으로 처리하거나, 또는 1 μ M 독소루비신과 표시된 약물로 처리하고, 이어서 미토콘드리아 건강을 검출하기 위하여 염색하였다(도 25). 17 μ M 카엠프페롤('KAE 17 μ M')에 노출된 심근세포는 보호제의 부재 중에 독소루비신('Dox 1 μ M')으로 처리된 심근세포에 비해서 적어도 60%의 미토콘드리아 독성의 감소를 나타내었다. 0.76 μ M 암브록솔('AMB 0.76 μ M'), 10 μ M 메살라민('MES 10 μ M'), 또는 50 μ M N-아세틸 시스테인('NAC 50 μ M') 중 한쪽에 노출된 심근세포는 보호제의 부재 중에 독소루비신('Dox 1 μ M')으로 처리된 심근세포에 비해서 적어도 40%의 미토콘드리아 독성의 감소를 나타내었다. 160 μ M 텍스라죽산('Dex 160 μ M') 또는 115 μ M 비타민('VIT 115 μ M') 중 한쪽에 노출된 심근세포는 보호제의 부재 중에 독소루비신('Dox 1 μ M')으로 처리된 심근세포에 비해서 적어도 30%의 미토콘드리아 독성의 감소를 나타내었다.

[0370] **실시예 18. 독소루비신-유도 심장독성(세포자멸사)에 대한 각종 보호제(비타민 포함)의 효과**

[0371] 세포 샘플은 유도 만능 줄기세포를 심근세포에 분화시킴으로써 준비하였다. 세포는 분화 후 4일 동안 배양하고, 실험을 수행하기 전 3일째에 배지를 바꾸었다. 샘플은 48시간 동안 모의 처리되거나, 1 μ M의 독소루비신으로 처리되거나, 또는 1 μ M의 독소루비신과 표시된 약물로 처리하였다. 처리 후, 샘플을 세포자멸사-양성 세포를 나타내도록 TUNEL 염료로 그리고 세포핵을 동정하기 위하여 제2 염료로 향온 처리하였다. 세포는 인셀 어날라이저 2200을 이용해서 화상형성하고, 세포자멸사-양성 세포의 퍼센트를 정량화하기 위하여 셀프로파일러에 의해 화상을 분석하였다. 대표적인 데이터는 각 데이터 점이 3가지 생물학적 복제물로부터 얻어진 스크린의 2개의 독립적인 세트로부터 보호제에 대해서 제시되었다. 데이터 정규화는 모의 처리 샘플(0% 세포자멸사) 및 1 마이크로몰의 독소루비신-처리 샘플(100% 세포자멸사)에 기초하여 데이터를 재교정함으로써 수행되었다.

[0372] 심근세포를 모의 처리('처리 없음')하거나, 1 μ M 독소루비신('Dox 1 μ M')으로 처리하거나, 또는 1 μ M 독소루비신과 표시된 약물로 동시 처리하고, 이어서 세포자멸사를 검출하기 위하여 염색하였다(도 26). 115 μ M 비타민('VIT 115 μ M')으로 처리한 심근세포는, 보호제의 부재 중에 독소루비신('Dox 1 μ M')으로 처리한 심근세포에 비

해서, 적어도 60%의 세포자멸사의 감소를 나타내었다. 160 μM 텍스라죽산('Dex 160 μM '), 0.76 μM 암브록솔('AMB 0.76 μM '), 또는 50 μM N-아세틸 시스테인('NAC 50 μM ') 중 한쪽에 노출된 심근세포는, 보호제의 부재 중에 독소루비신('Dox 1 μM ')으로 처리된 심근세포에 비해서, 적어도 50%의 세포자멸사의 감소를 나타내었다. 17 μM 카엠프페롤('KAE 17 μM ') 또는 10 μM 메살라민('MES 10 μM ') 중 한쪽에 노출된 심근세포는, 보호제의 부재 중에 독소루비신('Dox 1 μM ')으로 처리된 심근세포에 비해서, 적어도 40%의 세포자멸사의 감소를 나타내었다.

실시예 19. 비텍신은 장기 심장보호(미토콘드리아 건강)를 제공한다

세포 샘플은 유도 만능 줄기세포를 심근세포에 분화시킴으로써 준비하였다. 세포는 분화 후 4일 동안 배양하고, 실험을 수행하기 전 3일째에 배지를 바꾸었다. 샘플은 7일 동안 모의-처리(도 27A)하거나, 1 μM 의 독소루비신(도 27B)으로 처리하거나, 1 μM 의 독소루비신과 16 μM 텍스라죽산(도 27C)으로 동시 처리하거나, 또는 1 μM 의 독소루비신과 116 μM 텍스라죽산(도 27D)으로 동시 처리하였다. 처리 후, 미토콘드리아 건강을 나타내기 위하여 샘플을 테트라메틸로다민 메틸 에스터(TMRM) 염료를 이용해서 항온처리하였다. 세포는 인셀 어날라이저2200을 이용해서 화상형성하고, 화상은 TMRM-음성 세포의 퍼센트를 정량화하기 위하여 셀프로파일러에 의해 분석하였다. 대표적인 화상은 각 샘플에 대해서 제공되고, 여기서 TMRM 신호의 손실은 미토콘드리아 독성을 나타낸다.

독소루비신(도 27B)에 노출되거나 또는 독소루비신 및 텍스라죽산(도 27C)으로 동시 처리된 심근세포는 모의 처리된 심근세포(도 27A)에 비해서 TMRM-양성 세포의 현저한 감소에 의해 나타낸 바와 같이 미토콘드리아 독성의 증가를 나타내었다. 독소루비신 및 비텍신(도 27D)에 의한 심근세포의 처리는, 독소루비신(도 27B) 또는 독소루비신 및 텍스라죽산(도 27C)에 노출된 심근세포에 비해서, 개선된 장기 미토콘드리아 보호를 입증하였다.

실시예 20. 비텍신은 용량-의존적 심장보호(전기생리학적 활성도)를 제공한다

세포 샘플은 유도 만능 줄기세포를 심근세포에 분화시킴으로써 준비하였다. 세포는 분화 후 4일 동안 배양하고, 실험을 수행하기 전 3일에 배지를 바꾸었다. 샘플은 0.1% DMSO로 모의 처리하거나, 1 μM 독소루비신으로 처리하거나, 또는 1 μM 독소루비신과 각종 농도의 비텍신(예컨대, 11.6 μM , 37 μM , 또는 116 μM)으로 동시 처리하였다. 처리 후, 각 샘플에서의 활성 전극의 퍼센트는 72시간 동안 측정하였다. 활성 전극의 퍼센트는 시간 과정으로 정량화하고 그래프화되었다(도 28A). 웰당 활성 전극의 평균 개수가 처리 후 30시간에 정량화되고 그래프화되었다(도 28B, n=6, 표준 편차는 오차 막대로서 표시됨).

비텍신의 부재 중에 1 μM 독소루비신에 노출된 심근세포는, 약물 처리(제로 시간) 후 24시간에 약 50% 활성 전극의 수의 감소를, 약물 처리 후 30시간에 활성 전극의 수의 제로 시간에 비해서 약 95% 감소를 나타내었다(도 28A). 독소루비신 및 비텍신에 노출된 심근세포는 활성 전극의 퍼센트의 용량-의존적 증가를 나타내었다(도 28A). 약물 처리 후 24시간에, 1 μM 독소루비신 및 11.6 μM , 37 μM 또는 116 μM 비텍신 중 하나에 동시 노출된 심근세포는 각각 약 50%, 약 25%, 또는 약 0% 활성 전극의 수의 감소를 나타내었다. 30시간 처리 후에, 1 μM 독소루비신 및 116 μM 비텍신에 동시 노출된 샘플은, 비텍신(약 2개의 활성 전극)의 부재 중에 1 μM 독소루비신에 노출된 샘플에 비해서, 통계학적으로 유의하게 보다 높은 평균 개수의 활성 전극(약 10개의 활성 전극)을 나타내었다(도 28B).

실시예 21. 보호제는 유방암 세포의 독소루비신-매개 사멸을 저해하지 않는다

MDA-MB-231 세포(전이성 유방암)는 실험을 수행하기 전 1일 동안 배양하였다. 샘플은 72시간 동안 증가하는 농도의 독소루비신(예컨대, 0 μM , 0.016 μM , 0.05 μM , 0.16 μM , 0.5 μM , 1.6 μM , 5 μM , 16 μM , 또는 50 μM)으로 처리하거나, 또는 증가하는 농도의 독소루비신과 표시된 보호제로 동시 처리하였다. 세포는 이어서 대사적으로 활성인(예컨대, 살아있는) 세포를 동정하기 위하여 셀타이터-글로 시약으로 용해시켰으며, 여기서 용해된 세포 현탁액으로부터 측정된 발광은 배양액 중에 존재하는 살아있는 세포의 수에 직접 비례한다. 세포사 퍼센트는 발광의 감소를 측정함으로써 정량화되었다. XLFit가 곡선 적합화에 사용되었다. 3회의 평균이 그래프화되고 표준 편차가 오차 막대로서 도시되어 있다.

증가하는 농도의 독소루비신과 텍스라죽산, 암브록솔, 카엠프페롤(도 29A), 메살라민, N-아세틸 시스테인, 또는 비텍신(도 29B) 중 하나로 동시 처리한 MDA-MB-231 세포는 보호제의 부재 중에 독소루비신으로 처리된 세포에 비해서 세포사의 퍼센트에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이들 결과는, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물이, 시험관내 검정에 의해 측정된 바, MDA-MB-231 유방암 세포에 대해 보호적인 유익을 부여하지 않는 것을 나타낸다.

[0382] **실시예 22. 보호제는 폐암 세포의 독소루비신-매개 사멸을 저해하지 않는다**

[0383] A549 세포(폐암)는 실험을 수행하기 전 1일 동안 배양하였다. 샘플은 증가하는 농도의 독소루비신(예컨대, 0 μ M, 0.016 μ M, 0.05 μ M, 0.16 μ M, 0.5 μ M, 1.6 μ M, 5 μ M, 16 μ M, 또는 50 μ M)로 처리하거나, 또는 증가하는 농도의 독소루비신과 표시된 약물로 72시간 동안 공동 처리하였다. 세포를 이어서 셀타이트-글로 시약으로 용해시켜 대사적으로 활성(예컨대, 살아있는) 세포를 식별하였으며, 여기서 용해된 세포 현탁액으로부터 측정된 발광은 배양액 중에 존재하는 살아있는 세포의 수에 직접 비례한다. 세포사 퍼센트는 발광의 감소를 측정함으로써 정량화되었다. XLFit가 곡선 적합화에 사용되었다. 3회의 평균이 그래프화되고 표준 편차가 오차 막대로서 도시되어 있다.

[0384] 증가하는 농도의 독소루비신과 텍스라족산, 암브록솔, 카엠프페롤, 메살라민, N-아세틸 시스테인 또는 비텍신 중 어느 하나로 동시 처리된 A549 세포는, 독소루비신 보호제의 부재 중에 처리된 세포에 비해서 세포사의 퍼센트에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이들 결과는, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물이, 시험관내 검정에 의해 측정된 바, A549 폐암 세포에 대한 보호 유익을 제공하지 않는 것을 나타낸다.

[0385] **실시예 23. 전기생리학에 대한 각종 보호제(비텍신 포함)의 급성 독성**

[0386] 세포 샘플은 유도 만능 줄기세포를 심근세포로 분화시킴으로써 준비하였다. 세포를 분화 후 4일 동안 배양하고, 실험을 수행하기 전 3일째에 배지를 바꾸었다. 샘플을 0.1% DMSO로 모의 처리하거나, 또는 증가되는 농도의 표시된 약물로 적어도 20분 동안 처리하였다. 심근세포는 대조군으로서 hERG 칼륨 통로 차단제 E4031로 처리하였다. 처리 후, 박동 기간 및 필드 전위 지속 기간(FPD)은 MEA를 이용해서 각 샘플에서 측정하였다.

[0387] 보다 낮은 약물 농도에서, 텍스라족산, 암브록솔, 케노테옥시콜산, 데페록사민, N-아세틸 시스테인, 나린게닌(naringenin) 또는 비텍신에 노출된 심근세포는, 대조 샘플에 비해서, 박동 기간 또는 필드 전위 지속기간에 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다. 더 높은 농도에서, 케노테옥시콜산 또는 나린게닌 중 한쪽에 노출된 심근세포는 급성 약물 독성으로부터 박동 중지를 나타내었다.

[0388] **실시예 24. 전기생리학에 대한 각종 보호제(비텍신 포함)의 장기 독성**

[0389] 세포 샘플은 유도 만능 줄기세포를 심근세포로 분화시킴으로써 준비하였다. 세포를 분화 후 4일 동안 배양하고, 실험을 수행하기 전 3일째에 배지를 바꾸었다. 샘플을 0.1% DMSO로 모의 처리하거나, 또는 각종 농도의 표시된 약물로 처리하였다. 처리 후, 각 샘플에서의 활성 전극의 퍼센트는 적어도 5일 동안 측정하였다. 활성 전극의 퍼센트는 정량화되었고 시간 경과로 그래프화되었다.

[0390] 암브록솔, 카엠프페롤, 메살라민 또는 비텍신 중 한쪽에 노출된 심근세포는 모의 처리 샘플에 비해서 관찰 가능한 활성 전극의 수의 감소를 보이지 않았다. 임상적으로 승인된 심장보호제 텍스라족산에 노출된 심근세포는 장기, 용량-의존적 심장독성 효과를 나타내었다. 167 μ M 또는 500 μ M 텍스라족산 중 한쪽에 노출된 심근세포는 각각 처리후 약 2일에 활성 전극의 수의 약 25% 또는 50% 저감을 나타내었다. 처리후 약 3일에, 167 μ M 또는 500 μ M 텍스라족산 중 한쪽에 노출된 심근세포는 각각 활성 전극의 수의 약 50% 또는 100% 저감을 나타내었다.

[0391] **실시예 25. 독소루비신 및 비텍신을 함유하는 환제의 경구 투여에 의한 심장병을 지닌 환자에서의 유방암의 치료**

[0392] 심장병의 병력을 가진 환자는 유방암으로 진단된다. 심부전에 대한 증가된 위험으로 인해, 환자는 심장독성을 유발시키는 것으로 알려진 독소루비신의 표준 치료 요법을 받을 수 없다. 대신에, 간병인은 독소루비신(10mg)과 비텍신(100mg)의 공동 제형을 투여한다. 요법이 환자에서 심장독성 효과를 갖는지의 여부를 결정하기 위하여 초음파 심장촬영을 수행하고 혈류량을 측정한다. 환자는 심장 기능장애의 징후를 보이지 않는다. 심장독성의 징후를 나타내지 않으므로, 환자는 다음 수주에 걸쳐서 보다 고용량의 치료를 받을 수 있다. 이어서 환자는 조직 생검이 시행된 바, 유방암의 징후를 보이지 않는다.

[0393] **실시예 26. 독소루비신, 텍스라족산 및 비텍신의 정맥내 투여에 의한 환자에서의 간암의 치료**

[0394] 환자는 간암으로 진단된다. 간병인은 독소루비신(5mg/ml)과 텍스라족산(50mg/ml)의 공동 제형을 환자에게 투여한다. 텍스라족산이 환자에서 심장독성 효과를 성공적으로 완화시키고 있는지의 여부를 결정하기 위하여 심전도를 수행한다. 환자는 20ms QT 연장을 제공한다. 텍스라족산의 활성도를 증대시키기 위하여, 간병인은 독소루비신(5mg/ml)과 비텍신(100mg/ml)의 공동 제형을 환자에게 투여한다. 처리 후에, 심전도를 수행한 바, 환자는 QT 연장의 징후를 보이지 않는다. 간암이 근절되었음을 확인하기 위하여 환자는 조직 생검을 수행한 후에 수주에

걸쳐서 치료를 계속해서 받을 수 있다.

[0395] 실시예 27. 독소루비신 및 미리세틴을 함유하는 환제의 경구 투여에 의한 서맥을 지닌 환자에서의 폐암의 치료

[0396] 환자는 제II기 폐암으로 진단되고, 서맥을 나타낸다. 심부전에 대한 증가된 위험으로 인해, 환자는 심장 수축에 영향을 미치고 서맥을 유발시키는 것으로 알려진 독소루비신의 표준 치료 요법을 받을 수 없다. 대신에, 간병인은 독소루비신(10mg)과 미리세틴(100mg)의 공동 제형을 투여한다. 환자의 심박수를 모니터링하기 위하여 심전도를 사용한다. 환자는 심장 기능장애의 징후를 보이지 않는다. 심장독성의 징후를 나타내지 않으므로, 환자는 다음 수주에 걸쳐서 보다 고용량의 치료를 받을 수 있다. 폐암은 제1기로 병기가 낮아지고, 암은 수술로 성공적으로 제거된다. 추적 검사 시, 조직 생검을 수행한 바, 암의 징후는 보이지 않는다.

[0397] 실시예 28. 독소루비신, 텍스라족산 및 미리세틴을 함유하는 용액의 정맥내 투여에 의한 환자에서의 간암의 치료

[0398] 환자는 간암으로 진단된다. 간병인은 독소루비신(5mg/ml)과 텍스라족산(50mg/ml)의 공동 제형을 환자에게 투여한다. 텍스라족산이 환자에서 심장독성 효과를 성공적으로 완화시키고 있는지의 여부를 결정하기 위하여 심전도를 수행한다. 환자는 20ms QT 연장을 제공한다. 텍스라족산의 활성도를 증대시키기 위하여, 간병인은 독소루비신(5mg/ml)과 미리세틴(50mg/ml)의 공동 제형을 환자에게 투여한다. 처리 후에, 심전도를 수행한 바, 환자는 QT 연장의 징후를 보이지 않는다. 간암이 근절되었음을 확인하기 위하여 환자는 조직 생검을 수행한 후에 수주에 걸쳐서 치료를 계속해서 받을 수 있다.

[0399] 실시예 29. 미리세틴을 함유하는 환제의 정맥내 투여에 의한 환자에서의 폐암의 치료

[0400] 환자는 제II기 폐암으로 진단되고, 서맥을 나타낸다. 심부전에 대한 증가된 위험으로 인해, 환자는 심장 수축에 영향을 미치고 서맥을 유발시키는 것으로 알려진 독소루비신의 표준 치료 요법을 받을 수 없다. 대신에, 간병인은 독소루비신(10mg)의 투여 전 24시간에 미리세틴(100mg)을 투여한다. 환자의 심박수를 모니터링하기 위하여 심전도를 사용한다. 환자는 심장 기능장애의 징후를 보이지 않는다. 심장독성의 징후를 나타내지 않으므로, 환자는 다음 수주에 걸쳐서 보다 고용량의 치료를 받을 수 있다. 폐암은 제1기로 병기가 낮아지고, 암은 수술로 성공적으로 제거된다. 추적 검사 시, 조직 생검을 수행한 바, 암의 징후는 보이지 않는다.

[0401] 실시예 30. 독소루비신, 텍스라족산 및 미리세틴을 함유하는 용액의 정맥내 투여에 의한 환자에서의 간암의 치료

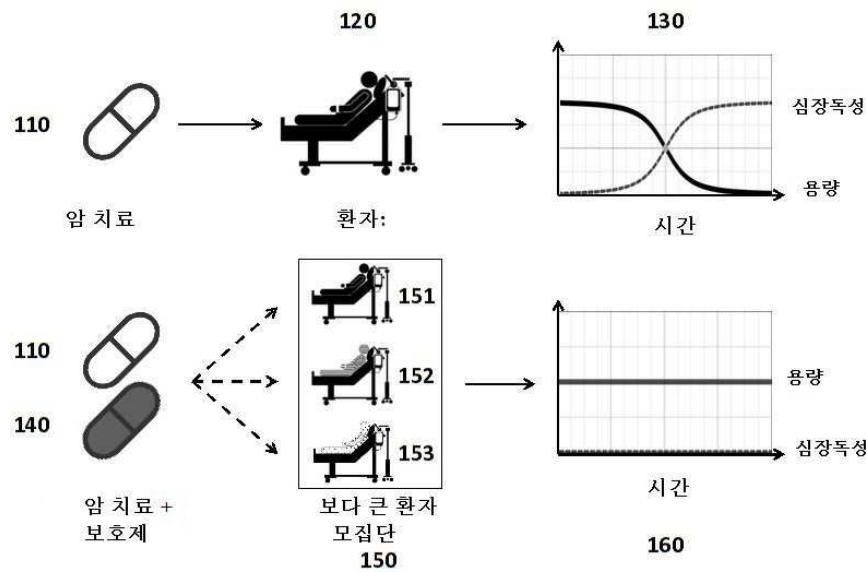
[0402] 환자는 간암으로 진단된다. 간병인은 독소루비신(5mg/ml)과 텍스라족산(50mg/ml)의 공동 제형을 환자에게 투여한다. 텍스라족산이 환자에서 심장독성 효과를 성공적으로 완화시키고 있는지의 여부를 결정하기 위하여 심전도를 수행한다. 환자는 20ms QT 연장 연장을 제공한다. 텍스라족산의 활성도를 증대시키기 위하여, 간병인은 독소루비신(5mg/ml)과 (100mg/ml)의 정맥내 투여 전 24시간에 미리세틴(100mg)을 환자에게 투여한다. 처리 후에, 심전도를 수행한 바, 환자는 QT 연장의 징후를 보이지 않는다. 간암이 근절되었음을 확인하기 위하여 환자는 조직 생검을 수행한 후에 수주에 걸쳐서 치료를 계속해서 받을 수 있다.

[0403] 당업자에게 명백한 바와 같이, 본 발명의 많은 수정 및 변형이 그의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 여기에 기술된 특정 실시형태는 단지 예로서 제공되며, 본 발명은 청구범위가 부여되는 등가물의 전체 범위와 함께 첨부된 청구범위에 의해서만 한정된다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

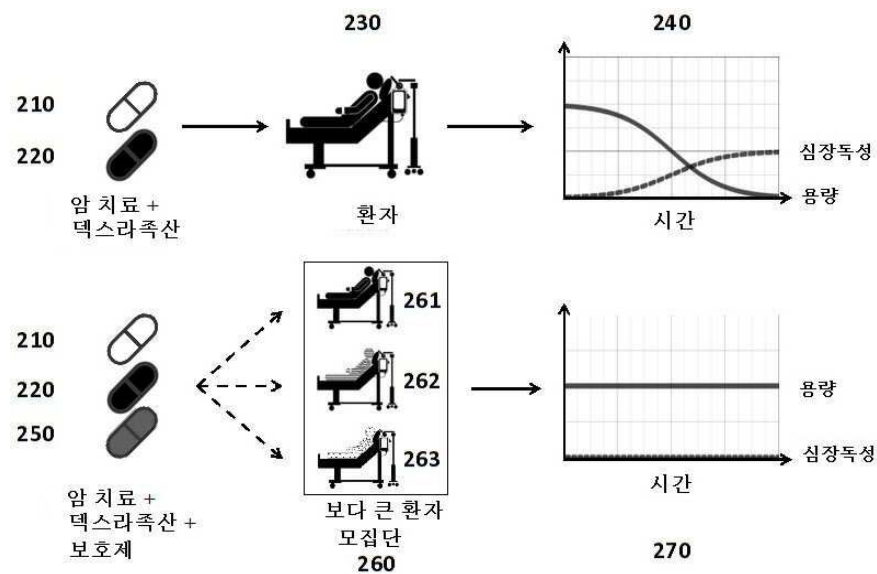
[0404] 본 명세서에 인용된 모든 참고 문헌, 특허 및 비특허는, 마치 각각의 개별 간행물 또는 특허 또는 특허 출원이 그 전문이 모든 목적을 위하여 참고로 포함되도록 구체적으로 그리고 개별적으로 나타낸 것처럼 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다.

도면

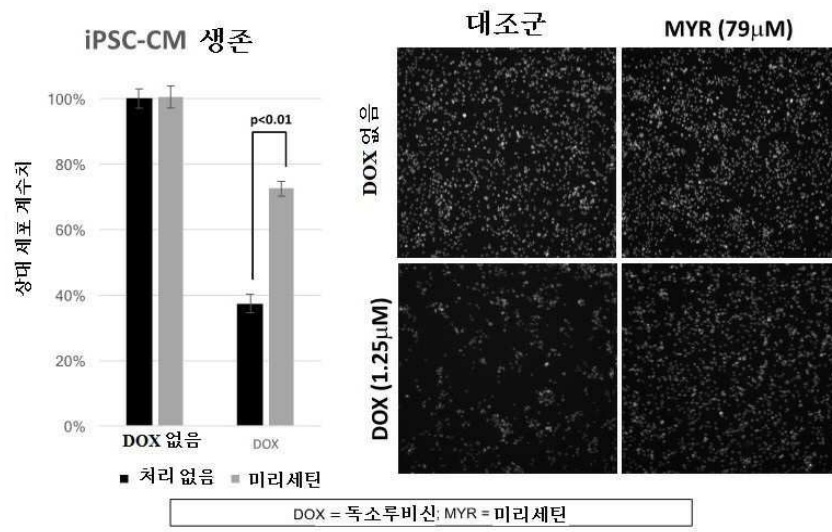
도면1



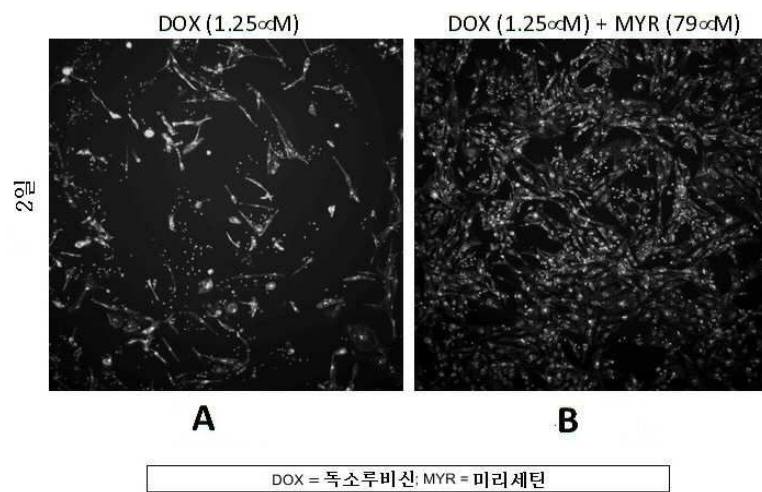
도면2



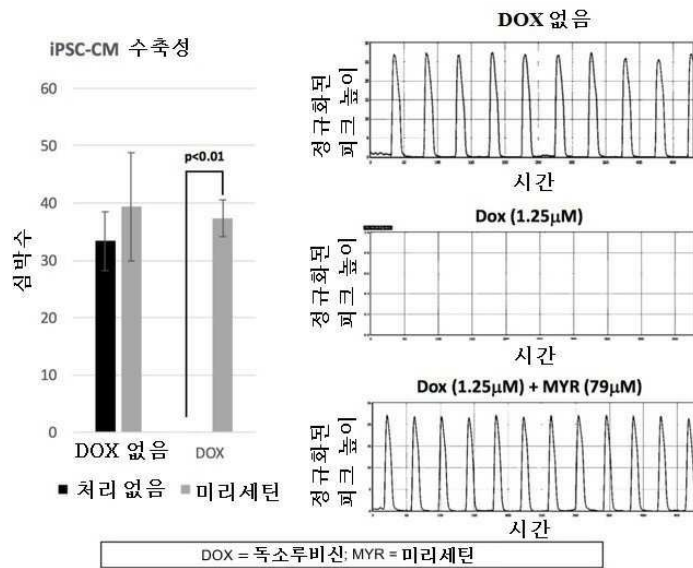
도면3



도면4



도면5

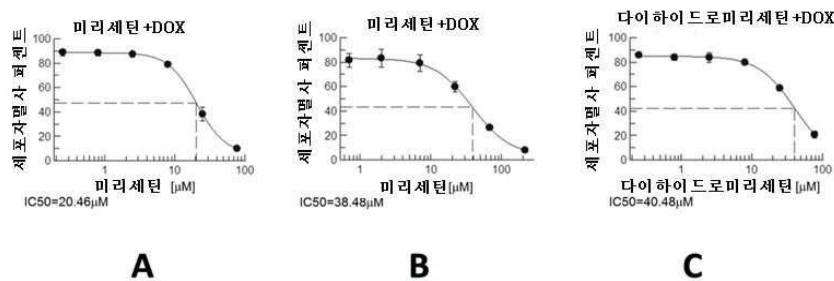


도면6

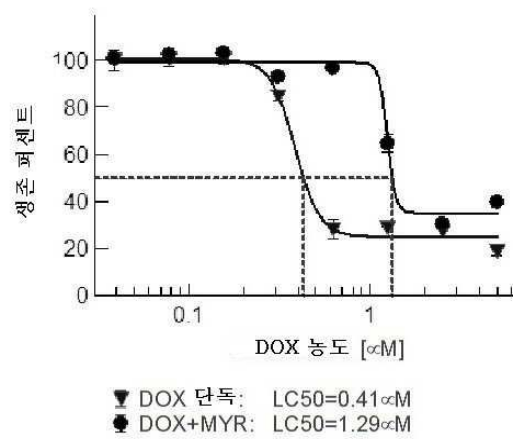
A	총 세포 계수치	DOX 농도 (μM)	평균		표준편차	
			0	1.25	0	1.25
		처리 없음	854,350	3195.67	251.02	241.42
		미리세틴 (79 μM)	8586.33	6187.67	285.98	194.28
B	세포%	DOX 농도 (μM)	평균		표준편차	
			0	1.25	0	1.25
		처리 없음	100.00%	37.40%	2.94%	2.83%
		미리세틴 (79 μM)	100.50%	72.43%	3.35%	2.27%
C	심박수(BPM)	DOX 농도 (μM)	평균		표준편차	
			0	1.25	0	1.25
		DMSO	33.33	0.00	5.13	0.00
		미리세틴 (79 μM)	39.33	37.33	9.45	3.21

DOX = 독소루비산, MYR = 미리세틴

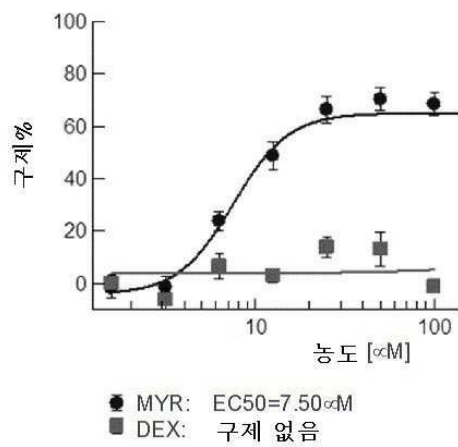
도면7



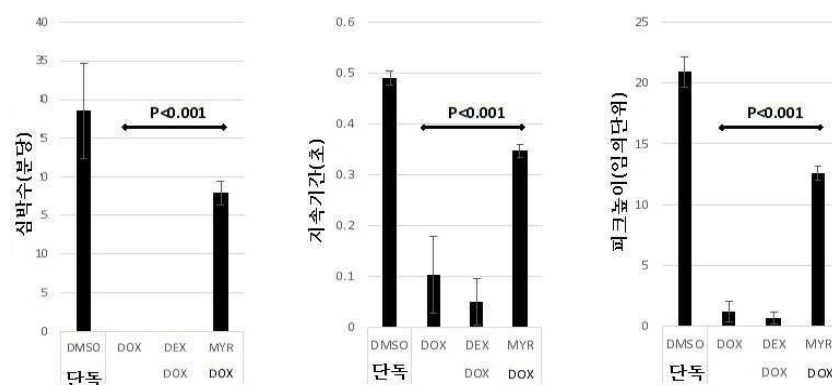
도면8



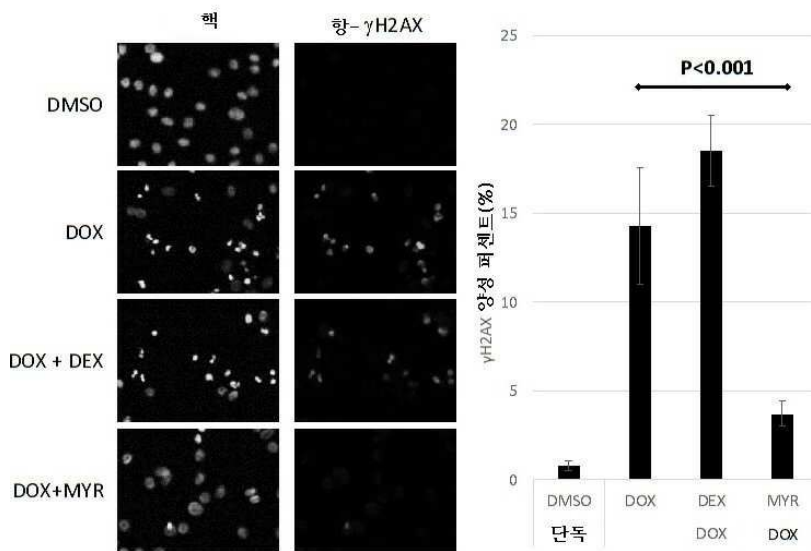
도면9



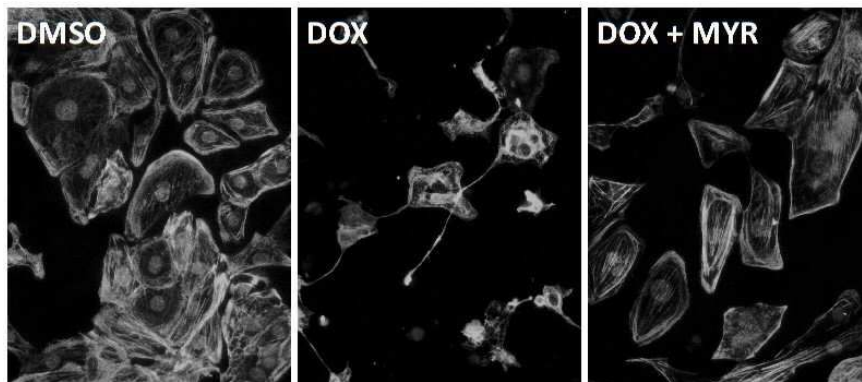
도면10



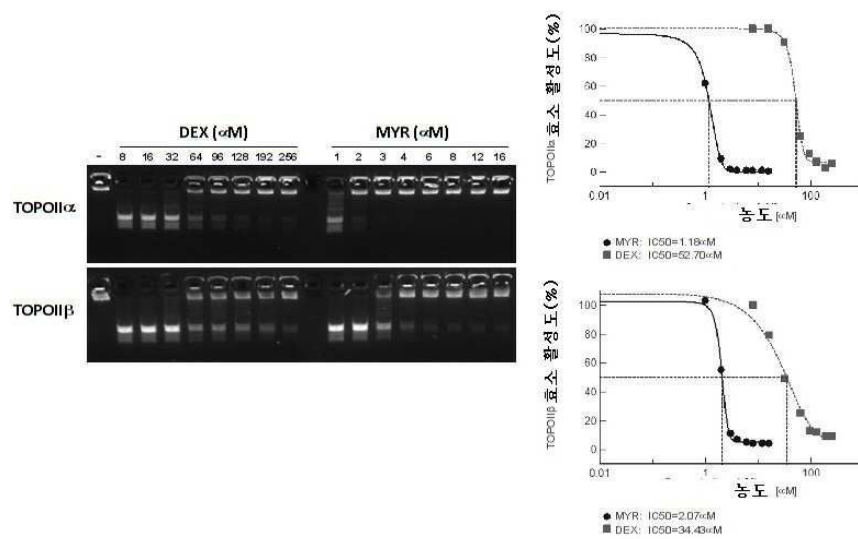
도면11



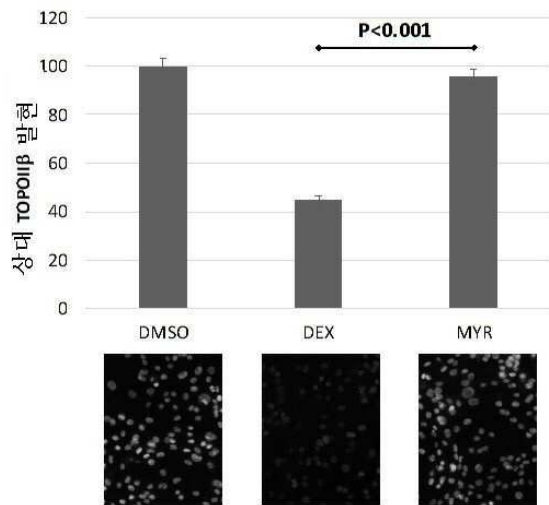
도면12



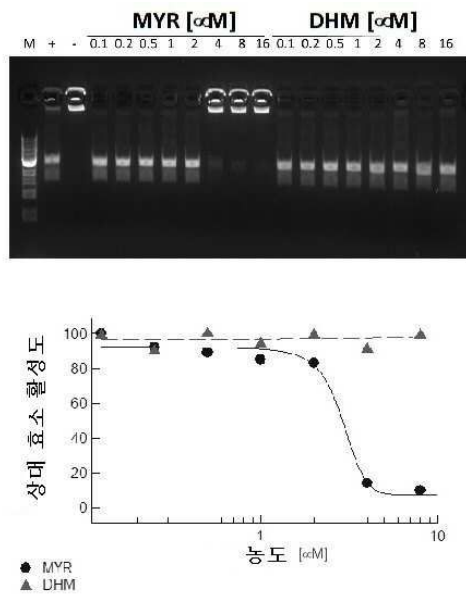
도면13



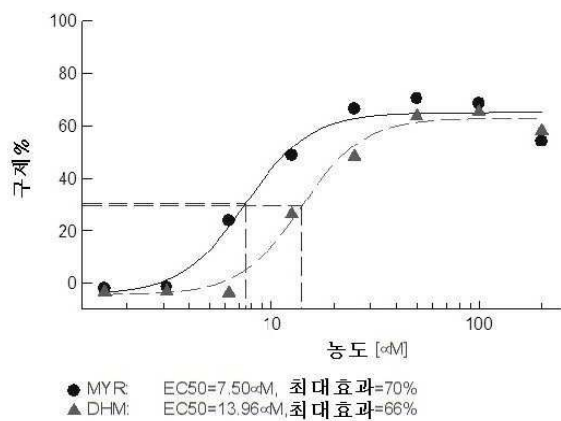
도면14



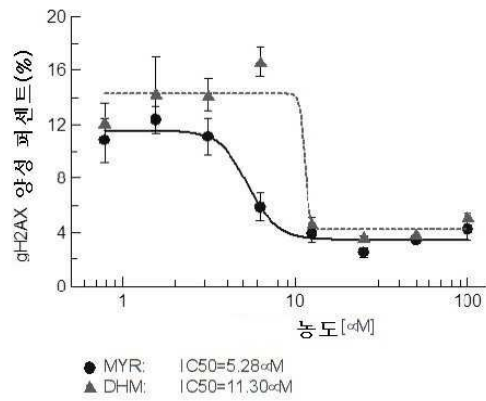
도면15



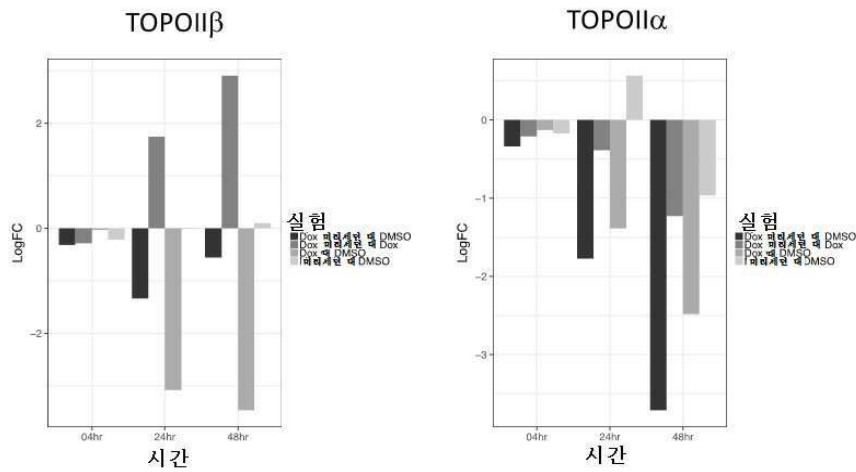
도면16



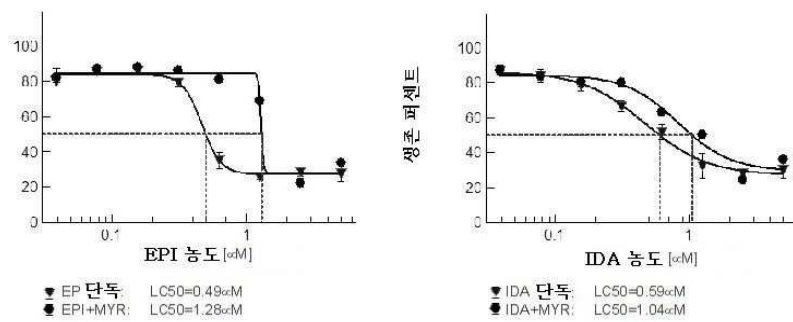
도면17



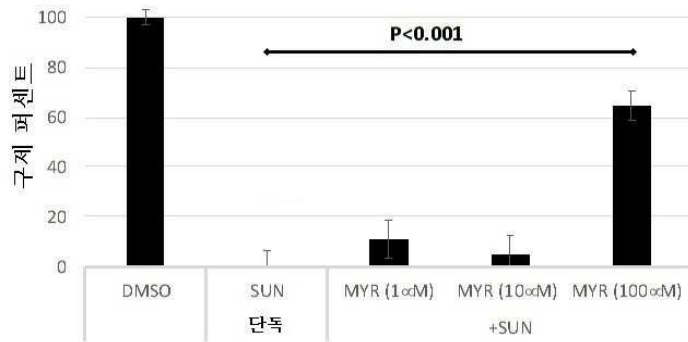
도면18



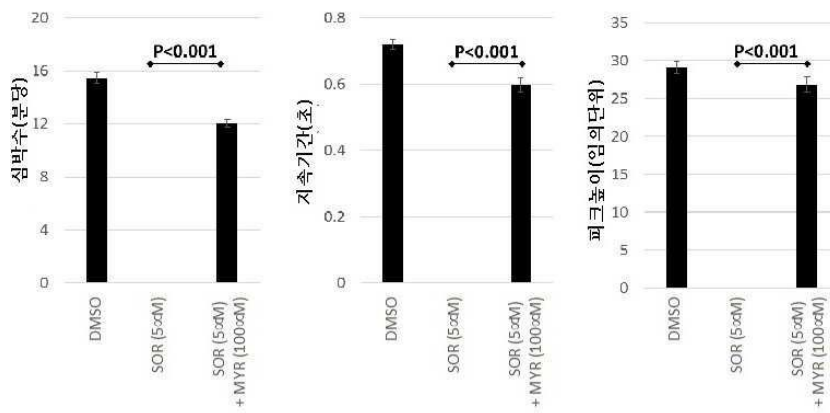
도면19



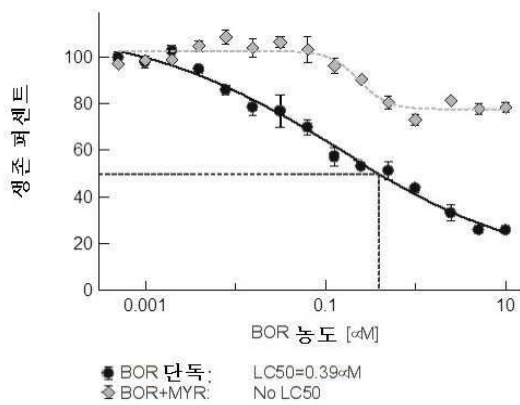
도면20



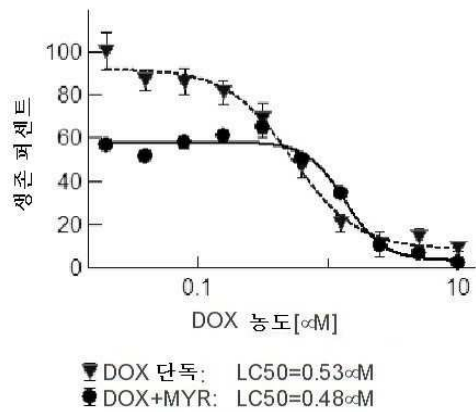
도면21



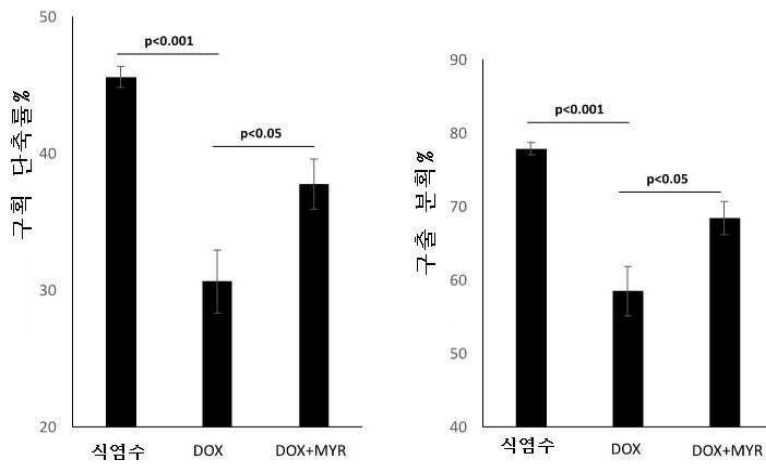
도면22



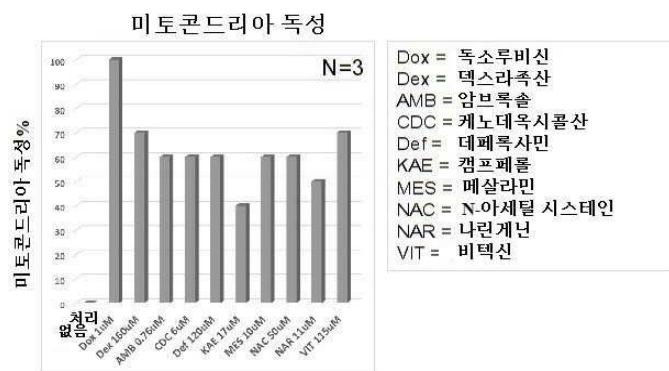
도면23



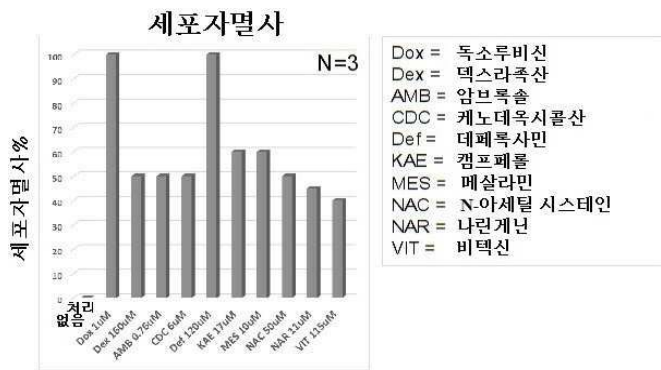
도면24



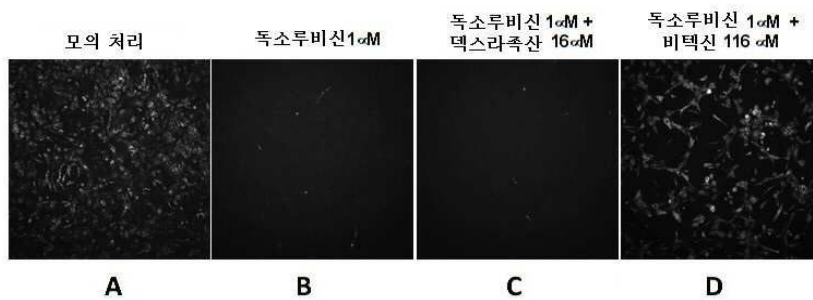
도면25



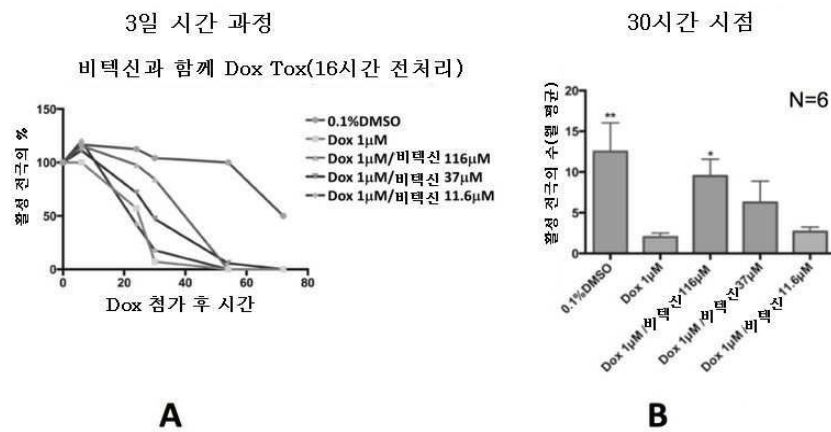
도면26



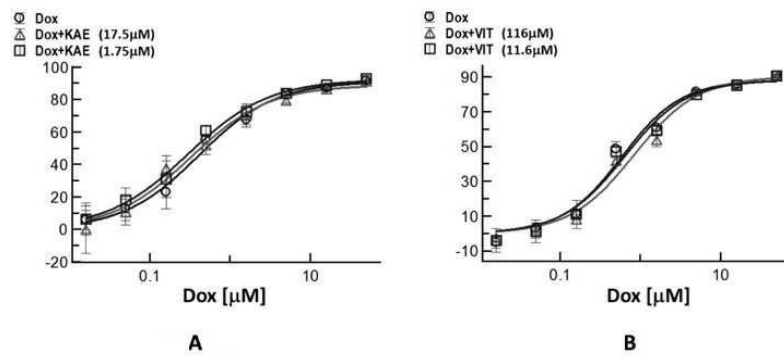
도면27



도면28



도면29



Dox = 독소루비신; KAE = 캄프테롤; VIT = 비택신